

Aus der Klinik für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung der Wertigkeit
von CT-Thorax versus Röntgen-Thorax der Lunge
im Rahmen des Staging bei Kopf-Hals-Malignomen
bezogen auf die therapeutischen Konsequenzen
– eine retrospektive Studie –**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Krummenauer
aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 18.12.2020

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abstracts	5
Deutsch	5
Englisch.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	12
1 Einleitung.....	13
1.1 Hintergrund	13
1.2 Kopf-Hals-Malignome.....	14
1.2.1 Epidemiologie	14
1.2.2 Ätiologie	15
1.2.3 Anatomische Grundlagen und Metastasierungsverhalten.....	16
1.2.4 Klassifikation	18
1.2.5 Therapie.....	20
1.2.6 Nachsorge.....	22
1.2.7 Prognose.....	22
1.3 Staging von Kopf-Hals-Malignomen	24
1.3.1 Allgemeine Staginguntersuchungen	24
1.3.2 Bildgebung der Lunge	26
1.4 Lungenmetastasen bei Kopf-Hals-Malignomen	29
1.4.1 Epidemiologie	29
1.4.2 Risikofaktoren	29
1.4.3 Therapie.....	30
2 Fragestellung.....	33
3 Material und Methoden	34
3.1 Patientenauswahl.....	34
3.2 Datenerfassung.....	35

3.3	Staginguntersuchungen	36
3.4	Klassifizierung der Stagingbefunde	36
3.5	Weiterführende Diagnostik	36
3.6	Finale Klassifizierung nach weiterführender Diagnostik	37
3.7	Statistische Auswertung	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Patienten	39
4.1.1	Alter	40
4.1.2	Geschlecht	41
4.1.3	Tumorlokalisierung	42
4.1.4	TNM-Klassifikation, UICC-Stadium	43
4.1.5	Therapieverfahren	47
4.2	Pulmonale Stagingbefunde	48
4.2.1	Initiale Bildgebung	49
4.2.2	Verlaufsbildgebung	65
5	Diskussion	79
5.1	Stand der Wissenschaft	79
5.2	Patientencharakteristika	85
5.3	Wertigkeit Röntgen-Thorax und CT-Thorax	88
5.4	Therapieverzögerung	90
5.5	Limitationen der Studie	91
6	Zusammenfassung	94
7	Literaturverzeichnis	96
	Eidesstattliche Versicherung	107
	Lebenslauf	108
	Danksagung	109

Abstracts

Deutsch

Hintergrund: Der Diagnostik von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, aufgrund ihrer Häufigkeit insbesondere Plattenepithelkarzinome (HNSCC), kommt im Hinblick auf die Festlegung eines Gesamtbehandlungskonzepts besondere Bedeutung zu. Für das pulmonale Staging wird routinemäßig die CT-Thorax gegenüber dem Röntgen-Thorax bevorzugt eingesetzt. Haupthypothese dieser Arbeit ist, dass seit Einführung der CT-Thorax klinikintern vermehrt falsch-positive Befunde auftraten, die des Öfteren einer weiteren Abklärung bedurften und womöglich den Therapiebeginn verzögerten.

Ziele der Arbeit: Retrospektive Datenanalyse von Patienten mit stationär durchgeführtem Staging von HNSCC mittels Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax. Identifikation der Patientencharakteristika, Erhebung der Wertigkeiten von Röntgen-Thorax und CT-Thorax, detaillierte Fallbeschreibung bei notwendiger Zusatzdiagnostik und Quantifizierung der Therapieverzögerung bei auffälligen pulmonalen Stagingbefunden.

Material und Methoden: Retrospektive Datenanalyse von Patienten mit HNSCC und stationärem Staging von 2008 bis 2011. Einteilung nach Modalität des pulmonalen Staging in zwei Gruppen: Januar 2008 bis Dezember 2009 mittels Röntgen-Thorax (Gruppe Rö-T), Januar 2010 bis Mai 2011 mittels CT-Thorax (Gruppe CT-T). Die Identifikation der Patientenfälle erfolgte mithilfe der ICD-Kodierungen im klinikinternen Patientendokumentationssystem SAP. Stagingbefunde wurden nach initialer und Verlaufsbildgebungen gruppiert. Auffällige Befunde wurden zudem unterteilt in „hochgradig malignomsuspekt“, „malignomsuspekt“ und „kontrollbedürftig“. Fälle, die eine Zusatzdiagnostik erhielten, wurden ausführlich beschrieben. Mittels Vierfeldertafeln wurden die Wertigkeiten der beiden diagnostischen Verfahren für die initiale Bildgebung erhoben.

Ergebnisse: In die Gruppe Rö-T wurden 90 Patienten eingeschlossen, in die Gruppe CT-T 99 Patienten. Für das Röntgen-Thorax (Gruppe Rö-T) ergab sich eine Sensitivität von 50,0%, eine Spezifität von 95,2% und eine Falsch-positiv-Rate von 4,8% ($p=0,114$). Für die CT-Thorax (Gruppe CT-T) ließen sich eine Sensitivität von 100,0%, eine Spezifität von 83,9% und eine Falsch-positiv-Rate von 16,1% errechnen ($p<0,001$). In der Gruppe Rö-T betrug die Therapieverzögerung 10,7 Tage ($p=0,092$), in der Gruppe CT-T 3,1 Tage ($p=0,928$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,272$). Ein negativer Einfluss der CT-Thorax auf den Therapiebeginn konnte daher nicht belegt werden.

Diskussion: Die Wertigkeiten der beiden diagnostischen Modalitäten entsprachen im Wesentlichen denen der Literatur. Eine eher mittlere Patientenzahl und das retrospektive Studiendesign schränkten die Qualität der Daten ein. Die Haupthypothese, dass die CT-Thorax

in der untersuchten Klinik mehr falsch positive Befunde im Staging von HNSCC produzierte als das zuvor verwendete Röntgen-Thorax, konnte bestätigt werden. Eine Einschränkung bestand darin, dass hinsichtlich der Vierfeldertafeln zur Errechnung der Wertigkeiten nur für die Gruppe CT-T statistische Signifikanz bestand. Trotzdem sollte die CT-Thorax aufgrund ihrer deutlich höheren Sensitivität gegenüber dem Röntgen-Thorax weiterhin als das diagnostische Instrument der Wahl beim Staging von HNSCC gelten.

Englisch

Introduction: The diagnosis of malignant tumors of the head and neck, especially head and squamous cell carcinoma (HNSCC), has pivotal meaning when deciding on individualized treatment plans. For pulmonary staging, chest computed tomography (CT) is routinely used in favor of chest X-ray. Our main hypothesis states that, within our clinic, introducing chest CT has led to more false-positive findings, which often prompted additional diagnostic measures and may have led to treatment delay.

Objective: Retrospective data analysis of in-patient staging of HNSCC by either chest X-ray or chest CT.

Material and methods: Retrospective data analysis of patients with HNSCC and in-patient staging from 2008 until 2011. Patient classification into two groups: patients receiving chest X-ray from January 2008 until December 2009 (group "Rö-T"), patients receiving chest CT from January 2010 until Mai 2011. Identification of patient records was carried out by searching ICD codes within the hospital's SAP program. Findings were grouped for initial and follow-up staging. Suspicious findings were subsequently classified into "highly suspicious for malignancy", "suspicious for malignancy" and follow-up needed". Cases that required additional diagnostic measures to verify suspicion were described thoroughly. For both groups, statistical measures were calculated using fourfold tables for initial staging. Treatment delay for suspicious findings was additionally quantified.

Results: 90 patients were included in group Rö-T, 99 patients in group CT-T. For chest X-ray (group Rö-T), statistical measures were: sensitivity 50.0%, specificity 95.2%, false positive rate 4.8% ($p = 0.114$). For chest CT (group CT-T), statistical measures were: sensitivity 100.0%, specificity 83.9%, false positive rate 16.1% ($p < 0.001$). In group Rö-T, treatment delay was 10.7 days ($p=0.092$), in group CT-T 3.1 days ($p = 0,928$). The difference between both groups was also statistically not significant ($p = 0,272$). We, thus, were not able to show a negative influence of chest CT on treatment initiation.

Conclusion: Statistical measures of both staging modalities were comparable with those cited in the literature. The quality of our data was mainly limited by the moderate size in patient number and the retrospective study design. Our main hypothesis, stating that chest CT produced more

false positive findings in the staging of HNSCC than chest X-ray, could be confirmed. This had one limitation, in that only statistical measures for group CT-T showed statistical significance. Nevertheless, chest CT should remain the diagnostic modality of choice for the staging of HNSCC due to its markedly higher sensitivity compared to chest X-ray.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
ca.	circa
CA	Karzinom
CT	Computertomografie
DD	Differentialdiagnose, differentialdiagnostisch
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
DVT	Digitale Volumetomografie
EGFR	epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
FDG	Fluordesoxyglucose
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma, Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs
i. A.	im Allgemeinen
i. e.	id est, dies ist
LK	Lymphknoten
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	Millisievert
NPV	negative predictive value, negativer prädiktiver Wert
o. g.	oben genannt
OP	Operation
PECA	Plattenepithelkarzinom
PET	Positronenemissionstomografie
PPV	positive predictive value, positiver prädiktiver Wert
UICC	Union International Contre le Cancer
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Vergleich der Altersverteilung zwischen den Gruppen	40
Abb. 2:	Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen	41
Abb. 3:	Verteilung der Tumorlokalisation zwischen den Gruppen.....	42
Abb. 4:	Verteilung des T-Stadiums zwischen den Gruppen.....	43
Abb. 5:	Verteilung des N-Stadiums zwischen den Gruppen.....	44
Abb. 6:	Verteilung des Grading zwischen den Gruppen	45
Abb. 7:	Verteilung des UICC-Stadiums zwischen den Gruppen	46
Abb. 8:	Verteilung der Therapieverfahren zwischen den Gruppen.....	47
Abb. 9:	Subtypisierung initiale Bildgebung Gruppe Rö-T	49
Abb. 10:	Subtypisierung initiale Bildgebung Gruppe CT-T.....	49
Abb. 11:	Patient 1.077, initiales Röntgen-Thorax p.a. mit Rundherd im linken dorsalen Unterlappen.....	51
Abb. 12:	Patient 1.077, initiales Röntgen-Thorax seitlich mit Rundherd im linken dorsalen Unterlappen.....	51
Abb. 13:	Patient 1.077, Planungs-CT vor gestützter Punktion mit Rundherd im Segment 10 links	52
Abb. 14:	Patient 1.077, CT-Thorax mit Stanzkanal des Rundherdes im Segment 10 links	52
Abb. 15:	Patient 1.082, initiales Röntgen-Thorax p. a. mit suspektem Herdbefund in Projektion auf die 6. dorsale Rippe links.....	52
Abb. 16:	Patient 1.082, zusätzliches CT-Thorax mit Osteom bzw. Kompaktansel	52
Abb. 17:	Patient 2.082, initiales CT-Thorax mit auffälligem Rundherd im Segment 3 rechts.....	57
Abb. 18:	Patient 2.082, Größenprogredienz des Rundherdes Segment 3 rechts nach 19 Monaten.....	57
Abb. 19:	Patient 2.082, neuer Rundherd im Segment 8 links in Monat 19	57
Abb. 20:	Patient 2.082, größtenregredienter Rundherd im Planungs-CT-Thorax vor Punktion.....	57
Abb. 21:	Patient 2.085, initiales CT-Thorax transversal mit Verdichtung im rechten Oberlappen.....	58
Abb. 22:	Patient 2.085, initiales CT-Thorax sagittal mit Verdichtung im rechten Oberlappen.....	58
Abb. 23:	Patient 2.085, Verlaufs-CT-Thorax transversal nach 50 Monaten mit Zunahme der Verdichtung im rechten Oberlappen.....	58

Abb. 24:	Patient 2.085, Verlaufs-CT-Thorax sagittal nach 50 Monaten mit Zunahme der Verdichtung im rechten Oberlappen.....	58
Abb. 25:	Patient 2.085, PET-CT koronar Monat 50 mit geringem FDG-Uptake der suspekten Läsion im rechten Oberlappen	58
Abb. 26:	Patient 2.085, PET-CT transversal Monat 50 mit geringem FDG-Uptake der suspekten Läsion im rechten Oberlappen	58
Abb. 27:	Patient 2.096, initiales CT-Thorax mit subpleuralem Rundherd im Mittellappen.....	59
Abb. 28:	Patient 2.096, Verlaufs-CT Monat 70 mit größenkonstantem Rundherd.....	59
Abb. 29:	Subtypisierung Verlaufs bildgebung Gruppe Rö-T/Rö	66
Abb. 30:	Subtypisierung Verlaufs bildgebung Gruppe Rö-T/CT.....	66
Abb. 31:	Subtypisierung Verlaufs bildgebung Gruppe CT-T/CT.....	67
Abb. 32:	Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit polyzyklischem Rundherd in Segment 6 rechts.....	69
Abb. 33:	Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit weiterem polyzyklischen Rundherd in Segment 6 rechts	69
Abb. 34:	Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit polyzyklischem Rundherd in Segment 5 rechts.....	69
Abb. 35:	Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit polyzyklischem Rundherd in Segment 8 rechts.....	69
Abb. 36:	Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 20 mit ubiquitärer Metastasierung nach Thorakotomie	70
Abb. 37:	Patient 1.052, Röntgen-Thorax p.a. 2007 mit Bronchial-CA	71
Abb. 38:	Patient 1.052, Röntgen-Thorax seitlich 2007 mit Bronchial-CA	71
Abb. 39:	Patient 1.052, CT-Thorax transversal 2007 mit Bronchial-CA	71
Abb. 40:	Patient 1.052, Verlaufs-Röntgen-Thorax Monat 19 aufgrund PECA Oberkiefer bis Weichgaumen ohne suspekten Läsionen.....	71
Abb. 41:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuem suspekten Rundherd in Segment 2 rechts.....	71
Abb. 42:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 19 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 2 rechts.....	71
Abb. 43:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 23 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 2 rechts.....	71
Abb. 44:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuem suspekten Rundherd in Segment 5 rechts.....	72
Abb. 45:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 19 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 5 rechts.....	72

Abb. 46:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 23 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 5 rechts	72
Abb. 47:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuem suspektem Rundherd in Segment 6 links	72
Abb. 48:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 19 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 6 links	72
Abb. 49:	Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 23 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 6 links	72
Abb. 50:	Patient 1.072, initiales Röntgen-Thorax p.a. mit unauffälligem Befund	73
Abb. 51:	Patient 1.072, initiales Röntgen-Thorax seitlich mit unauffälligem Befund	73
Abb. 52:	Patient 1.072, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuer großer Raumforderung	74
Abb. 53:	Patient 2.103, unauffälliges Verlaufs-CT-Thorax Monat 5	75
Abb. 54:	Patient 2.103, Verlaufs-CT-Thorax Monat 14 mit zentraler Raumforderung rechts	75

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms gemäß UICC [46].....	18
Tab. 2:	UICC-Stadien von Tumoren der Mundhöhle [46].....	19
Tab. 3:	Grading-Einteilung malignen Tumorgewebes [46].....	20
Tab. 4:	Residualstatus nach Tumorresektion [46]	20
Tab. 5:	Eingeschlossene Diagnosen nach ICD-10	35
Tab. 6:	Häufigkeiten nach Alter in beiden Gruppen	40
Tab. 7:	Tumorgroße beider Gruppen nach TNM-Klassifikation.....	43
Tab. 8:	Nodalstatus beider Gruppen nach TNM-Klassifikation	44
Tab. 9:	Vierfeldertafel der initialen Lungenbefunde der Gruppe Rö-T.....	60
Tab. 10:	Vierfeldertafel der initialen Lungenbefunde der Gruppe CT-T	61
Tab. 11:	Deskriptive statistische Größen der initialen Lungenbefunde beider Gruppen.....	62
Tab. 12:	Therapieverzögerung Gruppe Rö-T	63
Tab. 13:	Statistische Auswertung der Therapieverzögerung Gruppe Rö-T mittels Mann-Whitney-U-Test.....	63
Tab. 14:	Therapieverzögerung Gruppe CT-T	64
Tab. 15:	Statistische Auswertung der Therapieverzögerung Gruppe CT-T mittels Mann-Whitney-U-Test.....	64
Tab. 16:	Statistische Auswertung des Gruppenvergleichs der Therapieverzögerung mittels Mann-Whitney-U-Test.....	64
Tab. 17:	Vierfeldertafel der Verlaufslungenbefunde der Gruppe Rö-T mittels Rö-Thorax.....	76
Tab. 18:	Vierfeldertafel der Verlaufslungenbefunde der Gruppe Rö-T mittels CT-Thorax.....	77
Tab. 19:	Vierfeldertafel der Verlaufslungenbefunde der Gruppe CT-T.....	78

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gehören zu den häufigsten malignen Erkrankungen weltweit (1). Im Rahmen eines interdisziplinären Therapieplans, bestehend aus chirurgischen, strahlen- sowie chemotherapeutischen Maßnahmen, steht den hochspezialisierten Ärzten im Rahmen der Leitlinien eine Reihe an Behandlungsoptionen zur Verfügung. Voraussetzung hierfür ist eine möglichst frühzeitige, vor allem aber valide Diagnosestellung im Sinne des Tumorstaging.

Im Hinblick auf die Entscheidung über die korrekte leitliniengerechte Therapie sind nicht nur die Klassifikation des Primärtumors und einer möglichen lokoregionären Metastasierung entscheidend. Gerade auch die frühzeitige Detektion von Fernmetastasen ist essentieller Bestandteil des Tumorstaging, da diese das therapeutische Vorgehen und letztlich auch die Prognose von Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen maßgeblich beeinflusst (2). Die häufigste Lokalisation einer Fernmetastasierung bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellen Lungenmetastasen dar (3-6).

Für das Erfassen von Lungenmetastasen stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Im Zuge der Weiterentwicklung radiologischer Untersuchungstechniken nimmt die Computertomographie (CT) dabei eine zentrale Rolle ein. Die konventionelle Röntgenaufnahme wurde somit im Rahmen des Tumorstaging im Hinblick auf eine pulmonale Metastasierung größtenteils verdrängt (7).

Unter beiden Verfahren bietet die CT diverse Vorteile, so vor allem eine präzise und kontrastreiche Darstellung sämtlicher relevanter Strukturen in ihrer exakten anatomischen Lage, die (wenn auch im Vergleich zum konventionellen Röntgenbild geringere, aber doch diagnostisch hohe) räumliche Auflösung sowie die verhältnismäßig kurze Untersuchungszeit. Nachteile sind die höhere Strahlenexposition gerade im Vergleich zum konventionellen Röntgenbild und das Risiko falsch positiver Befunde, insbesondere bei kleinen pulmonalen Läsionen, mit aller diagnostischen und therapeutischen Konsequenz (7-9).

Die vorliegende Arbeit vergleicht die klinikinterne retrospektive Datenlage dieser zwei bildgebenden Verfahren – Röntgen-Thorax sowie CT-Thorax – im Zuge des Tumorstaging von Kopf-Hals-Malignomen hinsichtlich ihrer statistischen Gütekriterien sowie der diagnostischen und therapeutischen Folgen falsch positiver pulmonaler Herdbefunde.

1.2 Kopf-Hals-Malignome

Malignome im Kopf-Hals-Bereich umfassen eine Vielzahl an Tumoren unterschiedlicher Lokalisation, hierzu zählen Mundhöhle, Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx sowie Nase, Nasennebenhöhlen, Speicheldrüsen, Kiefer, Orbita und die Haut (10). Hinsichtlich der Histopathologie gibt es verschiedene Tumorarten, jedoch überwiegt das Plattenepithelkarzinom (PECA) mit einem Anteil von 85 bis 90 % deutlich (11, 12). In dieser Arbeit sollen v. a. PECA von Mundhöhle und Oropharynx untersucht werden. In der folgenden Arbeit werden PECA des Kopf-Hals-Bereichs auch mit dem englischen Akronym HNSCC für „head and neck squamous cell carcinoma“ benannt.

Die komplexe Anatomie im Kopf-Hals-Bereich, die durch eine maligne Gewebeentartung in ihrer Funktionalität und Ästhetik oftmals empfindlich gestört wird, verlangt die sorgfältige Abwägung therapeutischer Maßnahmen unter der Berücksichtigung, das therapeutische Vorgehen so radikal wie nötig und gleichzeitig so schonend wie möglich durchzuführen. Durch chirurgische bzw. radiochemo- oder radiotherapeutische Behandlungen sollten Sprach- und Schluckapparat sowie Geruchs- und Geschmacksorgane möglichst geschont bzw. wieder hergestellt werden, denn funktionelle oder ästhetische Einbußen im Rahmen einer Tumorthherapie gehen häufig einher mit wesentlichen Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten.

1.2.1 Epidemiologie

Tumoren mit Primarius im Kopf-Hals-Bereich gehören zu den häufigsten malignen Neoplasien des Menschen. Weltweit werden bzgl. HNSCC jährlich ca. 400.000 bis 600.000 Neuerkrankungen sowie 223.000 bis 300.000 Todesfälle registriert (13). In Deutschland wurden 2014 laut Robert Koch-Institut insgesamt knapp 13.000 Neuerkrankungen von Malignomen in Mundhöhle und Rachen sowie knapp 5.500 Todesfälle erfasst (12). Die Anzahl der Neuerkrankungen an HNSCC entspricht einem Anteil von 2,7 % an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (12). Für 2018 schätzt das Robert Koch-Institut die Neuerkrankungszahl in Deutschland auf 13.700 (12). Es sind wesentlich mehr Männer als Frauen betroffen, wobei die Angaben abhängig von der Literatur und der Tumorlokalisierung zwischen 2:1 und 15:1 schwanken (11). Darüber hinaus wird das Auftreten von Kopf-Hals-Malignomen mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher: in Europa sind 98 % der betroffenen Patienten über 40 Jahre und 50 % über 60 Jahre alt (11). In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2014 für Frauen bei 66 Jahren und für Männer bei 63 Jahren (12).

1.2.2 Ätiologie

Die Entwicklung maligner Tumore der Mundschleimhaut entspricht einer multiphasischen sowie multifaktoriellen Genese, die meist über dysplastische Vorstufen wie Leukoplakien und Erythroplakien (letztere entspricht einer obligaten Präkanzerose) über Jahre hinweg zur Neoplasie oraler oder oropharyngealer Schleimhaut führt (10, 14). Sowohl endogene als auch exogene Einflüsse der Karzinogenese sind bekannt.

Die wichtigsten exogenen Risikofaktoren und damit mutagenen Substanzen in der Entstehung von HNSCC sind Alkohol- und Tabakkonsum. Tabakrauch enthält über 400 Inhaltstoffe, ca. 80 davon werden von der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) als karzinogen angesehen (15). Die wichtigsten Vertreter karzinogener Inhaltstoffe des Tabakrauchs sind Nitrosamine sowie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Raucher haben ein 5- bis 25-fach erhöhtes Risiko für HNSCC (16-18). Alkoholkonsum allein erhöht ebenfalls das Risiko für HNSCC, obgleich es oft schwierig ist, diesen vom Einfluss des Tabakrauchs zu trennen, da meist beide Substanzen konsumiert werden (17, 19, 20). Nachgewiesen sind jedoch mutagene sowie karzinogene Eigenschaften von Ethanol und seiner Abbauprodukte, v. a. Acetaldehyd (21). Nachgewiesen ist ein 5- bis 6-fach erhöhtes Risiko für HNSCC bei Alkoholkonsum von >50 g Ethanol/Tag versus <10 g Ethanol/Tag (22). Alkohol wirkt ebenso als Kokarzinogen, indem es die Epithelbarriere schädigt und den Übertritt anderer Karzinogene erleichtert (23, 24).

Weitere wichtige Risikofaktoren sind virale Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus (HPV, z. B. Typ 16) v. a. für Oropharynxkarzinome und mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) für Nasopharynxkarzinome; ein genereller Zusammenhang zwischen EBV und HNSCC ist jedoch nicht nachgewiesen (25-27). Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) gehen ebenso mit einer erhöhten Rate von HNSCC einher. In jüngerer Zeit zeigte sich insbesondere in Industrienationen ein Anstieg an HNSCC trotz seit den 1980er Jahren sinkenden Zahlen an Nikotin- und Alkoholabhängigkeit. Als Ursache für diese Entwicklung konnten epidemiologische Studien eine Zunahme an v. a. HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen belegen (28, 29). Auch eine unzureichende Zahnhygiene sowie parodontale Erkrankungen können die Bildung maligner Tumoren z. B. der Mundhöhle sowie der Zunge begünstigen (30, 31).

Obgleich exogene Faktoren den entscheidenden Einfluss auf die Karzinogenese bei HNSCC haben, entwickelt nicht jeder diesen Umwelteinflüssen exponierte ein Malignom. Daher entstand die Hypothese, dass auch endogene Faktoren interindividuell Auswirkung auf die Pathogenese von HNSCC haben müssen. Die molekularbiologische Forschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass die genetische Suszeptibilität eines Menschen sein Risiko für die

Karzinogenese auf der Grundlage von Enzym polymorphismen, Expressionsänderungen zellzyklusregulierender Gene sowie von Unterschieden in der DNA-Reparaturkapazität mitbestimmt (32, 33). Enzym polymorphismen wurden zum Beispiel für das Cytochrom-P450-System (34, 35), die Alkohol- und die Aldehyddehydrogenase (36) nachgewiesen. Expressionsänderungen zellzyklusregulierender Gene führen zu Mutationen von Onkogenen wie c-erb oder c-myc bzw. Tumorsuppressorgenen wie dem p53-Gen, die für die Begünstigung der Tumorentstehung verantwortlich sind (33). Zudem wurden Unterschiede der Reparaturkapazität von DNA-Schäden in durch tabakspezifische Mutagene geschädigten Lymphozyten von Krebspatienten gefunden (37).

1.2.3 Anatomische Grundlagen und Metastasierungsverhalten

HNSCC entstehen sowohl in verhornendem als auch nicht-verhornendem Plattenepithel. In der vorliegenden Schrift soll lediglich auf die anatomischen Gegebenheiten von Mundhöhle und Oropharynx eingegangen werden, da nur Daten der Patienten mit Tumoren dieser Lokalisationen Einschluss in die Datensammlung fanden.

Die Mundhöhle (Cavitas oris) wird nach kranial durch den harten Gaumen zur Nasenhöhle abgegrenzt, nach kaudal bildet der Mundboden die muskuläre Aufhängung der Zunge am Unterkiefer. Ventrale Begrenzung sind die Lippen, dorsal stellen die vorderen, mobilen zwei Drittel der Zunge bis zu den Papillae vallatae die Abgrenzung zu dem zum Oropharynx gehörenden Zungengrund dar (14). Medial und lateral begrenzen die Alveolarfortsätze von Unter- und Oberkiefer sowie die Zähne die Mundhöhle. Zwischen den Alveolarfortsätzen und Lippen bzw. Wangenschleimhaut liegt das Vestibulum oris, einwärts der Zahnbögen die eigentliche Mundhöhle, die Cavitas oris propria. Die Schlundenge, Isthmus faucium, bildet den Übergang zum Pharynx (38, 39). Zu den Mundhöhlenkarzinomen zählt man dementsprechend PECA des Mundbodens, der vorderen zwei Drittel der Zunge, der Alveolarfortsätze von Ober- und Unterkiefer, des harten Gaumens, des vorderen Gaumenbogens sowie der Wangenschleimhaut (14). PECA der Mundhöhle metastasieren in der Regel in submentale, submandibuläre und kranijuguläre, später auch in mediojuguläre Lymphknoten (40-42). PECA der Mundhöhle stellen ca. 30% aller HNSCC dar; bei Erstdiagnose liegen bei ca. 30 bis 50 % der Fälle Lymphknotenmetastasen vor, in 7 bis 15 % sind sie bilateral nachweisbar (10).

Der Rachen (Pharynx) gliedert sich in drei ineinander übergehende, funktionell zusammengehörige Teile: Pars nasalis pharyngis (Nasopharynx), Pars oralis pharyngis (Oropharynx), Pars laryngea pharyngis (Hypopharynx) (38). Der Nasopharynx wird kranial durch die Schädelbasis begrenzt, die kaudale Vorderwand bildet der weiche Gaumen; rostral ist

der Nasopharynx von der Nasenhöhle benachbart, von der er durch die Choanen getrennt wird, nach kaudal geht er unterhalb der Gaumensegels in den Oropharynx über (38). Der Oropharynx selber erstreckt sich auf Höhe des 3. Halswirbels vom weichen Gaumen bis zum Oberrand der Epiglottis/Valleculaboden und öffnet sich nach ventral über den Isthmus faucium in die Mundhöhle; er besteht weiterhin aus der Tonsilla palatina, dem Zungengrund sowie den Valleculae epiglotticae (43). Der Hypopharynx erstreckt sich vom Oberrand der Epiglottis/Valleculaboden bis zum Ringknorpel bzw. in die Sinus piriformes in Form einer umgekehrten Pyramide auslaufend; die Hinterwand liegt vor den Körpern des 4. bis 6. Halswirbels und geht in den Ösophagus über; an der Vorderwand befindet sich kranial der von Epiglottis und Plicae aryepiglotticae eingefasste Kehlkopfeingang, kaudal die Rückfläche der Stellknorpel und des Ringknorpels mit den entsprechenden Muskeln (38, 43). Die Ausdehnung des gesamten Rachens reicht damit von der Schädelbasis bis auf Höhe des 6. Halswirbels. Der Metastasierungsweg von Tumoren des Pharynx beginnt in den kraniojugulären Lymphknotengruppen und betrifft später auch die medio- und kaudojugulären Level (40-42); seltener treten Lymphknotenmetastasen auch in den retropharyngealen Level auf (44, 45). PECA des Oropharynx umfassen ca. 20 % der HNSCC; bei Diagnosestellung sind bereits 45 bis 75 % der Tumoren lokoregionär metastasiert, 7 bis 32 % zeigen bilateralen Lymphknotenbefall (10).

1.2.4 Klassifikation

Die Einteilung der HNSCC erfolgte mithilfe des durch die Union International Contre le Cancer (UICC) etablierten TNM-Systems, in der vorliegenden Arbeit in der 7. Auflage (Tab. 1) (46). Mittlerweile liegt seit Anfang 2017 eine neuere Version vor.

Tab. 1: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren am Beispiel des Mundhöhlenkarzinoms gemäß UICC [46]

Kategorie	Ausprägung	Definition
Tumorgröße	T0	Primärtumor nicht nachweisbar/unbekannt
	Tis	Carcinoma in situ/keine Infiltration der Basalmembran
	T1	maximaler Durchmesser ≤ 2 cm
	T2	maximaler Durchmesser > 2 cm ≤ 4 cm
	T3	maximaler Durchmesser > 4 cm
	T4a	Tumor infiltriert kortikalen Knochen, Zungenmuskulatur, Kieferhöhle, Gesichtshaut
	T4b	Tumor infiltriert Spatium masticatorium, Proc. pterigoideus, Schädelbasis, A. carotis interna
lokoregionale Lymphknoten	N0	keine LK-Metastase nachweisbar
	N1	solitäre Metastase in ipsilateralem LK, Durchmesser LK ≤ 3 cm
	N2a	solitäre Metastase in ipsilateralem LK, Durchmesser LK > 3 cm ≤ 6 cm
	N2b	multiple Metastasen in ipsilateralen LK, Durchmesser LK ≤ 6 cm
	N2c	multiple Metastasen in bilateralen LK, Durchmesser LK ≤ 6 cm
	N3	Vorhandensein mind. einer Metastase mit Durchmesser LK > 6 cm
Fernmetastasen	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase(n)

Hierbei werden Angaben zur Größe des Primärtumors (T), zum Ausmaß der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung (N) sowie zum Status einer Fernmetastasierung (M) vereint. Die UICC subsummierte die möglichen TNM-Konstellationen zu vier bzw. sechs Tumorstadien

(Tab. 2). Die TNM-Klassifikation ist Grundlage für das Staging, die exakte Befunddokumentation sowie die korrekte Therapie von HNSCC und erlaubt evidenzbasierte Aussagen zur Prognose der Erkrankung (46).

Tab. 2: UICC-Stadien von Tumoren der Mundhöhle [46]

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	
III	T1	N1	
	T2	N1	
	T3	N0, N1	
IVa	T1-3	N2	
	T4a	N0-2	
IVb	Jedes T	N3	
	T4b	Jedes N	
IVc	Jedes T	Jedes N	

Wird eine Tumorerkrankung mithilfe bildgebender Verfahren oder kleiner chirurgischer diagnostischer Eingriffe wie einer Probebiopsie klassifiziert, erhält die TNM-Formel die Ergänzung „clinical“ (c). Ist eine chirurgische Therapie von Primärtumor, lokoregionärer Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung erfolgt und wurden sowohl der Primärtumor als auch eventuelle Lymphknotenmetastasen feingeweblich gesichert, erhält die Tumorformel den Zusatz „(histo)pathologisch“ (p).

Im Rahmen der histopathologischen Untersuchung von Tumorgewebe erfolgt zudem die Bestimmung des „Grading“ (G) (Tab. 3). Dieser Zusatz zum TNM-System gibt Auskunft über Differenzierung, Pleomorphie und Mitoseaktivität und somit die Aggressivität von Tumorzellen (46). Zusammen mit den restlichen Klassifizierungsmerkmalen des TNM-Systems nimmt das Grading Einfluss auf Therapieentscheid und Prognosestellung jedes Tumorpatienten.

Tab. 3: Grading-Einteilung malignen Tumorgewebes [46]

Grading	Definition
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht/niedrig differenziert
G4	undifferenziert/anaplastisch
Gx	nicht beurteilbar

Ein weiteres Instrument zur Tumorklassifikation ist der „Residualstatus“ (R) (Tab. 4). Wird das Gewebe der chirurgischen Tumorresektion histopathologisch untersucht, erfolgt hierbei die Evaluierung der Schnittränder hinsichtlich möglicher verbliebener Tumorzellen. Das Ergebnis dient als Grundlage für die Entscheidung bezüglich Nachresektion sowie eventuell notwendiger adjuvanter Therapie (47).

Tab. 4: Residualstatus nach Tumorresektion [46]

R-Status	Definition
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor
Rx	Residualtumor nicht bestimmbar

Zusammenfassend wird im Rahmen der Klassifikation einer Tumorerkrankung eine sog. Tumorformel angegeben, die o.g. Merkmale vereinigt. Bei einem operativ entfernten, 3 x 2 cm großen Primärtumor und nach chirurgischer Ausräumung der Halslymphknoten („Neck Dissection“) nachgewiesener solitärer, ipsilateraler, 2,4 x 1 cm großer Lymphknotenmetastase sowie fehlendem Hinweis auf Fernmetastasierung ergäbe sich beispielsweise folgende Tumorformel: pT2pN1cM0.

1.2.5 Therapie

Nach eingehender Diagnostik und damit klinischer Klassifikation des malignen Prozesses wird für jeden Patienten ein individuelles Gesamtbehandlungskonzept erstellt. Hierzu erfolgt die

Fallvorstellung in einem Tumorboard bestehend aus Vertretern der Fachabteilungen MKG, HNO, Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Onkologie und Pathologie.

Während kurative Therapieansätze auf eine komplette Tumorentfernung und damit Heilung abzielen, bieten palliative Konzepte lediglich die Möglichkeit zur Linderung tumorassoziierter Funktionseinschränkungen und Begleitsymptome.

In Abhängigkeit von Tumorcharakteristika (Größe, Lokalisation, Infiltration von Nachbarstrukturen, Differenzierungsgrad, lokoregionäre sowie Fernmetastasierung) sowie Allgemeinzustand des Patienten ist grundsätzlich eine optimale Kombination aus folgenden Einzeltherapien anzustreben:

- Chirurgische Therapie
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Zielgerichtete Therapie/Immunotherapie

Voraussetzung für die *chirurgische Therapie* ist die sinnvolle Resektabilität des Primärtumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand sowie die Möglichkeit der Defektrekonstruktion. Dabei gilt es, sowohl funktionelle (Erhalt von Sprech-, Schluck- und Kaufunktion) und ästhetische Aspekte als auch den Erhalt von Lebensqualität zu berücksichtigen. Resektion und Rekonstruktion können ein- oder zweizeitig erfolgen. Eine chirurgische Therapie der Halslymphknoten schließt sich der Resektion des Primärtumors an. Sie ist auch deshalb essentiell, weil selbst bei klinischem N0-Status 20 bis 40 % der Patienten eine okkulte Metastasierung aufweisen (2).

Die *Strahlentherapie* kommt sowohl als primäre Therapie bei nicht sinnvoller lokaler Operabilität infrage als auch zur adjuvanten Behandlung fortgeschrittener Tumoren, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie. Indikationen für eine adjuvante Radio(chemo)therapie sind fortgeschrittene Tumorstadien (T3 und T4), die R1- bzw. R2-Resektion des Primärtumors, das Vorliegen eines N2- bzw. N3-Halses sowie ein kapselüberschreitendes Wachstum von Lymphknotenmetastasen. Zur adjuvanten Behandlung des N1-Halses gibt es noch keinen abschließenden Konsens.

Die alleinige *Chemotherapie* – heute weiter gefasst als Systemtherapie unter Einbezug der Antikörper- und Immunotherapie – dient der palliativen Behandlung fortgeschrittener Tumorerkrankungen. Hierzu gehören lokal ausgedehnte, operativ oder strahlentherapeutisch nicht sinnvoll behandelbare Primär- und Rezidivtumoren, Patienten mit reduziertem

Allgemeinzustand, der eine Operation bzw. Strahlentherapie ausschließt, sowie das Vorliegen einer Fernmetastasierung.

Neoadjuvante Therapieregime befinden sich noch in der klinischen Erprobungsphase, sodass bisher keine generelle Empfehlung zu deren Einsatz gegeben werden konnte.

Neue Therapieansätze, v. a. zur palliativen Therapie fortgeschrittener HNSCC, existieren – wie oben bereits erwähnt – in Form monoklonaler Antikörper wie dem EGFR-Antikörper Cetuximab, Immuncheckpointmodulatoren, v. a. PD-1-Antikörper wie Pembrolizumab und Nivolumab sowie in vor-/klinischer Erprobung befindlicher Ansätze u. a. mit TNF-Rezeptor-Stimulanzien, Impfstoffen und Methoden zum Immunzelltransfer (48).

1.2.6 Nachsorge

Ebenso wichtig wie die adäquate Therapie ist die engmaschige Nachbetreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Malignom, ggf. interdisziplinär durch mitbetreuende Kollegen der Strahlentherapie, HNO bzw. Onkologie. Patienten sollten über mindestens 5 Jahre einer strukturierten Nachsorge zugeführt werden. In der Regel wird für die ersten 2 Jahre nach Therapieabschluss alle 3 Monate eine Wiedervorstellung geplant, in deren Rahmen Anamnese und klinische Untersuchung von Mundhöhle, Oropharynx und Hals ein Rezidiv ausschließen sollen. Gerade in den ersten 24 Monaten treten 76 % der Rezidive auf, welche aber nur in 61 % mit Symptomen einhergehen, sodass 39 % der Patienten ein erneutes Tumorwachstum letztlich nicht bemerken (49). Im 3. bis 5. Jahr kann das Intervall der Nachsorgeuntersuchungen auf 6 Monate erweitert werden.

Bestandteil der Nachsorge ist ebenso die Dokumentation möglicher funktioneller, ästhetischer, psychosozialer bzw. die Lebensqualität betreffender Einschränkungen sowie die Koordination entsprechender rehabilitativer, chirurgisch-rekonstruktiver, sozialer bzw. psychologischer Hilfsangebote (2).

Auf die Rolle bildgebender Verfahren im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen soll in den Kapiteln 1.3.1 und 1.3.2 gesondert eingegangen werden.

1.2.7 Prognose

Die Prognose von Patienten mit HNSCC hat sich über die letzten Jahrzehnte aufgrund von Fortschritten in Diagnostik und Therapiemöglichkeiten insgesamt leichtgradig verbessert, auch wenn es bisher nicht gelungen ist, Tumoren regelhaft im früheren Stadium zu erkennen (50,

51). Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) liegt in Deutschland laut DÖSAK-Tumorregister bei durchschnittlich 52 % (52), jedoch zeigen sich erhebliche Unterschiede je nach Tumorlokalisierung, UICC-Stadium, Alter sowie Geschlecht des Patienten (53). Aktuelle Statistiken zeigen relative 5-JÜR für Frauen von 59 % und für Männer von 48 % (12). Unterschiede lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei Frauen ca. jede dritte Diagnose im T1-Stadium der Erkrankung gestellt wird, während es bei Männern nur jede vierte ist; zudem ist der Anteil an Tabak- und Alkoholkonsum bei Frauen geringer als bei Männern (12). Hinsichtlich Tumorlokalisierung zeigten Braakhuis et al. 5-JÜR für Karzinome der Mundhöhle von 62 %, des Oropharynx von 48 %, des Hypopharynx von 33 % sowie des Larynx von 70 % (54). Das Tumorstadium von Kopf-Hals-Malignomen hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Prognose. Siegel et al. zeigten, dass Patienten im Stadium I und II eine 5-JÜR von 82 % aufweisen, während diese für die Stadien III, IVA und IVB nur noch 57 % beträgt und im Stadium IVC bei 35 % liegt (55).

1.3 Staging von Kopf-Hals-Malignomen

Das Stagingverfahren umfasst sowohl apparative als auch nicht-apparative Untersuchungen, um das lokale, regionale und systemische Ausmaß der Tumorerkrankung zu erfassen und darauf aufbauend eine zielgerichtete Therapie zu planen. Meist erfolgt die erste Untersuchung und ggf. Befundung bereits durch niedergelassene Zahnärzte oder ambulante MKG- bzw. HNO-Fachärzte. Eine lokale Befundexploration und histologische Sicherung liefert jedoch längst nicht alle notwendigen Informationen, sodass die stationäre Komplettierung diagnostischer Maßnahmen unumgänglich bleibt. Im Folgenden soll ein Überblick über den Umfang von Staginguntersuchungen – sowohl allgemein als auch hinsichtlich pulmonaler Beteiligung – gegeben werden.

1.3.1 Allgemeine Staginguntersuchungen

Die diagnostischen Maßnahmen zur Sicherung eines HNSCC beginnen in der Regel mit der *Anamnese* des Patienten. Hierbei sind vorwiegend lokale Beschwerden hinweisgebend, da diese vom Patienten für gewöhnlich früher bemerkt werden als mögliche systemische Folgen wie Abgeschlagenheit/Leistungsknick oder B-Symptomatik. Allgemein typisch für einen malignen Befund sind das rasche Tumorwachstum, ulzerierte und/oder blutende Läsionen, eine derbe Haut- oder Schleimhautoberfläche sowie mögliche sensible, motorische oder sensorische Beeinträchtigungen (47). Demgegenüber lassen Symptome wie langsames Wachstum, glatte, ebenmäßig begrenzte Läsionen und meist Fehlen lokaler Beeinträchtigungen eher an benigne Tumoren denken (47). Schmerzen sind zwar grundsätzlich möglich, jedoch i. A. nicht wegweisend für eine maligne Entartung und sprechen bei rascher Progredienz eher für einen entzündlichen Prozess (47).

Die *klinische Untersuchung* ist ein weiterer wichtiger Bestandteil in der Diagnostik von HNSCC. Durch Inspektion und Palpation des Lokalbefundes werden Informationen über Größe, Lokalisation, Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Verschieblichkeit sowie Abgrenzung zum Umgebungsgewebe gewonnen. Hierbei lässt sich durch klinisch erfahrene Untersucher bereits eine Verdachtsdiagnose äußern. Ein Teil der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist der Inspektion und Palpation aufgrund ihrer Lage nicht zugänglich, man spricht hier von „okkulten Tumoren“. Zur besseren Beurteilbarkeit des gesamten Nasen-Rachenraums werden starre oder flexible Endoskope für eine *Panendoskopie* verwendet. Diese ermöglicht die Untersuchung ansonsten schwer zugänglicher Regionen wie Nasenhaupt- und -nebenhöhlen, Pharynx, Larynx, oberem Ösophagus sowie den kranialen Abschnitten der Trachea. Ziel ist es, die Ausdehnung des Primärtumors festzustellen sowie mögliche Zweittumoren (syn- oder metachron) auszuschließen (56). Zweittumoren treten laut Literatur bei bis zu 15 % der Patienten mit

HNSSC auf (47). Des Weiteren sollten die Halslymphknoten als mögliche lokoregionäre Metastasierungsstation inspiziert und palpiert werden.

Zur Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgt die *Probebiopsie* zur histologischen Untersuchung.

Zur exakten Darstellung sowohl des Primärtumors als auch möglicher lokoregionärer bzw. Fernmetastasen kommt heute meist eine Kombination verschiedener bildgebender Verfahren zum Einsatz. *Computertomografie* (CT), *Magnetresonanztomografie* (MRT) und mittlerweile auch *Positronenemissionstomografie* (PET) haben dabei den höchsten Stellenwert. Alle (CT und MRT ggf. in Kombination mit PET) sind feste Bestandteile der bildgebenden Diagnostik bei HNSSC und werden sowohl zur Bestimmung von Größe, Lokalisation und Ausdehnung (mit der Frage nach Infiltration benachbarter Strukturen) eines Primärtumors wie auch zur Abbildung der Halslymphknoten und dort möglicher lokoregionärer Metastasierung eingesetzt. Auf den Einsatz bei der Suche nach Fernmetastasen soll hier auf spätere Abschnitte verwiesen werden. Beide Verfahren bieten individuelle Vor- und Nachteile, die für jeden Patienten sowie jeden Tumor der Kopf-Hals-Region unterschiedlich sind. Hinsichtlich der Beurteilung der Ausdehnung eines Primärtumors sowie möglicher Knocheninfiltration finden sich widersprüchliche bzw. keine eindeutigen Hinweise auf die Überlegenheit einer der beiden Techniken (57-61). Für die Beurteilung von Kortikalisarrosion ist die CT der MRT überlegen (58). Ein subjektiver Vorteil für Patienten besteht zudem in der kürzeren Untersuchungsdauer sowie geringeren Beeinträchtigung durch Geräusche und Enge der CT gegenüber der MRT. Die MRT wiederum bietet Vorteile aufgrund fehlender Strahlenexposition, bei zu erwartenden Metallartefakten (57), zur Darstellung perivaskulärer, perineuraler, und intramuskulärer Tumordinfiltration (62) sowie bei der Frage nach Knochenmarkinfiltration (59). Dies unterstreicht den supplementären, nicht kompetitiven Charakter der beiden Modalitäten. Die aktuelle S3-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ empfiehlt die Untersuchung mittels CT/MRT von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur zur Darstellung von Primärtumor und klinischen Klassifikation des Nodalstatus (2).

Die *konventionelle Röntgenuntersuchung* findet ihren Einsatz bei Tumoren des Knochengewebes bzw. zur Darstellung der Zähne und des Zahnhalteapparates. Für letzteres wird vorzugsweise ein *Orthopantomogramm* angefertigt, welches eine Panoramaaufnahme vom gesamten Ober- und Unterkiefer einschließlich Kiefergelenken erlaubt. Röntgenaufnahmen werden ebenso als Verlaufskontrollen nach knochenresezierenden Operationen erstellt. Auf die Verwendung beim Staging bei HNSSC und insbesondere der Frage nach pulmonalen Fernmetastasen soll an anderer Stelle eingegangen werden.

Die *Digitale Volumetomografie* (DVT) erzeugt ein dreidimensionales Abbild der knöchernen Verhältnisse am Gesichtsschädel und findet ihren Einsatz v. a. zur Darstellung ossärer Tumordinfiltration, Tumoren knöchernen Ursprungs sowie zur Reevaluation infolge z. B. Unterkieferresektionen oder alloplastischer Deckung.

Die *Sonografie* kommt verstärkt bei der Untersuchung der Halslymphknoten zum Einsatz. Für die Evaluation eines Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich ist sie aufgrund der Knochenstrukturen im Kieferbereich und der daraus resultierenden eingeschränkten Beurteilbarkeit von Weichgewebsstrukturen meist ungeeignet. Routinemäßig wird sie hingegen auch zur Abklärung von eventuellen Lebermetastasen eingesetzt.

Zu den bei HNSCC regelmäßig verwendeten nuklearmedizinischen Untersuchungen gehören die *Skelettszintigrafie* und die *Positronen-Emissionstomografie* (PET) bzw. die Kombination von PET und CT.

Die *Szintigrafie* dient der Darstellung erhöhten Knochenumsatzes mithilfe eines radioaktiven Tracers zum Nachweis metastasenverdächtiger Herde im Skelettsystem. Sie findet nur nachrangig Verwendung für die Frage nach Fernmetastasen im Staging, da jegliche Knochenerkrankungen, die den Knochenumbau steigern (z.B. Frakturen, Arthritiden, degenerative Knochenveränderungen etc.) zu einer erhöhten Traceraufnahme führen; dadurch ergibt sich eine geringe Spezifität der Szintigrafie (63, 64).

Die *PET* nutzt die überproportionale Anreicherung radioaktiv markierter Tracersubstanzen in Gewebe mit erhöhtem Substanzumsatz, z. B. von Glucose für eine FDG-PET, für die Darstellung okkulten Primärtumoren bei bekanntem PECA sowie lokoregionärer und Fernmetastasen. Aufgrund der begrenzten anatomischen Genauigkeit eines PET-Bildes wird die Untersuchung in der Regel mit einer CT oder MRT kombiniert, um eine bessere Korrelation zwischen radioaktiver Substanzanreicherung und exakter anatomischer Lokalisation zu erreichen (65, 66).

1.3.2 Bildgebung der Lunge

Hinsichtlich Therapieplanung und prognostischer Einschätzung ist es essentiell, eine mögliche Fernmetastasierung bei Patienten mit HNSCC frühzeitig und präzise zu evaluieren. Die diagnostische Sicherung pulmonaler Metastasen ist wegweisend für das weitere Prozedere, insbesondere hinsichtlich der Entscheidung, ob eine kurative Therapie möglich ist.

Grundsätzlich stehen sowohl die konventionelle Röntgendiagnostik als auch CT und MRT des Thorax bzw. Kombinationen mit nuklearmedizinischen Untersuchungen – hier vorrangig die PET – zur Verfügung. In der Literatur finden sich unterschiedliche Empfehlungen hinsichtlich der Frage, welches bildgebende Verfahren zum pulmonalen Staging bzw. Re-Staging von HNSCC eingesetzt werden soll.

Das *Röntgen-Thorax* gehört zu den am häufigsten durchgeführten Bildgebungen überhaupt seit seiner Einführung vor mehr als 100 Jahren. Eine Röntgenquelle sendet Röntgenstrahlen durch die zu untersuchende Körperregion, diese werden von verschiedenen Geweben unterschiedlich stark abgeschwächt und mittels eines – heute digitalen – Röntgenfilms erfasst. Eine optimale Aussagefähigkeit ist gegeben bei Aufnahme im Stehen und in tiefer Inspiration sowie der Anfertigung von Aufnahmen in zwei Projektionsebenen zur adäquaten Zuordnung einer Raumforderung gegenüber den entsprechenden Lungenlappen. Die effektive Strahlendosis einer Röntgen-Thoraxaufnahme beträgt ca. 0,1mSv (67, 68).

Seit ihrer Einführung in den 1970er Jahren stellt die CT, in der vorliegenden Arbeit die *CT-Thorax*, eine der wichtigsten bildgebenden Verfahren dar (69). Hierbei werden, analog der konventionellen Röntgenaufnahme, mittels Röntgenstrahlen Bilder des Thorax erstellt, hierbei rotiert jedoch eine Röntgenröhre um den Patienten, sodass eine Vielzahl an Bildern generiert und mittels komplexer Algorithmen Schichtbilder errechnet werden. Durch eine hohe Anzahl an Röntgendetektoren pro CT-Gerät – als sog. Multidetektor-CT – sowie die spiralförmige Akquisition durch Bewegen des CT-Tisches gleichzeitig zur Röhren- und Detektorrotation – als sog. Spiral-CT – konnte die Untersuchungszeit deutlich verkürzt werden (69). Zudem können erstellte CT-Bilder aufgrund der heute erreichbaren minimalen Schichtdicken in beliebigen Schichtrichtungen rekonstruiert werden, was die optimale Darstellung der untersuchten Körperregion hinsichtlich der Fragestellung ermöglicht. Für eine CT-Thorax beträgt die effektive Strahlendosis abhängig vom Untersuchungsprotokoll bzw. von der Fragestellung ca. 6 bis 10 mSv, was einer 60- bis 100-fachen Strahlenexposition im Vergleich zu einer konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax entspricht (67, 68).

Die *MRT des Thorax* stellt ein alternatives Schnittbildverfahren dar, das aufgrund des besseren Gewebekontrastes, der Gefäßdarstellung auch ohne Kontrastmittel sowie der allgemein fehlenden Strahlenexposition für bestimmte Fragestellungen bevorzugt eingesetzt wird (67). Hierzu zählen die Pleura oder das Mediastinum affizierende Prozesse, vaskuläre sowie kardiale Indikationen sowie die Abgrenzung solider von zystischen Läsionen (67-69). Nachteile der MRT gegenüber der CT des Thorax sind die längeren Untersuchungszeiten, daraus resultierende Atemartefakte sowie Bewegungsartefakte von Herz und Gefäßen (67).

Die PET bzw. ihre Kombination mit einem morphologischen bildgebenden Verfahren wie der CT oder MRT zur exakten Lokalisation PET-positiver Läsionen dient der komplementären Diagnostik zur Frage nach Fernmetastasen. Aufgrund der applizierten Radiopharmaka geht eine PET mit einer effektiven Strahlendosis von 5 bis 7 mSv einher; kombiniert mit einer Ganzkörper-CT ergibt sich eine kumulative Strahlendosis von 10 bis 25 mSv (69). Durch Kombination von PET und CT zeigte sich eine Verbesserung der Sensitivität bezüglich einer Fernmetastasierung verglichen mit der CT allein (70). Nachteile entstehen jedoch durch die Rate falsch positiver Befunde von 10 bis 15 % durch hypermetabolische Prozesse wie Entzündungen, granulomatöse Erkrankungen oder physiologisch erhöhte Muskelaktivität (71).

1.4 Lungenmetastasen bei Kopf-Hals-Malignomen

Lungenmetastasen sind bei Patienten mit HNSCC maßgeblich therapiealternierend, da ihr Auftreten in der Regel mit dem Wechsel von einem kurativen hin zu einem palliativen Therapieregime einhergeht und Einfluss auf die Prognose der erkrankten Patienten nimmt. Im folgenden Abschnitt soll auf aktuelle epidemiologische Grundlagen eingegangen werden, es werden Risikofaktoren für das Auftreten von Lungenmetastasen aufgezeigt sowie ein Überblick über deren therapeutische Maßnahmen gegeben.

1.4.1 Epidemiologie

Auf hämatogenem Weg metastasieren HNSCC vorrangig in Lunge, Knochen (vorrangig Wirbelsäule und Rippen) und Leber (72). Grundsätzlich treten Fernmetastasen laut einem Review von Ferlito et al. bei Patienten mit HNSCC in 4,2 % bis 23,8 % auf (73). Autopsiestudien weisen auf Raten von bis zu 57 % hin (72, 74). In der Regel entwickeln sich Fernmetastasen – sind sie nicht bereits im initialen Staging nachweisbar – innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose des HNSCC (3, 74-76). Lungenmetastasen sind mit ca. 50 bis 85 % die am häufigsten auftretenden Fernmetastasen bei Patienten mit HNSCC (3-6). Das Vorliegen von Fernmetastasen geht dabei mit einem deutlichen Abfall der Prognose für diese Patienten einher: Probert et al. fanden heraus, dass 90 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung einer Fernmetastasierung versterben (77). In der Studie von Spector et al. zeigte sich im Falle einer Fernmetastasierung ein medianes Überleben von 185 Tagen (78).

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit Fernmetastasen zeigte sich jedoch ein längeres Überleben von denen mit pulmonalen Metastasen im Vergleich zu Patienten mit extrapulmonaler Manifestation (79).

1.4.2 Risikofaktoren

Im Allgemeinen birgt das Fortschreiten eines HNSCC auch ein höheres Risiko für die Entstehung von Fernmetastasen.

Dabei steigt die Inzidenz von Fernmetastasen bei HNSCC mit der Größe des Primärtumors (5, 75). Merino et al. fanden heraus, dass 7,8 % der Patienten mit einem Tumorstadium T1 oder T2 im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln, bei T3- oder T4-Tumoren sind es insgesamt 14 % (4).

Merino et al. zeigten auch, dass nur 6,3 % der Patienten mit einem N0- oder N1-Status Fernmetastasen entwickelten, wohingegen ein N2- oder N3-Nodalstatus bei 24 % der Patienten mit einer Fernmetastasierung einherging (4). Holsinger et al. fanden ein relatives Risiko von 6,1 für Fernmetastasen bei N2b/N2c-Tumoren, bei N3-Tumoren stieg dies sogar auf 8,2 (80). Das Auftreten von Fernmetastasen ohne einen positiven Nodalstatus stellt eine seltene Ausnahme dar (42).

Nach UICC-Stadien ergab sich eine Rate an Fernmetastasierung im Stadium I von 2 %, im Stadium IV von 19,5 % (4). Ebenso steigt die Rate an Fernmetastasen mit dem Ausmaß der lokoregionären Metastasierung (5, 75).

Auch der Differenzierungsgrad eines HNSCC hat einen Einfluss auf das Risiko einer Fernmetastasierung: Holsinger et al. fanden hierfür ein relatives Risiko von 11,01 bei G3-Tumoren (80).

Die Tumorlokalisation bei Patienten mit HNSCC spielt ebenso eine wichtige Rolle: Hypopharynx- und Supraglottiskarzinome gehen mit dem höchsten Risiko für Fernmetastasen einher, bei Mundhöhlen- und Glottiskarzinomen ist das Risiko am geringsten (3, 74).

Alter und Geschlecht haben gemäß der Studie von Alvi et al. keinen Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen (76).

1.4.3 Therapie

Das geeignete Therapiekonzept ist maßgeblich abhängig von mehreren Faktoren (81):

- Ausdehnung und somit prinzipiell kurative Therapieoptionen des Primärtumors
- Ausdehnung, Anzahl und somit prinzipiell kurative Therapieoptionen der Fernmetastasen
- Allgemeinzustand und des Patienten
- Compliance und Therapiewunsch des Patienten

Das Auftreten von Fernmetastasen bei Patienten mit HNSCC geht häufig einher mit einem palliativen Behandlungsregime. Eine Besonderheit scheint hierbei das von Hellman und Weichselbaum eingeführte Konzept der Oligometastasierung zu spielen, bei dem ein kurativer Therapieansatz möglich sein kann (82). Wichtig ist grundsätzlich die sichere Unterscheidung von suspekten Lungenrundherden zwischen Metastase und Zweitkarzinom, da Prognose und weiteres Vorgehen davon maßgeblich beeinflusst werden (81). Hierfür empfehlen sich ein

komplettes Tumorstaging, die histologische Entitätsbestimmung des Zweitbefundes und die abschließende Therapieplanung in einem interdisziplinären Tumorboard.

Grundsätzlich stehen auch für die Therapie von Lungenmetastasen drei Therapieoptionen zur Verfügung:

- Operative Therapie
- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Zielgerichtete Therapie/Immunotherapie

Bei solitären Metastasen sowie guter lokoregionärer Kontrolle und entsprechendem Allgemeinzustand des Patienten ist eine chirurgische Therapie indiziert (81). Wedman et al. konnten zeigen, dass die operative Entfernung von Lungenmetastasen mit einer 5-JÜR von 59 % einhergeht, verglichen mit 4 % bei nicht operierten Patienten (83). Winter et al. konnten zeigen, dass das mittlere Überleben für Patienten mit Metastatektomie signifikant länger (19,4 Monate) war als das von Patienten mit konservativer Therapie (5,0 Monate) (84).

Die Chemotherapie stellt eine Therapieoption bei multiplen bzw. nicht sinnvoll resezierbaren Lungenmetastasen dar. Verwendet werden zytotoxische Substanzen wie platinbasierte Verbindungen (Cisplatin, Carboplatin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), Methotrexat und 5-FU. Diese können einzeln oder in Kombination verwendet werden, abhängig von zuvor stattgehabten Therapieverfahren und vom Allgemeinzustand des Patienten (81). Eine platinbasierte Chemotherapie zeigt bisher die besten Ansprechraten, jedoch keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Des Weiteren kommen molekulare Therapiestrategien in Form monoklonaler Antikörper zum Einsatz; Angriffspunkt ist vorrangig der *epidermal growth factor receptor* (EGFR), der von 80 % der HNSCC exprimiert wird und mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (85, 86). Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 gegen den EGFR. In Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie lässt sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei metastasierten und Rezidiv-HNSCC im Vergleich zur kombinierten platinbasierten Chemotherapie allein erreichen (87). Laut S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ sollen Patienten mit gutem Allgemeinzustand einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab zugeführt werden, bei reduziertem Allgemeinzustand sollte eine Monotherapie erwogen werden (2).

Die Strahlentherapie wird bei Lungenmetastasen für Patienten mit HNSCC nachrangig eingesetzt. Obwohl es Studien mit Ansprechraten von bis zu 85 % gibt (88), existieren nur limitierte Daten mit ausreichend langen Verlaufsbeobachtungen und die Strahlentherapie hat ihren Einsatz bei einer geringen Anzahl kleinerer Lungenmetastasen (89).

2 Fragestellung

Das Staging bei HNSCC dient der Beurteilung der Ausdehnung des Primärtumors, des Vorliegens von lokoregionären Metastasen und von Fernmetastasen. Ziel des Staging ist die Erfassung des Tumorstadiums zur Prognoseabschätzung und Therapieplanung.

Neben der klinischen Untersuchung gehören die Panendoskopie zur Beurteilung synchroner Zweittumoren, die Probenentnahme zur histologischen Sicherung des Primärtumors sowie der Einsatz bildgebender Verfahren zum Staging von HNSCC. In der Regel wird zur Beurteilung der Weichgewebe und der knöchernen Strukturen in der Region des Lokalbefundes eine CT mit Kontrastmittel eingesetzt. Zur Vermeidung der Strahlenexposition kann eine MRT unter eingeschränkter Beurteilbarkeit der knöchernen Strukturen angewandt werden. Zur Beurteilung des Vorliegens einer Fernmetastasierung erfolgt die Bildgebung der Lunge und des Abdomens mittels CT – eventuell als Miterfassung der Lunge im Rahmen eines Spiral-CT des Primarius. Ergänzend können eine Abdomensonografie, eine PET-Untersuchung sowie ggf. eine Knochenszintigrafie durchgeführt werden.

In der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin war zur Beurteilung des Vorliegens pulmonaler Herde bis Ende 2009 die konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme im Rahmen des Staging von Kopf-Hals-Malignomen die Bildgebung der Wahl. Seit 2010 wird im klinikinternen Standard hierfür die CT des Thorax eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit soll daher mittels retrospektiver Datenauswertung untersucht werden, ob sich durch die Neuerung des klinikinternen Standards daraus ableitbare Konsequenzen für den Therapieentscheid ergaben. Sowohl Röntgen-Thorax als auch CT-Thorax werden als Hauptziel hinsichtlich ihrer Wertigkeit beim Staging von HNSCC untersucht. Hierfür werden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV) sowie insbesondere die Falsch-positiv-Raten beider Verfahren verglichen. Unsere *Haupthypothese* aus der klinischen Beobachtung ist, dass die CT-Thorax deutlich mehr falsch positive Lungenbefunde lieferte als das Röntgen-Thorax. Die einzelnen diagnostischen Schritte der Patienten mit nicht eindeutigen pulmonalen Stagingbefunden werden zudem erläutert. Anschließend soll untersucht werden, inwiefern sich durch den Wechsel der Modalität eine Therapieverzögerung für die betroffenen Patienten ergeben hat. Die gewonnen Erkenntnisse werden dann mit bereits vorhandenen wissenschaftlichen Daten verglichen und diskutiert.

3 Material und Methoden

Für die vorliegende retrospektive Datenauswertung zur Beurteilung der Wertigkeit zweier Staginguntersuchungen hinsichtlich pulmonaler Metastasierung bei Patienten mit HNSCC erfolgte die Einteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen. Die erste Gruppe von Patienten erhielt zum Staging eine konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme. Diese Gruppe soll nachfolgend „Rö-T“ genannt werden. In der zweiten Gruppe erfolgte eine Diagnostik mittels CT-Thorax. Diese soll nachfolgend „CT-T“ genannt werden.

3.1 Patientenauswahl

Für die Eingrenzung des Patientenpools erfolgte die Auswertung der Daten sämtlicher Patienten mit einem oralen/oropharyngealen PECA im Kopf-Hals-Bereich aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum), deren Staginguntersuchungen im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 10.05.2011 stattfanden. Mithilfe der klinikinternen Controlling-Abteilung wurde über das klinikinterne Patientendokumentationssystem SAP ® (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) eine Liste aller für eine Staginguntersuchung stationär aufgenommenen Patienten erstellt.

Eingeschlossen wurden sämtliche Patienten im oben genannten Zeitraum, die eine der Diagnosen aus Tab. 5 aufwiesen und bei denen gleichzeitig ein Tumorstaging inklusive einer pulmonalen Bildgebung durchgeführt wurde. Obligatorisch war weiterhin der histopathologische Nachweis eines HNSCC. Patienten, die eine andere Histopathologie aufwiesen oder keine pulmonale Bildgebung erhielten, wurden von der retrospektiven Datenanalyse *ausgeschlossen*.

Unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich eine Gesamtzahl von 189 Patienten, die für die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden konnten. Entsprechend der durchgeführten pulmonalen Staginguntersuchung wurden diese in zwei Patientengruppen eingeteilt: Gruppe Rö-T sowie Gruppe CT-T. Patienten der Gruppe Rö-T wurden ab dem 01.01.2008 eingeschlossen, Patienten der Gruppe CT-T ab dem 01.01.2010, da zum Jahr 2010 die Umstellung des klinikinternen Standards für die Verwendung pulmonaler bildgebender Diagnostik zum Staging von HNSCC vom Röntgen-Thorax hin zur CT-Thorax erfolgte.

3.2 Datenerfassung

Aus dem klinikinternen Patientendokumentationssystem (SAP®), den Krankenakten sowie Aufzeichnungen über Patientenvorstellungen in Röntgenbesprechung und Tumorboard wurden alle relevanten Daten bezüglich allgemeiner Patientenmerkmale (Geschlecht, Alter), Aufnahme- und -diagnose (Tab. 5), Dauer von Erstdiagnose bis Therapiebeginn, Tumorlokalisation (gemäß ICD-10-GM), Tumorgroße (radiografisch; histopathologisch), Tumorklassifikationen (cTNM, pTNM, Grading, R-Status), ausgewählter allgemeinkörperlicher bzw. pulmonologischer Begleiterkrankungen, Malignomanamnese, Risikofaktoren (Nikotin- bzw. Alkoholanamnese), sämtlicher pulmonaler bildgebender Untersuchungen sowie Daten zu den letzten Verlaufskontrollen (per CT-Thorax sowie per ambulanter Vorstellung in der Klinik) und ggf. Sterbedatum erhoben.

Tab. 5: Eingeschlossene Diagnosen nach ICD-10

ICD-Code	<i>Bösartige Neubildung...</i>
C00.5	<i>der Lippe, Innenseite</i>
C00.8	<i>der Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend</i>
C00.9	<i>der Lippe, nicht näher bezeichnet</i>
C01	<i>des Zungengrundes</i>
C02.1	<i>des Zungenrandes</i>
C02.8	<i>der Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend</i>
C03.0	<i>des Oberkieferzahnfleisches</i>
C03.1	<i>des Unterkieferzahnfleisches</i>
C03.9	<i>des Zahnfleisches, nicht näher bezeichnet</i>
C04.0	<i>des Mundbodens, vorderer Teil</i>
C04.1	<i>des Mundbodens, seitlicher Teil</i>
C04.8	<i>des Mundbodens, mehrere Teilbereiche überlappend</i>
C04.9	<i>des Mundbodens, nicht näher bezeichnet</i>
C05.0	<i>des harten Gaumens</i>
C05.1	<i>des weichen Gaumens</i>
C05.8	<i>des Gaumens, mehrere Teilbereiche überlappend</i>
C05.9	<i>des Gaumens, nicht näher bezeichnet</i>
C10.2	<i>der Seitenwand des Oropharynx</i>
C10.8	<i>des Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend</i>
C14.8	<i>von Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend</i>

3.3 Staginguntersuchungen

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde mittels Panendoskopie inklusive Probeexzision des Lokalbefundes die Diagnose eines Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich gestellt. Weiterhin erhielten alle Patienten standardmäßig kontrastmittelverstärkte CT-Aufnahmen von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur. Darüber hinaus erfolgte eine pulmonale Bildgebung, je nach Gruppe entweder per Röntgen-Thoraxaufnahme oder CT-Thorax. In Zusammenschau wurden damit eine klinisch-radiologische TNM-Klassifikation des Primärtumors sowie Aussagen zum Vorhandensein und Umfang möglicher lokoregionärer sowie Fernmetastasen erstellt.

Die Röntgen-Thoraxaufnahmen wurden erstellt mit verschiedenen Gerätetypen. Dabei wurden jeweils Aufnahmen in 2 Ebenen angefertigt, eine in p. a.-Strahlengang und eine seitliche Aufnahme. Die endgültige Befundung erfolgte jeweils durch Fachärzte für Radiologie.

Die CT-Thoraxaufnahmen erfolgten mittels unterschiedlicher Gerätetypen, da das Virchow-Klinikum der Charité seit 2008 über verschiedene CT-Geräte verfügte. Hierbei kamen 8- bis 64-Zeilen-CT-Scanner zum Einsatz. Schichtdicken variierten je nach eingesetztem Gerät zwischen 0,625 mm und 1,25 mm. Jedes CT-Thorax umfasste die Darstellung von der Supraclavikularregion bis zum mittleren Nierendrittel. Die Aufnahmen erfolgten in transversaler Schichtebene. Zur Kontrastverstärkung erfolgte bei gemeinsamer Durchführung einer CT-Halsaufnahme die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels zur besseren Darstellung der Halslymphknoten. Die endgültige Befundung erfolgte analog durch Fachärzte für Radiologie.

3.4 Klassifizierung der Stagingbefunde

Zur Auswertung der Bildbefunde und Einteilung in definierte Kategorien erfolgte die Festlegung von Kriterien zur Dignitätsbestimmung. Zeigte ein Befund keine Hinweise auf eine maligne Läsion, wurde er als „unauffällig“ bezeichnet. Waren Hinweise auf einen malignen Prozess erkennbar, jedoch nicht eindeutig, wurde der Befund als „malignomsuspekt“ definiert. Wurden radiologische Zeichen für Malignität beschrieben, wurde dieser Befund für die Auswertung als „hochgradig malignomsuspekt“ bezeichnet. Ein in erster Linie nicht malignitätssuspekter, jedoch kontrollwürdiger Befund wurde als „kontrollbedürftig“ eingestuft.

3.5 Weiterführende Diagnostik

Patienten, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Virchow-Klinikums der Charité in Behandlung waren, wurden in der Regel in einem festen Rhythmus zu ambulanten Nachkontrollen einbestellt. Diese beinhalten Inspektion und Palpation von Mundhöhle und

Pharynx, zervikale Lymphknotenpalpation, ggf. bei unklarem zervikalen Befund die Lymphknotenultraschalluntersuchung oder eine CT-Hals. Die reguläre Frequenz der ambulanten Termine zur Nachkontrolle ist klinikintern wie folgt geregelt:

Monat 1-6	alle 6 Wochen
Monat 7-12	alle 3 Monate
2.-4. Jahr	alle 6 Monate
ab 5. Jahr	alle 12 Monate

In der Regel erfolgten Verlaufsbildgebungen mittels CT von Hals und Thorax nach 3, 12, 24 und 48 Monaten. Abweichende Regelungen ergaben sich aus möglichen individuellen Maßgaben, die in der vorausgehenden Röntgenbesprechung für den jeweiligen Patienten festgelegt wurden, beispielsweise bei tumorsuspektem Befund. Ergänzende Untersuchungen bei abklärungswürdigem Befund, wie z. B. Bronchoskopie mit Probebiopsie, CT-gesteuerte Punktion, Thorakotomie oder PET (-CT) erfolgten in der Regel nach konsiliarisch-pulmologischer Vorstellung des Patienten bzw. innerhalb des Tumorboards.

3.6 Finale Klassifizierung nach weiterführender Diagnostik

Um die Wertigkeit beider diagnostischer Verfahren in der vorliegenden Studie zu bestimmen, erfolgte die Einteilung der Befunde in richtig negativ, richtig positiv, falsch negativ und falsch positiv.

Ein *richtig negativer Befund* wurde definiert, wenn eine abschließende bzw. im Verlauf durchgeführte radiologische Untersuchung (weiterhin) keine pathologischen Befunde angab. Eine Bestätigung dieses negativen Befundes über eine Zusatzdiagnostik wurde nicht definiert, ebenso wenig ein Nachbeobachtungszeitraum.

Ein *richtig positiver Befund* wurde festgelegt, sobald eine erfolgte Zusatzdiagnostik den initialen Herdverdacht bestätigte. Dies erfolgte bestenfalls durch histologische Sicherung. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten jedoch nicht alle richtig positiven Befunde histologisch verifiziert werden. Daher wurde festgelegt, dass ein auffälliger Befund ebenfalls als richtig positiv definiert werden konnte, sobald mindestens eine Verlaufsbildgebung mittels CT-Thorax eine Größenprogredienz aufwies.

Ein *falsch negativer Befund* lag vor, wenn innerhalb von bis zu 6 Monaten eine Verlaufsbildgebung nach initial unauffälliger Bildgebung einen auffälligen Befund ergab und

dieser entweder in weiteren Verlaufskontrollen mittels CT-Thorax eine Größenprogredienz zeigte oder histologisch gesichert wurde.

Ein *falsch positiver Befund* wurde definiert, wenn eine auffällige Bildgebung mittels Zusatzdiagnostik widerlegt werden konnte. Entweder geschah dies mittels histologischer Gewebesicherung oder mittels Verlaufsbildgebungen, in denen Größenkonstanz oder Größenregredienz verzeichnet wurde. Ein zeitlicher Mindestkontrollverlauf wurde nicht definiert, sondern entsprechend des klinischen Verlaufs in einer Einzelfallentscheidung retrospektiv evaluiert.

3.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Patientendaten wurden mittels Microsoft® Excel® in Tabellenform dokumentiert. Anschließend erfolgte die Übertragung der Daten in das Programm „IBM SPSS Statistics“ (Version 24.0) zur statistischen Auswertung. Hierbei erfolgte die Auswertung der Patientencharakteristika, der erfassten Röntgen- und CT-Befunde sowie Berechnungen zur Therapieverzögerung mittels deskriptiver statistischer Analyse.

Die Dokumentation der Stagingbefunde und die Festlegung, ob eine pulmonale Metastasierung nachgewiesen werden konnte, erfolgten in Vierfeldertafeln jeweils getrennt für die Gruppen und getrennt nach initialer und Verlaufsbildgebung.

Die statistische Auswertung der Patientencharakteristika wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die Ergebnisse der Vierfeldertafeln der initialen Bildgebung beider Gruppen wurde der Exakte Test nach Fisher verwandt, da erwartete Häufigkeiten einzelner Zellen kleiner 5 vorhanden waren (90).

Für die Verlaufsbildgebungen beider Gruppen konnten wegen der geringen Fallzahlen keine statistischen Berechnungen durchgeführt werden. Dies erfolgte nach Rücksprache mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Vierfeldertafeln geben eine Übersicht der Bewertungen dieser Verlaufskontrollen.

Die Gruppenvergleiche zur Therapieverzögerung wurden mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Für die Datenerfassung und -auswertung in der vorliegenden Arbeit wurden unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Kapitel 3.1 insgesamt 189 Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 30.12.2011 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie aufgrund der Diagnose einer bösartigen Neubildung von Mundhöhle oder Oropharynx zum Tumorstaging stationär aufgenommen wurden. Die Gruppe, die für die Frage nach pulmonaler Metastasierung eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax erhielt – nachfolgend Rö-T genannt, beinhaltet 90 Patienten. Die zweite Gruppe, welche bei analoger Fragestellung mittels CT-Thorax untersucht wurde – nachfolgend CT-T, besteht aus 99 Patienten.

4.1.1 Alter

Die Altersverteilung (Tab. 6; Abb. 1) zeigt sich in beiden Gruppen annähernd gleich. In der Gruppe Rö-T waren die Patienten im Durchschnitt 62,1 Jahre alt (Range: 36 bis 96 Jahre), in der Gruppe CT-T betrug das durchschnittliche Alter 60,7 Jahre (Range: 32 bis 89 Jahre).

Tab. 6: Häufigkeiten nach Alter in beiden Gruppen

Alter		Rö-T	CT-T
N		n=90	n=99
Mittelwert		62,1	60,7
Range	Minimum	36	32
	Maximum	96	89
Standardabweichung		12,6	11,4
Perzentile	25	52,0	53,0
	50	63,0	60,0
	75	70,0	69,0

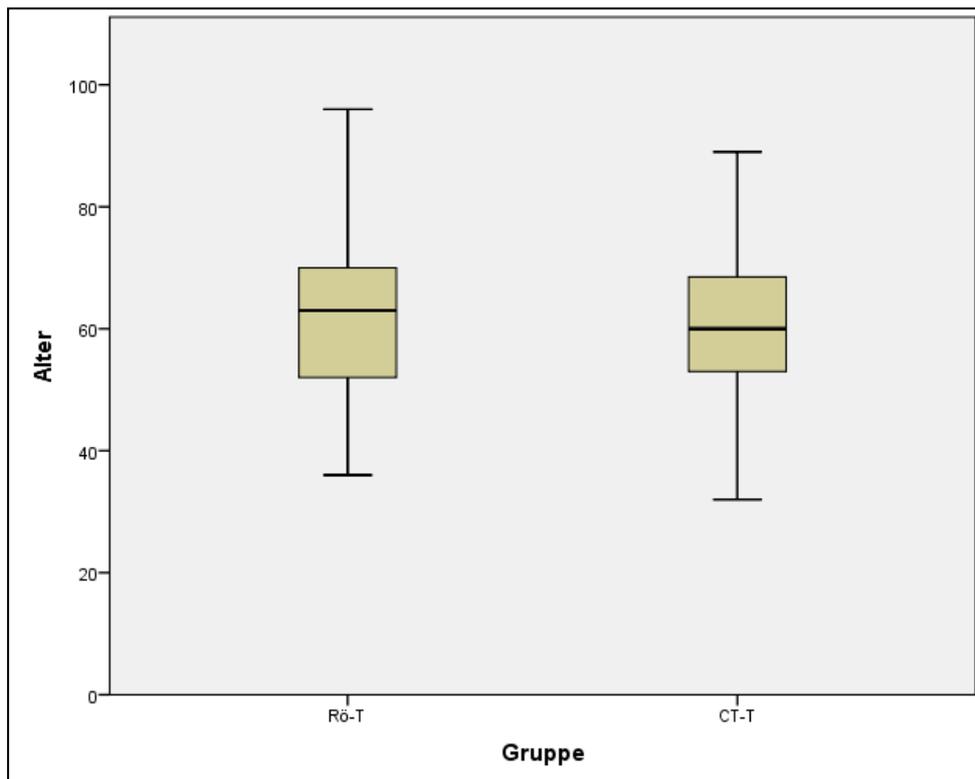


Abb. 1: Vergleich der Altersverteilung zwischen den Gruppen

4.1.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung (Abb. 2) variierte leichtgradig, nicht-signifikant ($\chi^2(1)=2,38$; $p=0,123$) zwischen den Gruppen. In der Gruppe Rö-T waren 62,2 % der Patienten männlich und 37,8 % weiblich, während sich in der Gruppe CT-T ein Anteil von 72,7 % männlichen und 27,3 % weiblichen Patienten ergab. Insgesamt beträgt die Männer-zu-Frauen-Rate 2,1:1.

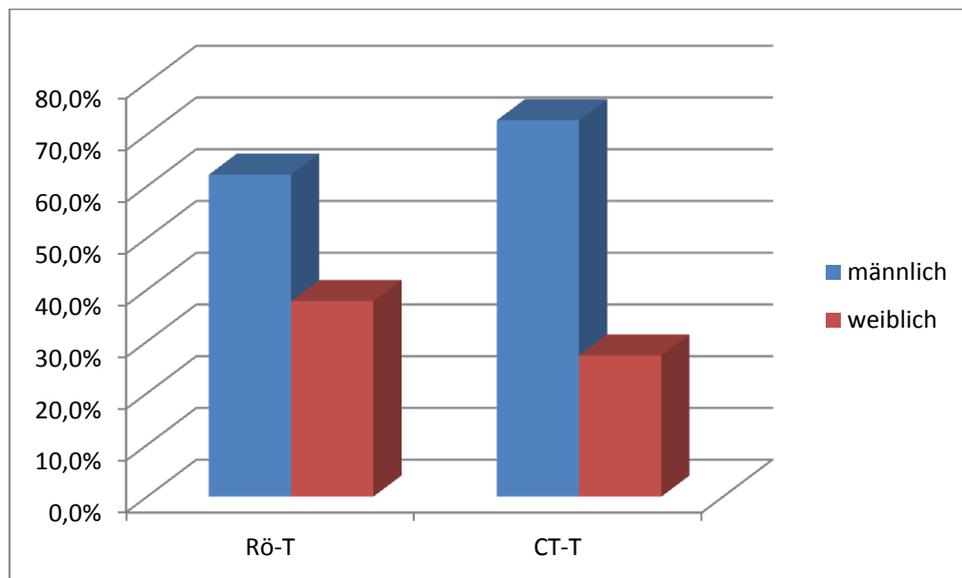


Abb. 2: Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen

4.1.3 Tumorlokalisation

In beiden Gruppen waren Mundboden- und Zungentumoren am häufigsten vertreten. Die Häufigkeiten der einzelnen Lokalisationen wiesen im Vergleich der Gruppen nur geringe, nicht-signifikante ($\chi^2(6)=4,34$; $p=0,631$) Unterschiede auf: Mundboden- und Zungentumoren waren in der Gruppe Rö-T zu 33,3 % bzw. 32,2 % vertreten, in der Gruppe CT-T zu 33,3 % bzw. 24,2 %; Oropharynx Tumoren traten in der Gruppe Rö-T zu 15,6 % auf, in der Gruppe CT-T zu 15,2 %. Unter- und Oberkiefer Tumoren stellten in der Gruppe Rö-T 10,0 % bzw. 1,1 % der Lokalisationen dar, in der Gruppe CT-T 12,1 % bzw. 4,0 %; Gaumentumoren lagen in der Gruppe Rö-T zu 6,7 % und in der Gruppe CT-T zu 7,1 % vor (Abb. 3).

Sonstige Lokalisationen (Abb. 3) beinhalteten in der Gruppe Rö-T (entsprach insgesamt 1,1 % der Patienten der Gruppe) 1 Tumor der NNH; in der Gruppe CT-T (4,0 % der Patienten der Gruppe) fanden sich 1 Tumor des Vestibulum oris, 2 Wangentumoren und 1 Tumor der Unterlippe.

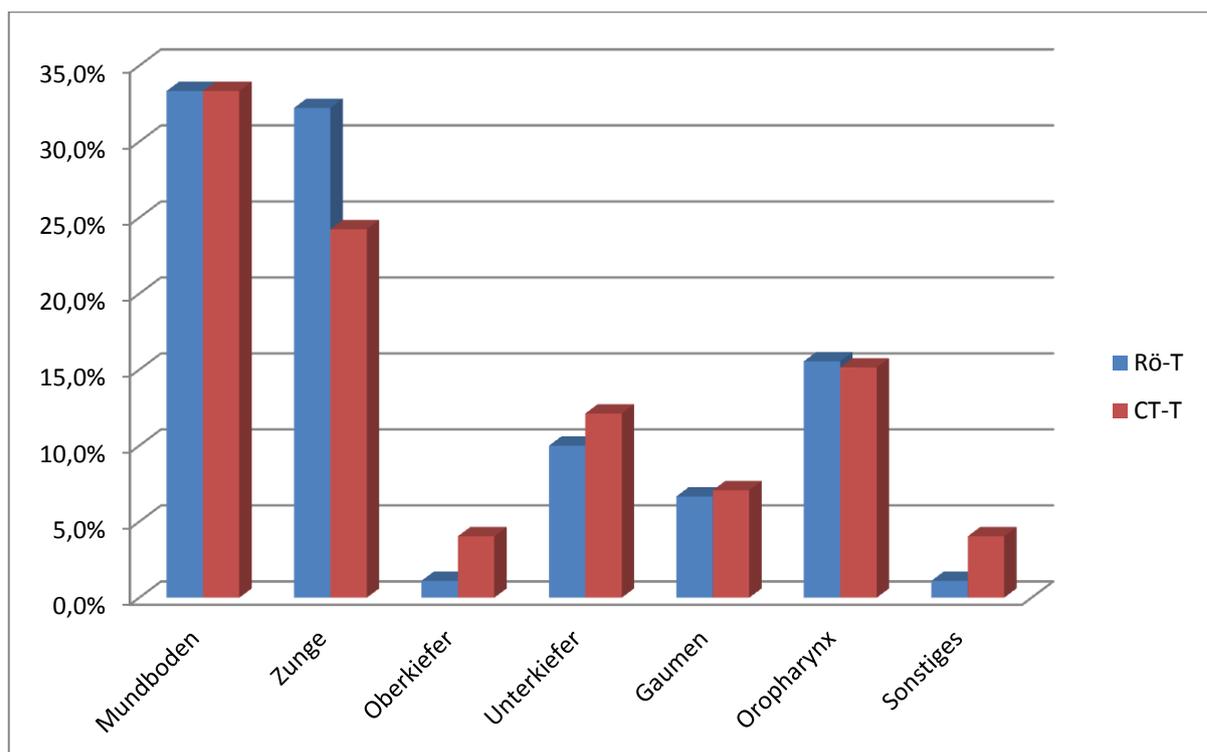


Abb. 3: Verteilung der Tumorlokalisation zwischen den Gruppen

4.1.4 TNM-Klassifikation, UICC-Stadium

T-Stadium

In den beiden Gruppen zeigte sich eine ähnliche Verteilung von Tumoren bzgl. ihres T-Stadiums (Abb. 4, Tab. 7) ohne signifikante Unterschiede ($\chi^2(3)=4,24$; $p=0,237$). In den Gruppen Rö-T und CT-T hatten respektive 37,8 % bzw. 32,3 % der Patienten einen T1-Tumor, 20,0 % bzw. 26,3 % einen T2-Tumor, 5,6 % bzw. 12,1 % einen T3-Tumor und 36,6 % bzw. 29,3 % einen T4-Tumor.

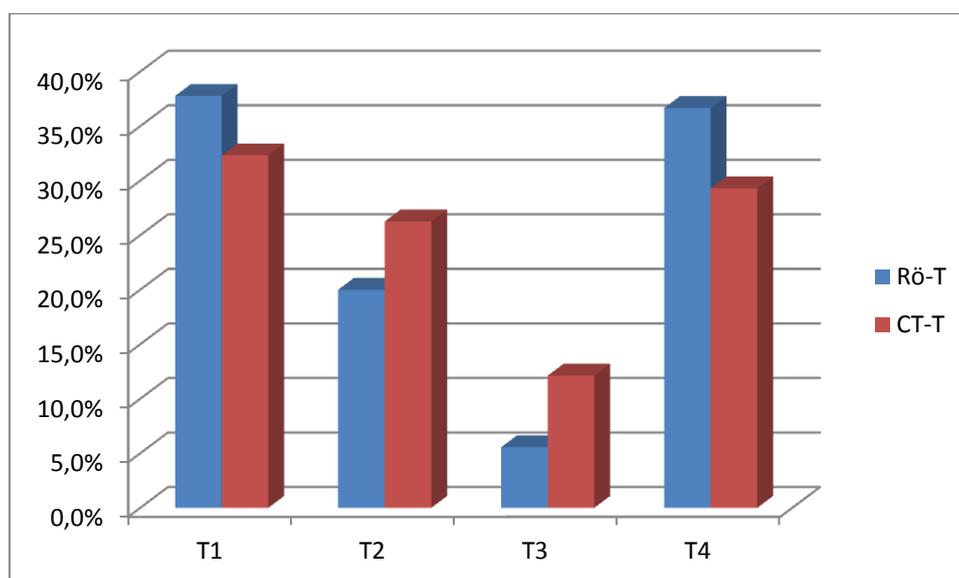


Abb. 4: Verteilung des T-Stadiums zwischen den Gruppen

Tab. 7: Tumorgöße beider Gruppen nach TNM-Klassifikation

	Gruppe			
	Rö-T		CT-T	
	Anzahl (n)	Anzahl (%)	Anzahl (n)	Anzahl (%)
T1	34	37,8%	32	32,3%
T2	18	20,0%	26	26,3%
T3	5	5,6%	12	12,1%
T4a	29	32,2%	29	29,3%
T4b	4	4,4%	0	0,0%

N-Stadium

Auch hinsichtlich des Nodalstatus bestand eine annähernd gleiche Verteilung zwischen den Gruppen (Abb. 5) ohne signifikante Unterschiede ($\chi^2(3)=1,32$; $p=0,725$). Am häufigsten vertreten waren sowohl N0- als auch N2-Stadien. Innerhalb der Patienten mit N2-Status waren ausschließlich der N2b- und N2c-Hals vertreten (Tab. 8); auch nach Unterteilung des N2-Status waren die Anteile der Gruppen gleich verteilt ($\chi^2(4)=3,01$; $p=0,557$).

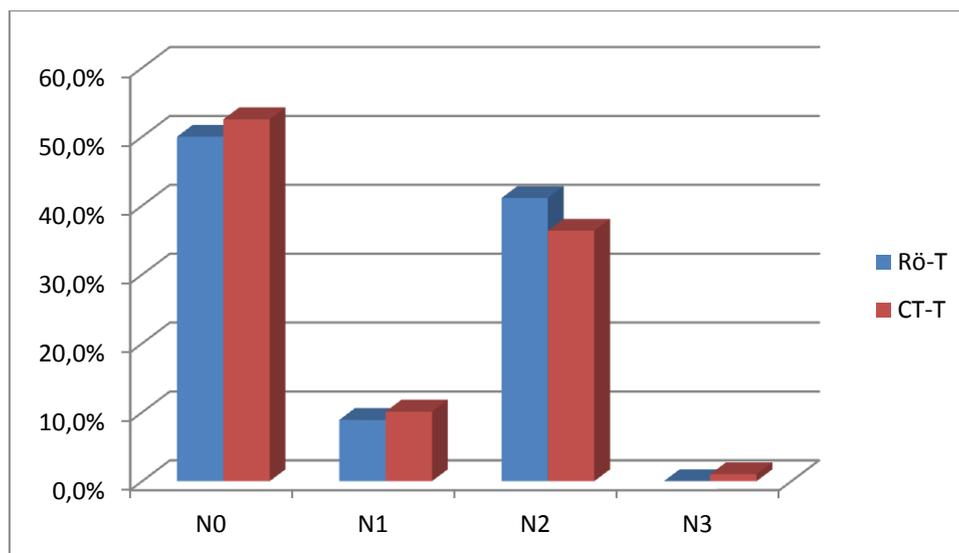


Abb. 5: Verteilung des N-Stadiums zwischen den Gruppen

Tab. 8: Nodalstatus beider Gruppen nach TNM-Klassifikation

	Rö-T (n=90)		CT-T (n=99)	
	Anzahl (n)	Anzahl (%)	Anzahl (n)	Anzahl (%)
N0	45	50,0%	52	52,5%
N1	8	8,9%	10	10,1%
N2a	0	0,0%	0	0,0%
N2b	20	22,2%	14	14,1%
N2c	17	18,9%	22	22,2%
N3	0	0,0%	1	1,0%

Grading

Bezüglich der Zelldifferenzierung der Tumoren ergab sich für beide Gruppen eine deutliche Mehrheit an G2-Tumoren (Abb. 6), insgesamt ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($\chi^2 (2) = 5,27$; $p=0,072$). In den Gruppen Rö-T und CT-T hatten respektive 11,5 % bzw. 4,2 % der Patienten einen G1-Tumor, 69,0 % bzw. 82,3 % einen G2-Tumor und 19,5 % bzw. 13,5 % einen G3-Tumor. G4-Tumoren waren im vorliegenden Patientengut in beiden Gruppen nicht vertreten.

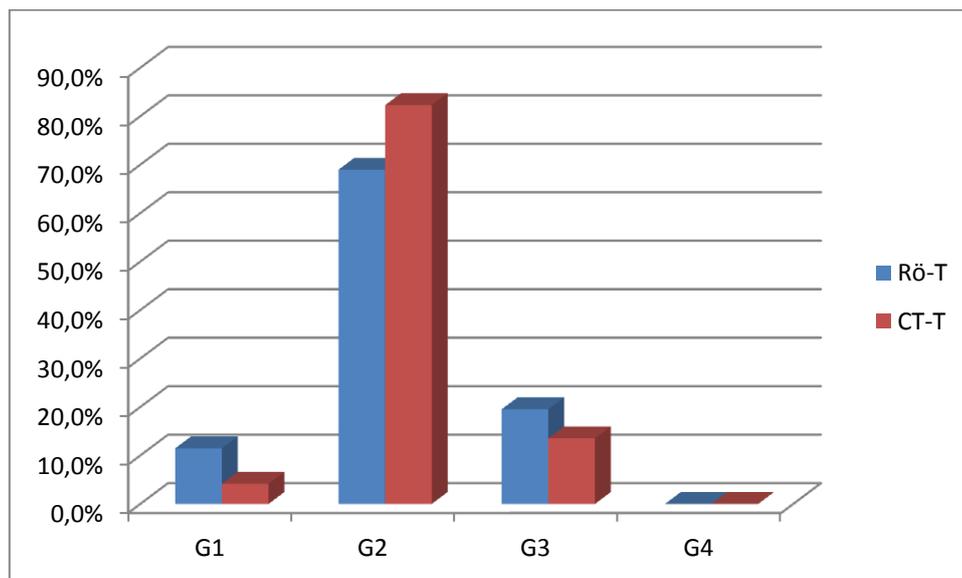


Abb. 6: Verteilung des Grading zwischen den Gruppen

UICC-Stadium

Gemäß Zuordnung der Tumorformeln zu den aktuellen UICC-Stadien für Tumoren von Kopf-Hals-Tumoren zeigte sich ein deutliches Überwiegen von Patienten im Stadium IVA (Abb. 7); insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung beider Gruppen ($\chi^2(5) = 6,79$; $p=0,237$). In den beiden Gruppen Rö-T und CT-T befanden sich respektive: 22,2 % bzw. 26,3 % im Stadium I, 12,2 % bzw. 16,2 % im Stadium II, 12,2 % bzw. 8,1 % im Stadium III, 50,0 % bzw. 41,4 % im Stadium IVA, 2,2 % bzw. 1,0 % im Stadium IVB, 1,1 % bzw. 7,1 % im Stadium IVC.

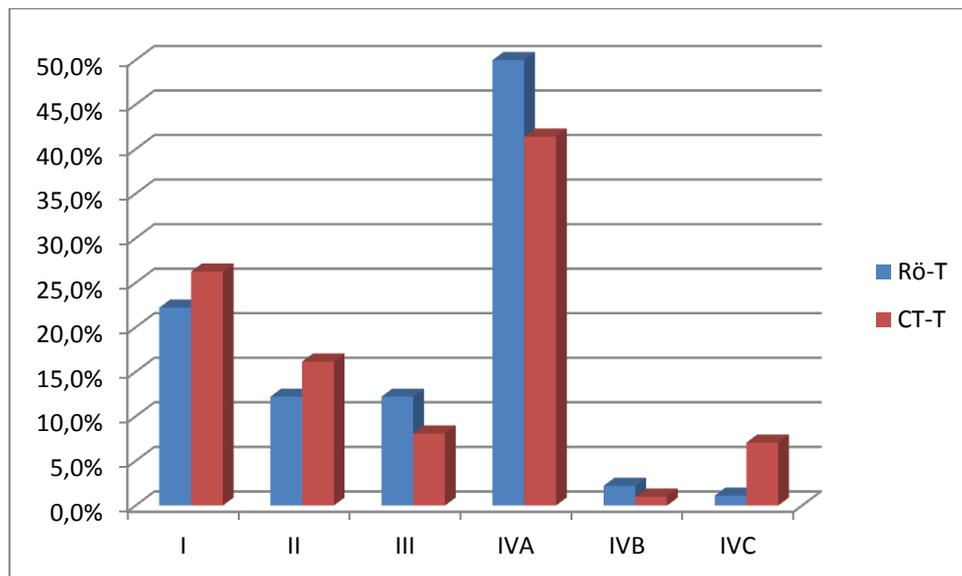


Abb. 7: Verteilung des UICC-Stadiums zwischen den Gruppen

4.1.5 Therapieverfahren

Der überwiegende Teil der Patienten erhielt eine chirurgische Therapie des Primärtumors im Sinne einer kurativ intendierten Tumorresektion (Abb. 8). In den Gruppen Rö-T und CT-T erhielten respektive: 42,2 % bzw. 45,4 % eine chirurgische Therapie, 28,9 % bzw. 25,2 % eine primäre Radiochemotherapie, 12,2 % bzw. 12,1 % eine chirurgische Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Radiochemotherapie, 5,6 % bzw. 6,1 % eine chirurgische Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Radiotherapie, 3,3 % bzw. 5,1 % eine primäre Radiotherapie, 0,0 % bzw. 5,1 % eine palliative Chemotherapie, 7,8 % bzw. 1,0 % sonstiges (keine Therapie, Therapie abgelehnt, „best supportive care“ oder „Therapie nicht bekannt“). Insgesamt ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Therapieverfahren ($\chi^2(7)=12,51$; $p=0,085$).

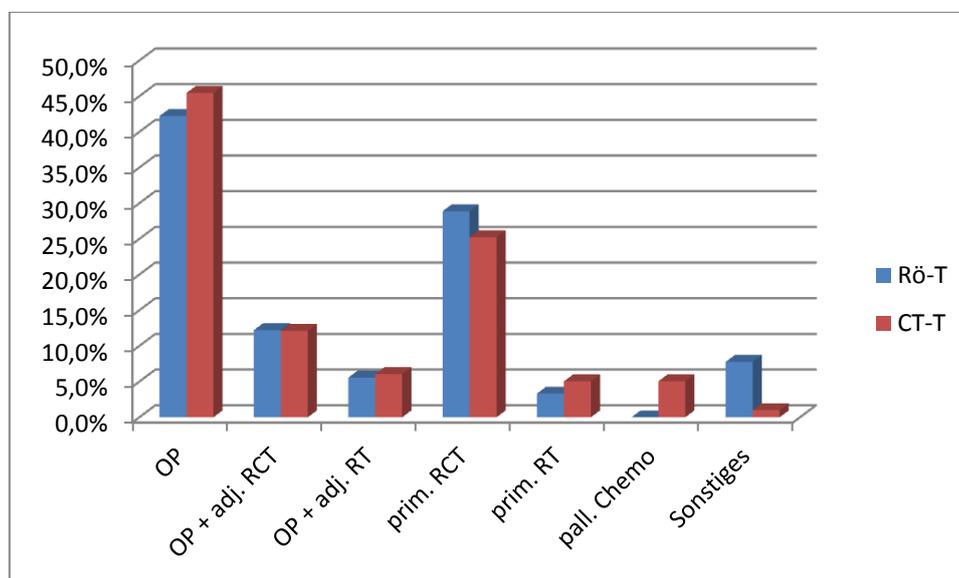


Abb. 8: Verteilung der Therapieverfahren zwischen den Gruppen

4.2 Pulmonale Stagingbefunde

Ausgehend vom Gesamtpatientengut der zum Tumorstaging aufgenommenen Patienten mit Mundhöhlen- oder Oropharynxkarzinom in der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie des Virchow-Klinikums der Charité sollten alle diejenigen Patienten aus beiden Gruppen abstrahiert werden, bei denen im initialen Staging und/oder im Verlauf der Tumornachsorge Auffälligkeiten der pulmonalen Bildgebung bestanden.

In der Gruppe Rö-T hatten von 90 in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt 19 Patienten (21,1 %) im initialen und/oder Verlaufs-Staging einen auffälligen pulmonalen Befund; 8 Patienten hatten eine auffällige initiale Bildgebung, 11 Patienten eine auffällige Verlaufsbildgebung.

In der Gruppe CT-T hatten von 99 eingeschlossenen Patienten insgesamt 36 Patienten (36,4 %) einen auffälligen pulmonalen Befund; 26 Patienten hatten eine auffällige initiale Bildgebung, 10 Patienten eine auffällige Verlaufsbildgebung.

In den folgenden Abschnitten wird eine Übersicht dieser auffälligen Befunde gegeben, wobei eine Subtypisierung der Herdbefunde in

- 1) „hochgradig malignomsuspekt“
- 2) „malignomsuspekt“
- 3) „kontrollbedürftig (nicht primär malignomsuspekt)“

erfolgt. Anschließend soll eine Darstellung der in der Konsequenz durchgeführten Zusatzdiagnostik, der damit einhergehenden Verifizierung der Befunde sowie möglicher Therapieverzögerung bzw. Therapiekonsequenz gegeben werden.

4.2.1 Initiale Bildgebung

In der Gruppe Rö-T hatten von 90 Patienten in der initialen Bildgebung des Stagingverfahrens insgesamt 8 Patienten (8,9 %) einen auffälligen Röntgen-Thorax-Befund. Von den 8 auffälligen Befunden in dieser Gruppe waren 7 Befunde malignomsuspekt und 1 Befund kontrollbedürftig. Hochgradig malignomsuspekte Befunde waren in der Rö-T-Gruppe im initialen Staging nicht vorhanden (Abb. 9).

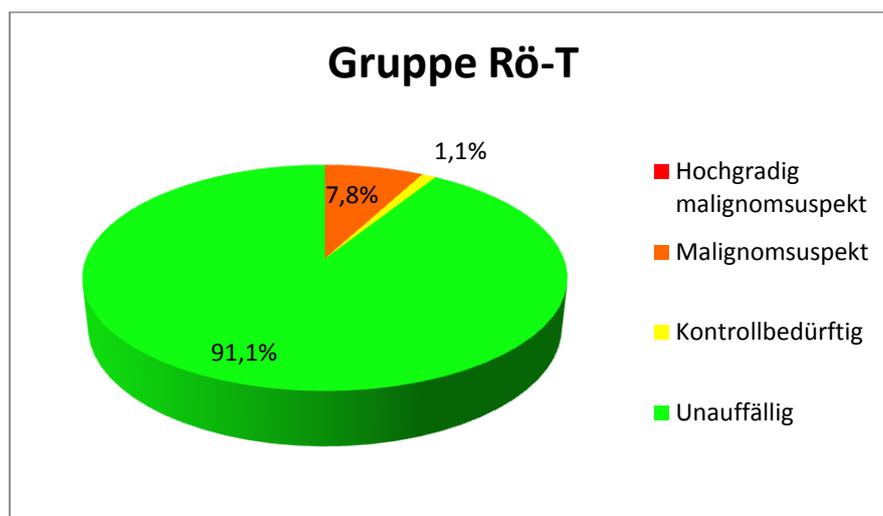


Abb. 9: Subtypisierung initiale Bildgebung Gruppe Rö-T

In der Gruppe CT-T hatten von 99 Patienten in der initialen Bildgebung mit insgesamt 26 Patienten (25,3 %) signifikant mehr Patienten einen auffälligen Befund im CT-Thorax ($\chi^2(3)=14,69$; $p=0,002$). Von diesen 26 auffälligen Befunden waren 5 Befunde hochgradig malignomsuspekt, 9 Befunde malignomsuspekt und 12 Befunde kontrollbedürftig (Abb. 10).

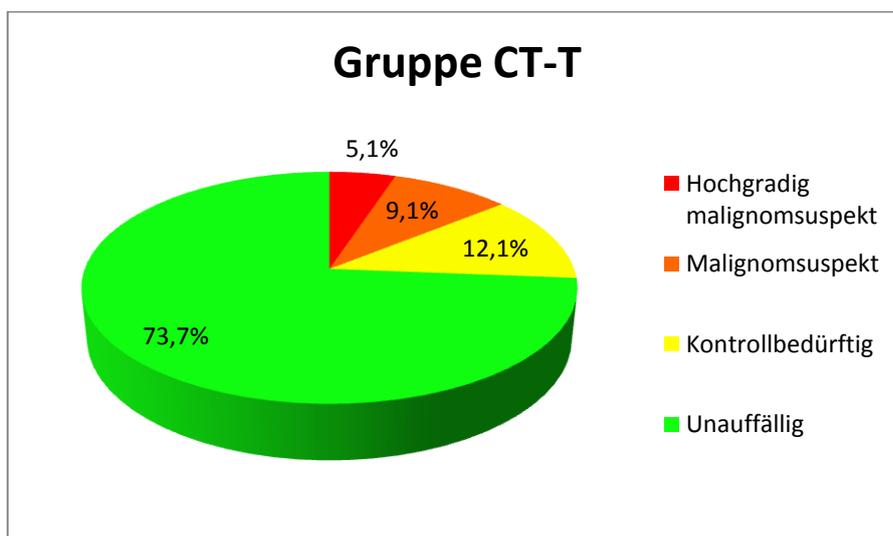


Abb. 10: Subtypisierung initiale Bildgebung Gruppe CT-T

4.2.1.1 Weiterführende Diagnostik

In der Gruppe Rö-T bekamen 5 von 8 Patienten mit auffälligem initialen Röntgen-Thorax-Befund eine weiterführende Diagnostik. 2 Patienten hatten zwar ein unauffälliges initiales Röntgen-Thorax, jedoch ergab die (aufgrund je eines ausgedehnten Primärtumors und eines nach 4 Monaten suspekten Verlaufsbefundes) ergänzend durchgeführte Diagnostik mittels CT von Hals und Thorax jeweils einen auffälligen Befund. Im Folgenden sollen die einzelnen diagnostischen Schritte dieser 7 Patienten beschrieben werden:

Patient 1.019 (Diagnose: PECA ventraler Oberkiefer, Alveolarkamm bis Oberlippe und Nasenhaupthöhle) zeigte im initialen Röntgen-Thorax keine suspekten Herdbefunde, jedoch erfolgte aufgrund des ausgedehnten Primärtumors ergänzend eine CT von Hals und Thorax zum Staging. Im CT-Thorax ergab sich der hochgradige Verdacht auf bipulmonale Mikronoduli mit einer Größe von 2 bis 6 mm. Aufgrund der disseminierten Lokalisation und Morphologie waren diese letztlich metastasensuspekt. Darüber hinaus zeigten sich Verdickungen im Verlauf der Interlobien, die suspekt für eine Pleurakarzinose bzw. für eine Lymphangiosis carcinomatosa waren. Der Befund wurde als hochgradig malignomsuspekt gewertet. Weitere Diagnostik bzw. ein Follow-up fanden nicht statt, da die Patientin unter Einleitung einer palliativen Therapie in ein Hospiz verlegt wurde. Der initiale Verdacht auf pulmonale Malignität blieb unklar.

Patient 1.025 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) wies nach unauffälligem initialen Röntgen-Thorax im Verlaufs-Röntgen-Thorax 4 Monate nach Staging des Primärtumors „pleuraständige Rundherde links sowie einen Rundherd im rechten Segment 10“ auf. Die Befunde wurden als hochgradig malignomsuspekt eingestuft. Der Verdacht bestätigte sich in einer zusätzlichen CT-Thorax. Histologisch erfolgte nach Probenentnahme mittels Bronchoskopie der Nachweis einer Malignität, jedoch konnte nicht geklärt werden, ob es sich um eine Metastase des Primärtumors oder ein Zweitkarzinom handelte. Der Patient verstarb 3 Monate nach Diagnose der Fernmetastasierung. Der initial unauffällige Befund wurde retrospektiv als falsch negativ gewertet.

Bei Patient 1.042 (Diagnose: PECA linker Mundboden) wurde im initialen Röntgen-Thorax eine vermehrte Zeichnung in beiden hochapikalen Lungenabschnitten „DD nicht sicher nur postspezifisch“ beschrieben. Daraufhin erfolgte eine CT-Thorax, die den malignomsuspekten Befund nicht bestätigte „bei emphysematisch-fibrotischen, z. T. postspezifisch erscheinenden Veränderungen beider Oberlappen“. Der initiale Verdacht auf eine pulmonale Metastasierung wurde widerlegt.

Patient 1.051 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) zeigte im initialen Röntgen-Thorax einen malignomsuspekten „Fleckschatten links in Projektion auf den Verlauf der 7. Rippe dorsal“. Die zusätzlich durchgeführte CT-Thorax erbrachte neben einem Lungenemphysem „keinen Nachweis metastasensusppekter pulmonaler Rundherde“. Der initiale Malignomverdacht konnte widerlegt werden.

Patient 1.064 (Diagnose: PECA linker Mundboden) wies im initialen Röntgen-Thorax eine malignomsuspekte „Dystelektase im rechten Oberlappen“ auf. Die zusätzliche CT-Thorax erbrachte den Nachweis „einer tumorösen Raumforderung rechts hilär, vereinbar mit einem zentralen Bronchial-CA“. Über die weitere Therapie oder das Überleben des Patienten existieren keine Daten in der Klinik. Der Befund wurde abschließend als Zweittumor gewertet. Der initiale Malignomverdacht wurde als bestätigt eingestuft.

Bei Patient 1.077 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) zeigte sich im initialen Röntgen-Thorax ein malignomsuspekter „Rundherd linker Unterlappen dorsal, ca. 2 cm“ (Abb.11,12). Die zusätzliche CT-Thorax ergab einen „pulmonalen Rundherd von 2,5 cm Durchmesser in Segment 10 links, DD Hamartom, gefangener Erguss oder bronchogene Zyste, [...], nekrotische Metastase erscheint bildmorphologisch nicht wahrscheinlich“. Zur histologischen Befundsicherung und Klärung eines kurativen Therapieansatzes des Primärtumors erfolgte die Bronchoskopie mit Probenentnahme. Hierbei zeigte sich kein Anhalt für Malignität. Zur weiteren Abklärung wurde pulmologisch-konsiliarisch die Durchführung einer CT-gestützten Punktion empfohlen (Abb. 13,14). Die Histologie ordnete den Befund hierbei als „gut vereinbar mit einem chondroiden Hamartom der Lunge“ ein. Der initiale Malignomverdacht wurde widerlegt.

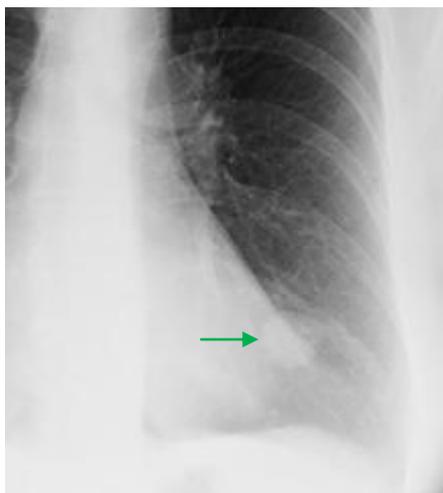


Abb. 11: Patient 1.077, initiales Röntgen-Thorax p. a. mit Rundherd im linken dorsalen Unterlappen

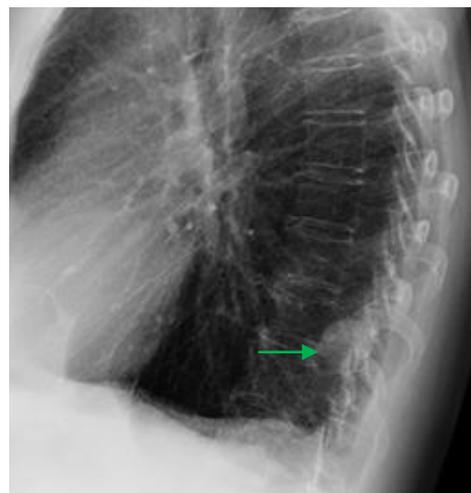


Abb. 12: Patient 1.077, initiales Röntgen-Thorax seitlich mit Rundherd im linken dorsalen Unterlappen

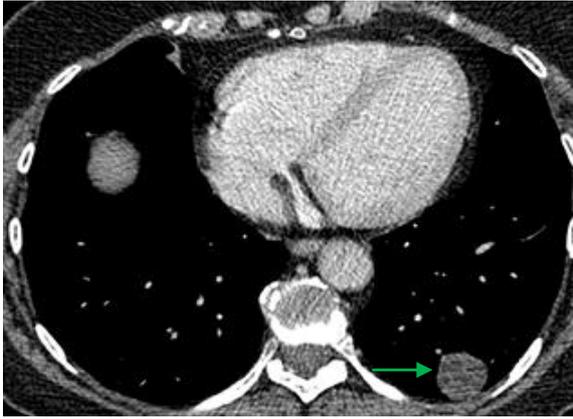


Abb. 13: Patient 1.077, Planungs-CT vor gestützter Punktion mit Rundherd im Segment 10 links

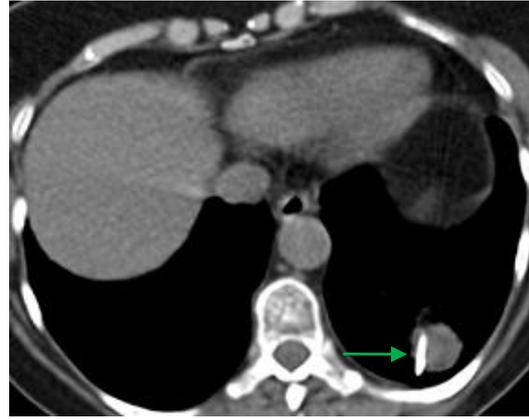


Abb. 14: Patient 1.077, CT-Thorax mit Stanzkanal des Rundherdes im Segment 10 links

Bei Patient 1.082 (Diagnose: PECA Gaumen) ergab sich in der Beurteilung des initialen Röntgen-Thorax ein malignomsuspekter „Herdbefund im linken Oberfeld in Projektion auf die 6. Rippe dorsal“ (Abb. 15). Daraufhin fand eine CT-Thorax statt, die einen „regelrechten Thoraxbefund ohne Rundherdnachweis“ erbrachte. Der Rundherd entspricht in der CT einem benignen Osteom bzw. einer Kompaktainsel im dorsalen Anteil der 6. Rippe links (Abb. 16). Der initiale Verdacht auf eine pulmonale Metastasierung konnte widerlegt werden.



Abb. 15: Patient 1.082, initiales Röntgen-Thorax p. a. mit suspektem Herdbefund in Projektion auf die 6. dorsale Rippe links

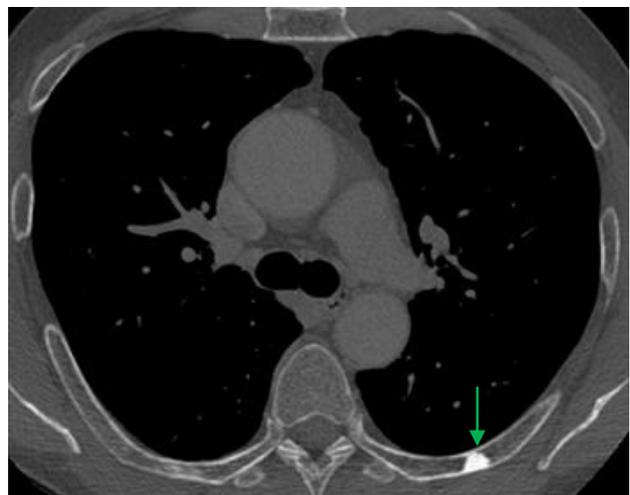


Abb. 16: Patient 1.082, zusätzliches CT-Thorax mit Osteom bzw. Kompaktainsel

In der Gruppe CT-T erhielten 22 von 26 Patienten mit auffälligem CT-Thorax-Befund eine Zusatzdiagnostik. Im Folgenden werden für diese Patienten die diagnostischen Schritte einzeln aufgeführt:

Patient 2.004 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) zeigte in der initialen CT-Thorax eine „pulmonale Raumforderung rechts apikal“ in Verbindung mit einer rechtshilären zu verdächtigenden Lymphknotenmetastase und einer Raumforderung der linken Nebenniere, „bildmorphologisch vorrangig vereinbar mit einem Bronchial-CA“. Darüber hinaus ergab sich der „Verdacht auf eine pleuraständige Metastase rechts im Segment 2“. Der Befund wurde als hochgradig malignomsuspekt eingestuft. Daraufhin wurde eine CT-gesteuerte Punktion der apikalen Läsion durchgeführt, bei der jedoch kein relevantes Material gewonnen werden konnte. Eine anschließende Bronchoskopie mit Probenentnahme konnte „kleinherdige Infiltrate eines Karzinoms“ nachweisen. Eine immunhistologische Einordnung war jedoch nicht möglich, sodass die Differenzierung zwischen Metastase des Primärtumors und Zweitkarzinom ausblieb. Der hochgradige Malignomverdacht wurde bestätigt.

Bei Patient 2.005 (Diagnose: PECA rechter Mundboden) zeigte die Staging-CT-Thorax eine „herdförmige Verdichtung links in Segment 9“, die als malignomsuspekt eingestuft wurde. In einer Verlaufskontrolle nach 6 Wochen stellte sich der Befund nicht mehr dar, war also als entzündlich bzw. postentzündlich zu werten. Ein Metastasierungsverdacht bestand nicht fort. Der initiale Malignomverdacht wurde widerlegt.

Patient 2.007 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) wies in der initialen CT-Thorax „multiple pulmonale Läsionen beider Lungenflügel aller Lappen bis 5 mm“ auf; „bislang größenunspezifisch, vom Aspekt her jedoch suspekt“. Daher erfolgte bei malignomsuspektem Befund eine PET-CT zur Beurteilung der Dignität, welches keinen Anhalt für pulmonale Filiae ergab und die Rundherde vorrangig als Granulome einstuft. Über weitere 3 Jahre erfolgten 6 Verlaufsbildgebungen mittels CT-Thorax. Die Läsionen zeigten sich jeweils konstant und wurden als Granulome eingestuft. Der Malignomverdacht konnte widerlegt werden.

Bei Patient 2.012 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) zeigte sich in der initialen CT-Thorax eine „rechts lateral im Oberlappen eine pleuraständige rundliche Läsion mit ca. 4 mm“, die als primär postentzündlich, jedoch kontrollbedürftig eingestuft wurde. Nach 4 Monaten erfolgte eine weitere CT-Thorax, die einen konstanten Befund zeigte. Erneute CT-Thorax-Kontrollen fanden nicht statt. Über weitere knapp 7 Jahre in ambulanten Kontakten ergab sich zudem kein klinischer Anhalt für eine Fernmetastasierung. Der initiale Malignomverdacht wurde widerlegt.

Patient 2.026 (Diagnose: PECA Zunge/anteriorer Mundboden) wies in der Staging-CT-Thorax „spikulierte Herdbefunde des linken Oberlappens bis 35 mm“ auf, die als malignomsuspekt eingestuft wurden. Eine anschließende Probenentnahme mittels Bronchoskopie konnte keine

Malignität nachweisen. Nach Resektion des Primärtumors sowie Neck Dissection erfolgte eine PET-CT, in der multiple stoffwechselaktive Metastasen bipulmonal nachgewiesen wurden. Es folgten zwei CT-gestützte Punktionen, von denen eine einen tumorsuspekten histologischen Befund aufwies. Eine weitere Kontroll-CT-Thorax in Monat 4 nach Diagnose des Primärtumors und vor eingeleiteter adjuvanter Radiochemotherapie zeigte einen konstanten pulmonalen Herdbefund. In Monat 9 erfolgte lediglich eine CT-Hals, in der jedoch neue suspekte Rundherde in den apikalen Lungensegmenten beidseits beschrieben wurden. Weitere Kontrolluntersuchungen, insbesondere des gesamten Thorax, fanden aufgrund des Todes des Patienten nicht statt. Aufgrund des hoch suspekten PET-Befundes sowie der bildmorphologisch neuen suspekten Rundherde wurde der initiale Malignitätsverdacht als bestätigt angesehen.

Patient 2.030 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) zeigte in der initialen CT-Thorax solide, teils spikulierte pulmonale Herde bis 16 mm Größe, die als hochgradig malignomsuspekt eingestuft wurden. Es erfolgte eine CT-gestützte Punktion, die den Verdacht einer Metastase des Primärtumors bestätigte. Der initiale Malignomverdacht wurde als bestätigt eingestuft.

Patient 2.034 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) wies in der initialen Staging-CT-Thorax einen 3 mm großen Rundherd im rechten Oberlappen auf, am ehesten mit einem Granulom vereinbar. Dieser wurde als kontrollbedürftig eingeschätzt. In Monat 6 erfolgte eine erneute CT-Thorax, die einen konstanten Befund beschrieb. Erneute CT-Thorax-Kontrollen fanden nicht statt. Über weitere 5 Jahre in ambulanten Kontakten ergab sich zudem kein klinischer Anhalt für eine Fernmetastasierung. Der Rundherd wurde retrospektiv als nicht maligne gewertet.

Bei Patient 2.038 (Diagnose: PECA rechter Zungenrand) ergab die Staging-CT des Thorax einen subsoliden „pulmonalen Rundherd rechts in Segment 4“ mit einer Größe von 6 mm, der als kontrollbedürftig eingeordnet wurde. Es wurden Verlaufskontrollen mittels CT empfohlen. Über 4 Jahre hinweg ergaben 4 Verlaufs-CTs jeweils einen größenkonstanten Befund, der als postentzündlich gewertet wurde. Der initiale Verdacht konnte widerlegt werden.

Patient 2.044 (Diagnose: PECA Alveolarkamm linker Unterkiefer) wies in der initialen CT-Thorax „multiple pulmonale Rundherde bis zu 9 mm Durchmesser“ auf, welche als kontrollbedürftig eingeschätzt wurden. Es fand je eine Verlaufs-CT nach 5 Wochen, 3 sowie 5 Monaten statt, das jeweils einen konstanten Befund zeigte. Weitere Kontrolluntersuchungen wurden nicht durchgeführt, da unter palliativer Chemotherapie ein Progress des Primärtumors zu verzeichnen war. Der pulmonale Befund wurde retrospektiv als unklar gewertet.

Patient 2.050 (Diagnose: PECA linker Zungenrand) zeigte in der Staging-CT-Thorax einen „einzelnen eher narbigen intrapulmonalen Rundherd“, der als kontrollbedürftig eingestuft wurde. Es wurden Verlaufskontrollen empfohlen. Über 39 Monate hinweg erfolgten insgesamt 6 Verlaufs-CTs, die einen konstanten Befund zeigten. Eine PET-CT zeigte eine fehlende Avidität der pulmonalen Verdichtung. Der initiale pulmonale Tumorverdacht konnte ausgeschlossen werden.

Bei Patient 2.053 (Diagnose: PECA linker Zungenrand) zeigten sich in der initialen CT-Thorax bipulmonale Raumforderungen (solide bis 6 mm, subsolide bis 25 mm), die bildmorphologisch als malignomsuspekt eingestuft wurden und den Verdacht auf ein Zweitkarzinom ergaben. Über 11 Monate hinweg erfolgten 3 Verlaufs-CTs, die jeweils einen größenkonstanten Befund zeigten. Weitere Kontrollbildgebungen blieben aus, der Patient verstarb nach Pneumonie mit septischem Schock und Multiorganversagen. Eine pathologische Beurteilung post mortem fand nicht statt. Der initiale Verdacht wurde somit als nicht bewiesen gewertet.

Patient 2.054 (Diagnose: PECA linker Kieferwinkel) wies in der initialen CT-Thorax mehrere bis zu 16 mm große, glatt konfigurierte links-pulmonale Rundherde auf, die als malignomsuspekt eingestuft wurden. Eine anschließende Probenentnahme mittels Bronchoskopie zeigte keinen Anhalt für Malignität. Eine im Verlauf durchgeführte PET-CT erhärtete jedoch den Verdacht auf multiple Lungenmetastasen beidseits. Der Malignomverdacht wurde trotz negativer initialer Histologie als bestätigt gewertet, da eine entzündliche Genese der PET-Avidität der glatt konturierten Herde als Differentialdiagnose zum Malignom durch die Nuklearmedizin als unwahrscheinlich erachtet wurde. Der Patient brach die anschließende palliative Radiatio ab und erschien seitdem nicht zu erneuten Verlaufskontrollen, sodass der weitere Fortgang unklar blieb.

Patient 2.056 (Diagnose: PECA linker Mundboden/Zungenrand) zeigte in der initialen CT-Thorax eine 7 mm messende, solide „pulmonale Verdichtung links basal, vorrangig postentzündliche Genese“. Diese wurde als kontrollbedürftig eingeordnet, Verlaufskontrollen wurden empfohlen. Es fand lediglich eine Verlaufs-CT-Kontrolle nach 11 Monaten statt, die weder die ursprüngliche Verdichtung, noch neue solide Herde nachweisen konnte. Weitere Bildgebungen bzw. Ambulanzkontakte folgten nicht. Die initial suspekta Läsion wurde daher als nicht maligne eingestuft.

Bei Patient 2.058 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) ergab die Staging-CT-Thorax einen „8 mm messenden Rundherd laterodorsal in Segment 6“ sowie eine „Verdichtung rechtsseitig in Segment 6 mit ca. 4,5 mm Durchmesser“, die jeweils als malignomsuspekt eingeordnet wurden.

Eine Verlaufskontrolle mittels CT-Thorax nach 50 Monaten beschrieb „konstante dignitätsunklare Rundherde in beiden apikalen Unterlappensegmenten“. Der initiale Befund wurde somit retrospektiv als nicht maligne gewertet.

Patient 2.060 (Diagnose: PECA rechter Zungengrund) wies in der initialen CT-Thorax multiple bipulmonale Verdichtungen, insbesondere subpleural lokalisiert, bis 8 mm groß und etwas irregulär konfiguriert, auf. Diese wurden als kontrollbedürftig eingeordnet. Nach primärer Radiochemotherapie bei Inoperabilität des Primärtumors fanden Kontroll-CTs u. a. des Thorax nach 9, 11, 21 und 27 Monaten nach initialem Staging statt. Die kontrollbedürftigen Befunde stellten sich jeweils größenkonstant dar. Der initiale Malignomverdacht wurde widerlegt.

Patient 2.070 (Diagnose: PECA rechter Zungenrand) zeigte in der Staging-CT-Thorax eine „flaue Verdichtung in Segment 3 rechts mit 6 mm Durchmesser“, die als kontrollbedürftig eingeschätzt wurde. Es fanden Kontroll-CTs nach 32 und 51 Monaten statt, die jeweils Größenkonstanz aufwiesen, sodass der initiale Befund abschließend als nicht maligne gewertet wurde.

Bei Patient 2.076 (Diagnose: PECA linker Zungengrund) ergab die initiale CT-Thorax eine „unscharf konfigurierte, ringförmige Verdichtung rechts basal“ in Segment 9 mit 10 mm Größe, die als postentzündlich, jedoch kontrollbedürftig gewertet wurde. Kontroll-CTs erfolgten nach 7, 14 und 19 Monaten und zeigten einen regredienten Befund. Die initial suspekten Verdichtung konnte widerlegt werden.

Patient 2.082 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) wies in der Staging-CT-Thorax einen singulären Rundherd im Segment 3 rechts mit 7 mm Durchmesser auf, der als malignomsuspekt eingeordnet wurde ([Abb. 17](#)). Kontroll-CTs fanden nach 1, 6, 14 und 19 Monaten statt. Aufgrund einer Größenprogredienz im Segment 3 rechts ([Abb. 18](#)) und eines Neuauftretens eines Herdes von 10 mm Größe in Segment 8 links ([Abb. 19](#)) in der CT des Thorax nach 19 Monaten erfolgte eine Punktion eines der suspekten Rundherde mittels Bronchoskopie. Diese zeigte keinen eindeutigen Malignomnachweis, eine Re-Biopsie wurde empfohlen. Daraufhin wurde nach weiteren 4 Wochen eine CT-gestützte Punktion geplant. Hier zeigte sich jedoch der zuletzt aufgetretene Rundherd in Segment 8 links in seiner Dichte regredient ([Abb. 20](#)), sodass keine Punktion erfolgte und die Läsion als postentzündlich gewertet wurde. Die Größenprogredienz des Herdes im rechten Oberlappen wurde hier kurzzeitig aus dem Blick verloren. Der Patient verstarb nach weiteren 2 Monaten aufgrund eines hämorrhagischen Schocks bei Verdacht auf gastrointestinale Blutung, sodass eine CT-gestützte Punktion des weiterhin suspekten Rundherdes im rechten Oberlappen nicht durchgeführt

werden konnte. Eine Sektion fand nicht statt. Die abschließende Einordnung des initialen Rundherdes hinsichtlich Dignität bleibt unklar.

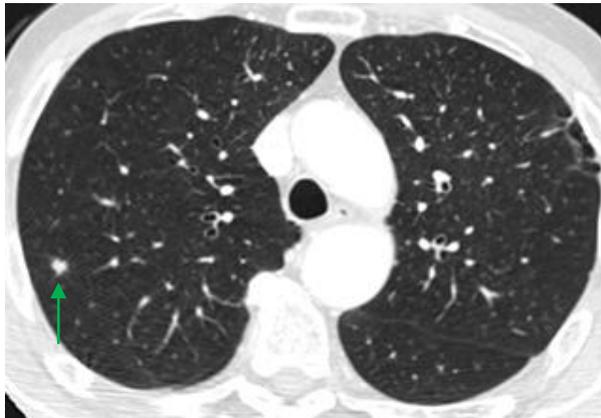


Abb. 17: Patient 2.082, initiales CT-Thorax mit auffälligem Rundherd im Segment 3 rechts

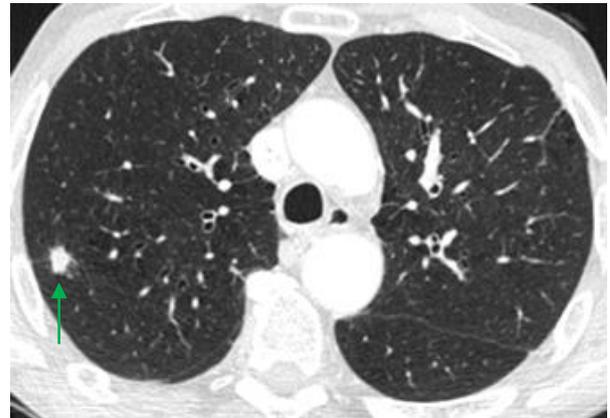


Abb. 18: Patient 2.082, Größenprogredienz des Rundherdes Segment 3 rechts nach 19 Monaten



Abb. 19: Patient 2.082, neuer Rundherd im Segment 8 links in Monat 19



Abb. 20: Patient 2.082, größenregredienter Rundherd im Planungs-CT-Thorax vor Punktion

Patient 2.085 (Diagnose: PECA Alveolarfortsatz linker Oberkiefer) zeigte in der initialen CT-Thorax eine subsolide Verdichtung im rechten Oberlappen mit narbigen Ausziehungen in die Peripherie und insgesamt ein ca. 2,5cm messendes Areal betreffend (Abb. 21, 22). Der Befund wurde als malignomsuspekt gewertet. Es wurden Kontroll-CTs nach 2, 12, 29 und 50 Monaten durchgeführt. In den ersten 3 CTs des Thorax stellte sich der suspekte Befund größenkonstant dar. Nach 50 Monaten wurde eine Größenprogredienz von 4 auf 5 cm beschrieben (Abb. 23, 24). Daraufhin erfolgte eine Probenentnahme mittels Bronchoskopie, in der sich kein Hinweis auf eine Metastase des Primarius zeigte. Es bestand jedoch der Verdacht auf eine atypische adenomatöse Hyperplasie bzw. DD ein nicht schleimbildendes Adeno-CA der Lunge. In einer daraufhin durchgeführten PET-CT stellte sich der pulmonale Befund mit geringgradig gesteigertem FDG-Uptake dar (Abb. 25, 26). Der Verdacht auf ein Adeno-CA im Sinne eines Zweitkarzinoms der Lunge konnte nicht ausgeschlossen werden. Die abschließende Beurteilung des initial malignomsuspekten Befundes hinsichtlich Dignität bleibt daher unklar.

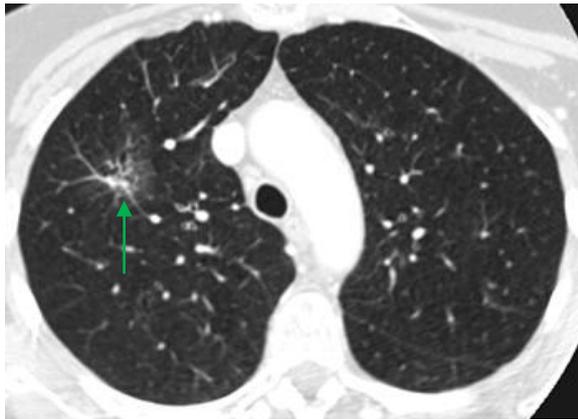


Abb. 21: Patient 2.085, initiales CT-Thorax transversal mit Verdichtung im rechten Oberlappen

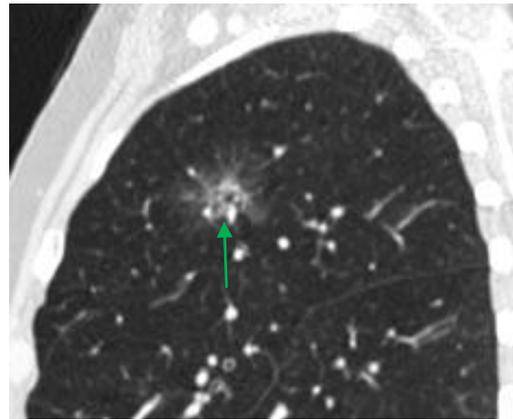


Abb. 22: Patient 2.085, initiales CT-Thorax sagittal mit Verdichtung im rechten Oberlappen

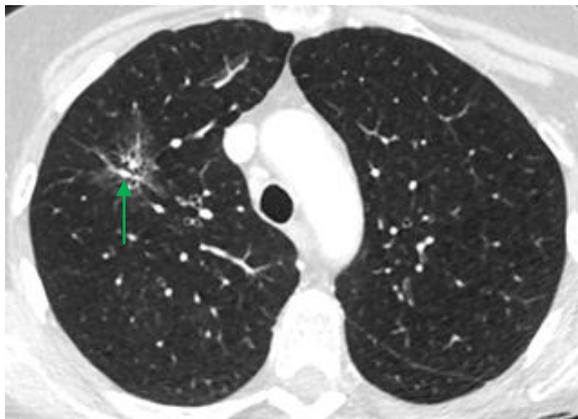


Abb. 23: Patient 2.085, Verlaufs-CT-Thorax transversal nach 50 Monaten mit Zunahme der Verdichtung im rechten Oberlappen

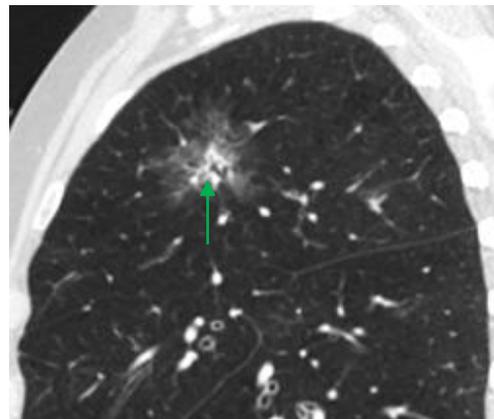


Abb. 24: Patient 2.085, Verlaufs-CT-Thorax sagittal nach 50 Monaten mit Zunahme der Verdichtung im rechten Oberlappen



Abb. 25: Patient 2.085, PET-CT koronar Monat 50 mit geringem FDG-Uptake der suspekten Läsion im rechten Oberlappen

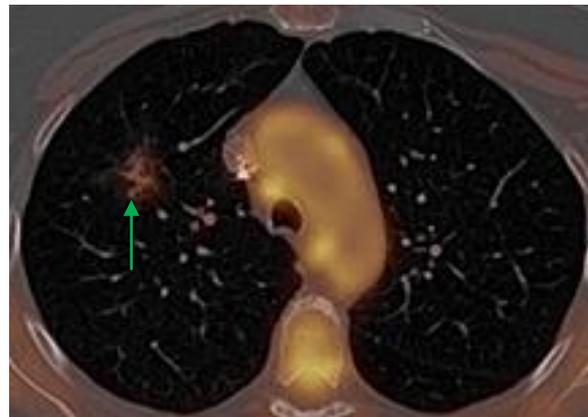


Abb. 26: Patient 2.085, PET-CT transversal Monat 50 mit geringem FDG-Uptake der suspekten Läsion im rechten Oberlappen

Bei Patient 2.090 (Diagnose: PECA linker Zungengrund) ergab die Staging-CT des Thorax eine „unregelmäßig begrenzte Verdichtung intrapulmonal im Segment 3 rechts“ von 5 mm Größe, die als kontrollbedürftig eingestuft wurde. Daraufhin erfolgte eine Verlaufs-CT-Thorax nach

15 Monaten, die einen größenkonstanten Befund ergab. Die initial suspekte Verdichtung wurde retrospektiv als nicht maligne gewertet.

Patient 2.096 (Diagnose: PECA Alveolarfortsatz rechter Unterkiefer) wies in der initialen CT-Thorax einen „unmittelbar subpleural gelegenen Rundherd bis etwa 12 mm Durchmesser im Mittellappen“ auf ([Abb. 27](#)), der als malignomsuspekt gewertet wurde. Es wurden kurzfristige Verlaufskontrollen empfohlen. Es erfolgten Kontroll-CTs sowie Staging-CTs bei Zweit- und Drittkarzinom zur Ausdehnungsdiagnostik. Diese zeigten nach bis zu 70 Monaten einen größenkonstanten Befund ([Abb. 28](#)). Der initiale Malignomverdacht konnte widerlegt werden.

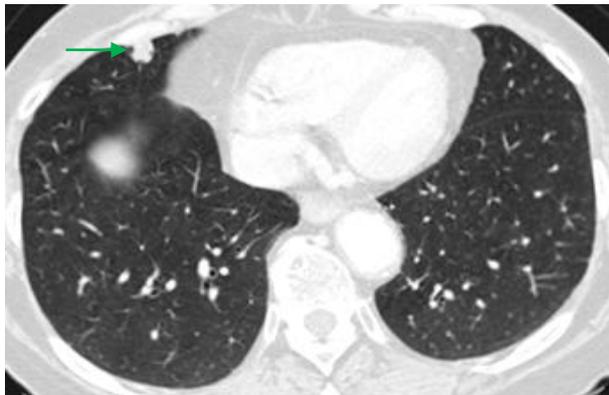


Abb. 27: Patient 2.096, initiales CT-Thorax mit subpleuralem Rundherd im Mittellappen

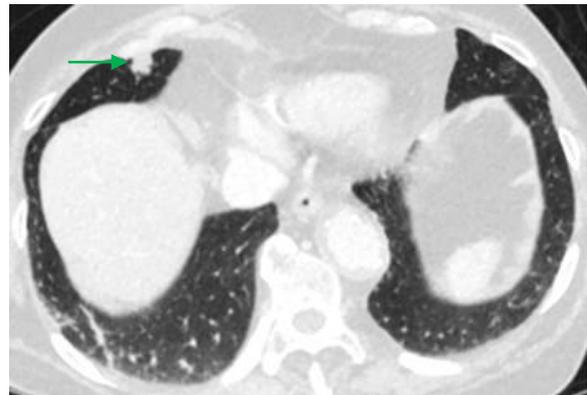


Abb. 28: Patient 2.096, Verlaufs-CT Monat 70 mit größenkonstantem Rundherd

Patient 2.109 (Diagnose: PECA linker Unterkiefer bis Gaumen) zeigte in der Staging-CT des Thorax eine „paramediastinal im linken Oberlappen eine weichteildichte Raumforderung von ca. 29 x 19 mm Durchmesser mit engem Kontakt zum Perikard“, das als hochgradig malignomsuspekt gewertet wurde. Eine Probenentnahme mittels Bronchoskopie konnte keine Malignität nachweisen. In einer anschließenden CT-gestützten Punktion ließ sich eine pulmonale Metastasierung bestätigen. Der initiale Malignomverdacht wurde bestätigt.

4.2.1.2 Ergebnis der initialen Lungenbefunde (Ergebnis der Haupthypothese)

In der Gruppe Rö-T (Tab. 9) konnte von den 2 Patienten mit einer als im Nachhinein bestätigt definierten pulmonalen Metastasierung bei 1 Patienten diese auch mittels Röntgen-Thorax als richtig positiv erkannt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 50,0 %. Bei 1 Patienten ergab das Röntgen-Thorax einen negativen Befund, der im Verlauf mittels Verlaufskontrollen als positiv für eine pulmonale Metastasierung diagnostiziert wurde. Dies entspricht einer Falsch-negativ-Rate von 50,0 %.

Von den 84 Patienten ohne im Rahmen des initialen Staging konstatierte pulmonale Metastasierung zeigte sich bei 80 Patienten ein richtig negativer Befund. Dies entspricht einer Spezifität von 95,2 %.

Bei 4 Patienten wurde im Röntgen-Thorax ein Malignomverdacht gestellt, der mittels Zusatzdiagnostik ausgeschlossen wurde. **Dies entspricht einer Falsch-positiv-Rate von 4,8 %.**

Sensitivität: 50,0 %

Spezifität: 95,2 %

PPV: 20,0 %

NPV: 98,8 %

4 Patienten hatten zwar malignitätssuspekte Befunde in der initialen Bildgebung, jedoch war keine bzw. keine ausreichende Zusatzdiagnostik erfolgt, sodass keine endgültige Bewertung hinsichtlich einer pulmonalen Metastasierung möglich war. Daher verringert sich die Gesamtzahl der Patienten in der Tabellenübersicht von eigentlich 90 eingeschlossenen Patienten auf 86 Patienten.

Das Signifikanzniveau für den Zusammenhang der pulmonalen Metastasierung mit dem Ergebnis der initialen Lungenbefunde in der Gruppe Rö-T liegt bei $p=0,114$ und ist daher statistisch nicht signifikant.

Tab. 9: Vierfeldertafel der initialen Lungenbefunde der Gruppe Rö-T

		Röntgen-Thorax		Σ
		auffällig	unauffällig	
Pulmonale Metastasierung	ja	1	1	2
	nein	4	80	84
Σ		5	81	86

In der Gruppe CT-T (Tab. 10) konnte von den 7 Patienten mit einer als im Nachhinein bestätigt definierten pulmonalen Metastasierung bei 7 Patienten diese auch mittels CT-Thorax als richtig positiv erkannt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 100 %. Bei keinem Patienten ergab die CT-Thorax einen negativen Befund, der später mittels Verlaufskontrollen als positiv für eine pulmonale Metastasierung diagnostiziert wurde. Dies entspricht einer Falsch-negativ-Rate von 0,0 %.

Von den 87 Patienten ohne abschließend konstatierte pulmonale Metastasierung zeigte sich bei 73 Patienten ein richtig negativer Befund. Dies entspricht einer Spezifität von 83,9 %. Bei 14 Patienten wurde in der CT-Thorax ein Malignomverdacht gestellt, der mittels Zusatzdiagnostik als nicht bestätigt definiert wurde. **Dies entspricht einer Falsch-positiv-Rate von 16,1 %.**

Sensitivität:	100 %
Spezifität:	83,9 %
PPV:	33,3 %
NPV:	100 %

5 Patienten hatten zwar malignitätssuspekte Befunde in der initialen Bildgebung, jedoch war keine bzw. keine ausreichende Zusatzdiagnostik erfolgt, sodass keine endgültige Bewertung hinsichtlich einer pulmonalen Metastasierung möglich war. Daher verringert sich die Gesamtzahl der Patienten in der Tabellenübersicht von eigentlich 99 eingeschlossenen Patienten auf 94 Patienten.

Das Signifikanzniveau für den Zusammenhang der pulmonalen Metastasierung mit dem Ergebnis der initialen Lungenbefunde in der Gruppe CT-T liegt bei $p < 0,001$ und ist daher statistisch signifikant.

Tab. 10: Vierfeldertafel der initialen Lungenbefunde der Gruppe CT-T

		CT-Thorax		Σ
		auffällig	unauffällig	
Pulmonale Metastasierung	ja	7	0	7
	nein	14	73	87
Σ		21	73	94

Fazit:

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass entsprechend der vorliegenden Daten in unserer Studie in der Gruppe CT-T mit 16,1 % eine signifikant höhere Rate falsch positiver CT-Thorax-Stagingbefunde im Vergleich zur Gruppe Rö-T mit 4,8 % falsch positiver Röntgen-Thorax-Befunde feststellen lässt.

Die CT-Thorax weist mit 100 % eine deutlich höhere Sensitivität als das Röntgen-Thorax mit 50 % auf. Die Spezifität der CT-Thorax ist jedoch mit 83,9 % geringer als beim Röntgen-Thorax mit 95,2 %.

Tab. 11 gibt eine vergleichende Übersicht über die statistischen Wertigkeiten für die initiale Bildgebung beider Modalitäten.

Tab. 11: Deskriptive statistische Größen der initialen Lungenbefunde beider Gruppen

	Gruppe	
	Rö-T	CT-T
Sensitivität	50,0%	100,0%
Spezifität	95,2%	83,9%
PPV	20,0%	33,3%
NPV	98,8%	100,0%
Falsch-positiv-Rate	4,8%	16,1%
Falsch-negativ-Rate	50,0%	0,0%

4.2.1.3 Therapieverzögerung

In der Gruppe Rö-T (Tab. 12, 13) vergingen durchschnittlich 15 Tage von der ersten pulmonalen Bildgebung bis zum Therapiebeginn des HNSCC bei unauffälliger pulmonaler Bildgebung. Bei auffälliger pulmonaler Bildgebung verlängerte sich die Zeit bis zum Therapiebeginn auf durchschnittlich 26 Tage, was einer statistisch nicht-signifikanten ($p=0,092$) Therapieverzögerung von 10,7 Tagen entspricht.

Tab. 12: Therapieverzögerung Gruppe Rö-T

	Rö-T					
	Befund initiale Bildgebung					
	Unauffällig			Auffällig		
	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum
Zeit bis Therapiebeginn in Tagen	15,3	1	42	26,0	6	36

Tab. 13: Statistische Auswertung der Therapieverzögerung Gruppe Rö-T mittels Mann-Whitney-U-Test

	Zeit bis Therapiebeginn in Tagen
Mann-Whitney-U	69,500
Wilcoxon-W	2.554,500
Z	-1,687
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,092

In der Gruppe CT-T (Tab. 14, 15) vergingen durchschnittlich 19 Tage von der ersten pulmonalen Bildgebung bis zum Therapiebeginn des HNSCC bei unauffälliger pulmonaler Bildgebung. Bei auffälliger pulmonaler Bildgebung verlängerte sich die Zeit bis zum Therapiebeginn auf durchschnittlich 23 Tage, was einer statistisch nicht-signifikanten ($p=0,928$) Therapieverzögerung von 3,1 Tagen entspricht.

Tab. 14: Therapieverzögerung Gruppe CT-T

	CT-T					
	Befund initiale Bildgebung					
	Unauffällig			Auffällig		
	Mittelwert	Minimum	Maximum	Mittelwert	Minimum	Maximum
Zeit bis Therapiebeginn in Tagen	18,9	0	56	22,0	1	85

Tab. 15: Statistische Auswertung der Therapieverzögerung Gruppe CT-T mittels Mann-Whitney-U-Test

	Zeit bis Therapiebeginn in Tagen
Mann-Whitney-U	727,500
Wilcoxon-W	3.005,500
Z	-0,090
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,928

Der Unterschied hinsichtlich der Therapieverzögerung zwischen den Gruppen von 10,7 Tagen in der Gruppe RÖ-T und 3,1 Tagen in der Gruppe CT-T ist statistisch nicht signifikant ($p=0,272$; Tab. 16).

Tab. 16: Statistische Auswertung des Gruppenvergleichs der Therapieverzögerung mittels Mann-Whitney-U-Test

	Zeit bis Therapiebeginn in Tagen
Mann-Whitney-U	2.964,000
Wilcoxon-W	5.739,000
Z	-1,098
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,272

4.2.2 Verlaufsbildgebung

Da sich in der Gruppe Rö-T bei 10 von insgesamt 90 Patienten in der initialen Bildgebung entweder ein auffälliger Befund nachweisen ließ oder ein Verdacht nicht eindeutig widerlegt werden konnte, sodass ein Restrisiko einer bereits vorhandenen pulmonalen Metastasierung bestand, wurden diese zur Beurteilung der Verlaufsbildgebungen auf Entwicklung einer Malignität ausgeschlossen. Betrachtet man nun die verbleibenden 80 Patienten bezüglich des diagnostischen Verlaufs, so erhielten insgesamt 42 Patienten (52,5 %) eine Verlaufskontrolle: 14 Patienten erhielten Röntgen-Thoraxaufnahmen (im Folgenden Rö-T/Rö genannt) und alle 42 Patienten CT-Thoraxaufnahmen (im Folgenden Rö-T/CT genannt). Diese sollen im Folgenden getrennt dargestellt werden.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der gesamten Gruppe betrug 42,8 Monate (Median 43,5; 2–107; SD 29,8).

Von den 14 Patienten, die eine Verlaufsbildgebung mittels Röntgen-Thorax erhielten (Gruppe R \ddot{o} -T/R \ddot{o}), zeigte sich bei 1 Patienten (7,1 %) ein auffälliger Befund. Dieser wurde als hochgradig malignomsuspekt eingestuft (Abb. 29).

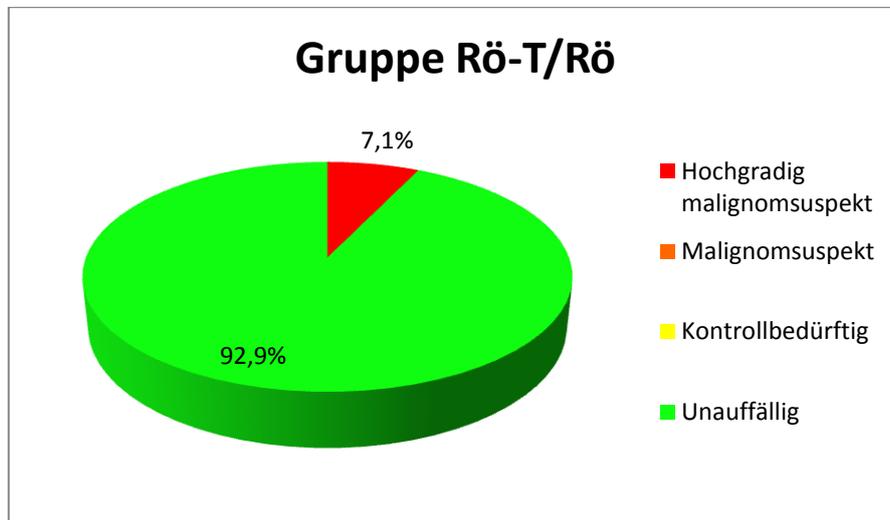


Abb. 29: Subtypisierung Verlaufsbildgebung Gruppe R \ddot{o} -T/R \ddot{o}

Von den 42 Patienten in der Gruppe R \ddot{o} -T mit einer CT-Thorax-Verlaufsbildgebung (Gruppe R \ddot{o} -T/CT), zeigte sich bei 11 Patienten (26,2 %) ein auffälliger Befund. Von diesen 11 Befunden wurden wiederum 4 Befunde (36,4 %) als hochgradig malignomsuspekt, 4 Befunde (36,4 %) als malignomsuspekt und 3 Befunde (27,2 %) als kontrollbedürftig eingestuft (Abb. 30).

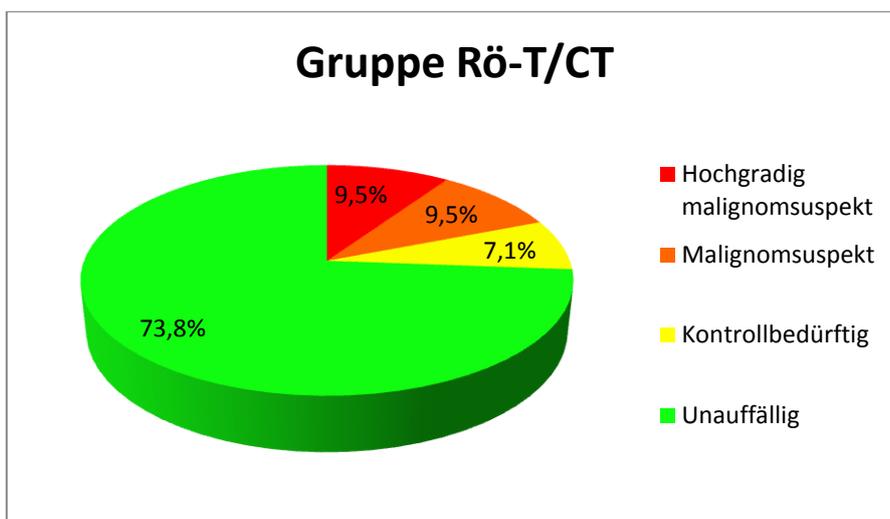


Abb. 30: Subtypisierung Verlaufsbildgebung Gruppe R \ddot{o} -T/CT

Da sich in der Gruppe CT-T bei 26 von insgesamt 99 Patienten in der initialen Bildgebung entweder ein auffälliger Befund nachweisen ließ oder ein Verdacht nicht eindeutig widerlegt werden konnte, sodass ein Restrisiko einer bereits vorhandenen pulmonalen Metastasierung bestand, wurden diese zur Beurteilung der Verlaufsbildgebungen auf Entwicklung einer Malignität ausgeschlossen. Betrachtet man nun die verbleibenden 73 Patienten bezüglich des diagnostischen Verlaufs, so erhielten insgesamt 44 Patienten (74,0 %) eine Verlaufsbildgebung mittels CT-Thorax (im Folgenden CT-T/CT genannt). Verlaufsbildgebungen mittels Röntgen-Thorax wurden nicht erhoben.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der gesamten Gruppe betrug 26,3 Monate (Median 18,0; 1–75; SD 21,8).

10 Patienten (22,7 %) zeigten einen auffälligen Befund. Von diesen 10 Befunden wurden 6 Befunde (60 %) als hochgradig malignomsuspekt und 4 Befunde (40 %) als malignomsuspekt eingestuft (Abb. 31).

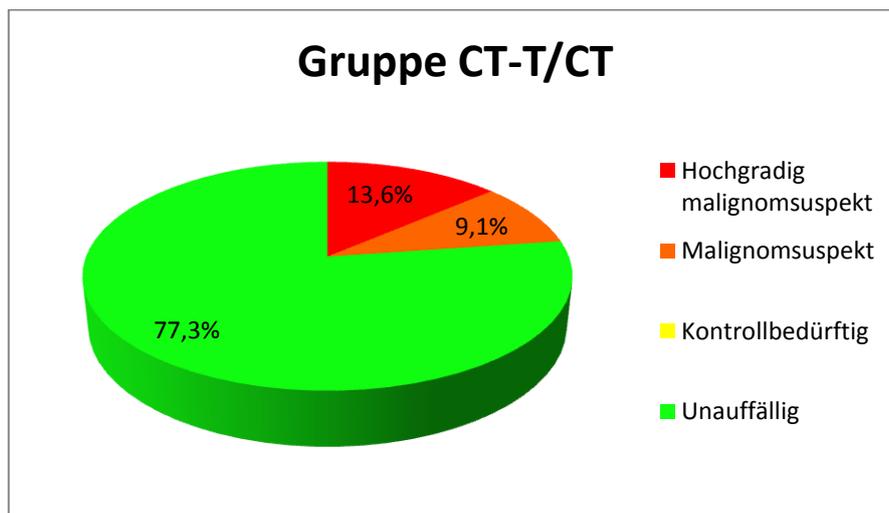


Abb. 31: Subtypisierung Verlaufsbildgebung Gruppe CT-T/CT

4.2.2.1 Weiterführende Diagnostik

In der Gruppe Rö-T erhielt 1 Patient mit auffälligem Verlaufs-Röntgen-Thorax-Befund eine weiterführende Diagnostik. Im Folgenden sollen die einzelnen diagnostischen Schritte beschrieben werden:

Bei Patient 1.018 (Diagnose: PECA linker Kieferwinkel) zeigte sich im initialen Röntgen-Thorax ein unauffälliger Befund. Ebenso wiesen die apikalen Lungenabschnitte in der Staging-CT-Hals keine suspekten Herde auf. Im Verlaufs-Röntgen-Thorax zeigte sich dann nach 7 Monaten eine neu aufgetretene „herdförmige Verdichtung im linken Oberfeld“ mit „Zeichen für Lymphangiosis carcinomatosa“. Der Befund wurde als hochgradig malignomsuspekt eingestuft. Eine zusätzlich erfolgte CT-Thorax bestätigte diesen Verdacht. Der Patient verstarb weniger als 2 Wochen später. Eine histologische Sicherung erfolgte nicht. Der suspekten Verlaufsbeefund wurde trotz dessen als bestätigt gewertet.

In der Gruppe Rö-T erhielten 10 von 11 Patienten mit auffälliger Verlaufs-CT-Thorax eine Zusatzdiagnostik. Im Folgenden sollen die diagnostischen Schritte dieser Patienten einzeln beschrieben werden:

Patient 1.011 (Diagnose: PECA linker Weichgaumen mit Übergang zum linken Pharynx) wies in einer CT-Verlaufskontrolle in Monat 8 eine „neu aufgetretene Raumforderung unklarer Genese und Dignität retrosternal im oberen Mediastinum ventral der linken Vena brachiocephalica auf, vereinbar mit einer Metastase“. Daraufhin wurde in Monat 11 eine PET-CT durchgeführt, welche den mediastinalen Befund als Thymus-Rebound evaluierte, jedoch einen „7 mm großen Rundherd im rechten Unterlappen“ beschrieb. Dieser wurde trotz fehlenden FDG-Uptakes als kontrollbedürftig eingeschätzt. Zusätzlich durchgeführte Verlaufskontrollen mittels CT-Thorax in den Monaten 31 und 89 ergaben jeweils einen konstanten Befund, „i.e. Granulom“. Der Malignomverdacht im Verlaufsbeefund konnte widerlegt werden.

Bei Patient 1.012 (Diagnose: PECA rechter Zungengrund) ergab die Verlaufs-CT-Thorax im Monat 19 nach Erstdiagnose den „Nachweis [einer flauen] Verdichtungsstruktur im Segment 5 und Segment 4“ mit bis zu 10 mm Größe. Diese wurde als malignomsuspekt eingestuft. Es erfolgte eine weitere CT-Verlaufskontrolle nach Monat 24, die einen konstanten Herdbefund ergab. Weitere Kontrolluntersuchungen fanden nicht statt. Die abschließende Beurteilung hinsichtlich Dignität des malignomsuspekten Befundes blieb unklar.

Patient 1.014 (Diagnose: PECA anteriorer Mundboden) zeigte in der Verlaufs-CT-Thorax in Monat 13 nach Erstdiagnose des Primarius den „Nachweis neu aufgetretener 4 pulmonaler

Rundherde in den Segmenten 5,6, und 8 rechts“, die als hochgradig malignomsuspekt eingestuft wurden (Abb. 32–35). Im Monat 20 erfolgten eine Lungenmittellappenresektion rechts sowie eine atypische Resektion aus dem Lungenunterlappen rechts mit Bestätigung der Fernmetastasierung. Ein anschließendes Verlaufs-CT-Thorax nach Monat 25 ergab eine „ubiquitäre bilobäre progrediente pulmonale Metastasierung“ (Abb. 36). Der Patient verstarb nach Monat 26. Der suspekte Verlaufsbe fund konnte bestätigt werden.



Abb. 32: Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit polyzyklischem Rundherd in Segment 6 rechts

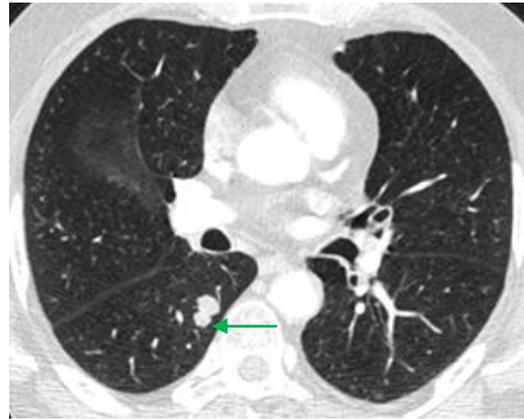


Abb. 33: Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit weiterem polyzyklischem Rundherd in Segment 6 rechts

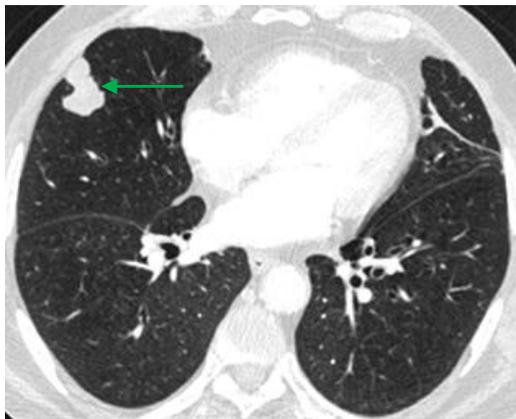


Abb. 34: Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit polyzyklischem Rundherd in Segment 5 rechts

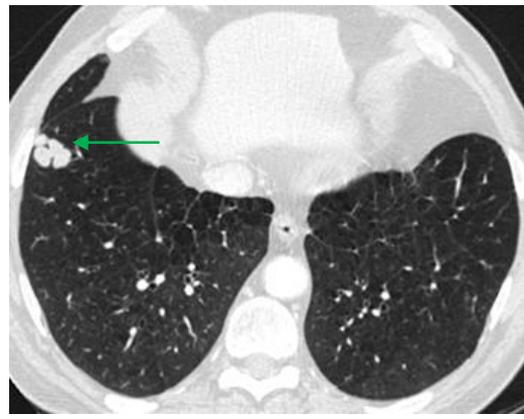


Abb. 35: Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 13 mit polyzyklischem Rundherd in Segment 8 rechts

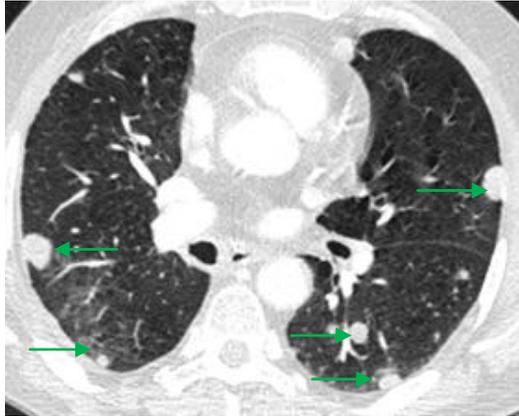


Abb. 36: Patient 1.014, Verlaufs-CT Monat 25 mit ubiquitärer Metastasierung nach Thorakotomie

Patient 1.018 erhielt Verlaufskontrollen mittels Röntgen-Thorax und CT-Thorax und wurde im vorangegangenen Abschnitt beschrieben.

Bei Patient 1.045 (Diagnose: PECA rechter Kieferwinkel) ergab die Verlaufs-CT-Thorax 26 Monate nach Erstdiagnose des Primarius den „Verdacht auf ein zentrales Bronchialkarzinom am rechten Hilus mit multiplen Satellitenherden im Mittellappen DD Fernmetastasen“. Der Befund wurde als malignomsuspekt eingestuft. Eine anschließende bronchoskopische Probenentnahme bestätigte den Verdacht einer Malignität und ordnete diese anhand des HPV-Status als Lungenmetastase des Primärtumors ein. Der Patient verstarb im Monat 28 nach Erstdiagnose des Primarius. Der im Verlauf aufgetretene Malignomverdacht konnte bestätigt werden.

Patient 1.052 (Diagnose: PECA rechter Oberkiefer bis Weichgaumen; Bronchial-CA mit Lungenteilresektion und Chemotherapie 09/2007, [Abb. 37–39](#)) wies in der Verlaufs bildgebung mittels CT-Thorax 16 Monate nach Erstdiagnose des Primarius 3 neu aufgetretene Rundherde in den Segmenten 6 links sowie 2 und 5 rechts mit Verdacht auf malignitätsassoziierte Genese auf ([Abb. 41, 44, 47](#)). Diese wurden als malignomsuspekt gewertet. Ein stationär durchgeführtes Verlaufs-Röntgen-Thorax in Monat 19 aufgrund zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes konnte keine Herdbefunde nachweisen ([Abb. 40](#)). Eine 8 Tage später ergänzend durchgeführte CT-Thorax ergab jedoch eine Größenprogredienz aller Herde ([Abb. 42, 45, 48](#)). Eine Verlaufs-CT-Thorax nach Monat 23 ergab wiederum eine Größenprogredienz der pulmonalen Raumforderungen ([Abb. 43, 46, 49](#)), sodass sich der Verdacht auf eine Metastasierung erhärtete. Der Patient verstarb wenige Tage nach der letzten Bildgebung. Somit konnte eine histologische Sicherung nicht mehr erfolgen. Der Malignomverdacht wurde trotz fehlender Histologie aufgrund der radiologischen Befunde retrospektiv als bestätigt eingestuft.

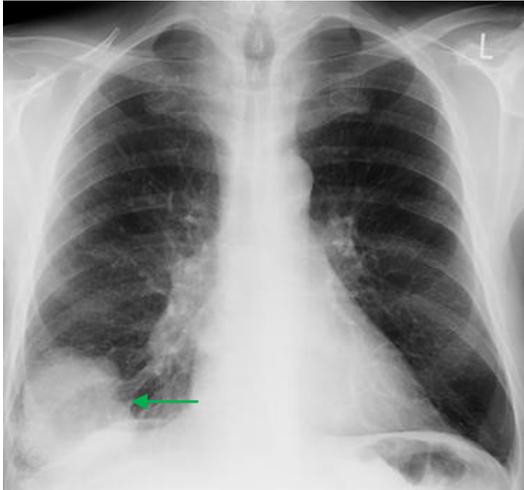


Abb. 37: Patient 1.052, Röntgen-Thorax p.a. 2007 mit Bronchial-CA

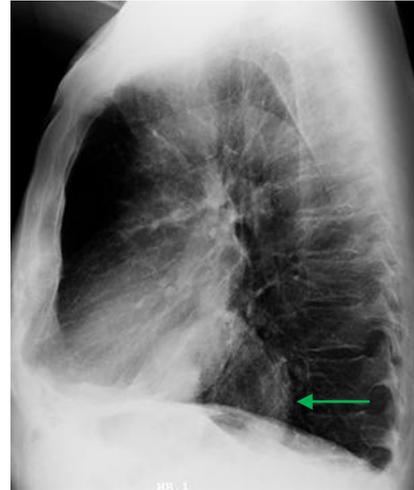


Abb. 38: Patient 1.052, Röntgen-Thorax seitlich 2007 mit Bronchial-CA

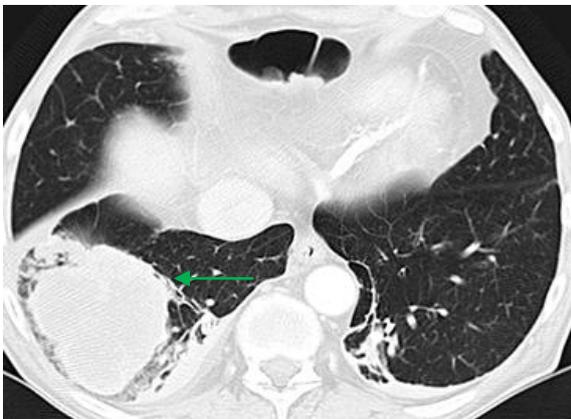


Abb. 39: Patient 1.052, CT-Thorax transversal 2007 mit Bronchial-CA



Abb. 40: Patient 1.052, Verlaufs-Röntgen-Thorax Monat 19 aufgrund PECA Oberkiefer bis Weichgaumen ohne suspekte Läsionen



Abb. 41: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuem suspektem Rundherd in Segment 2 rechts

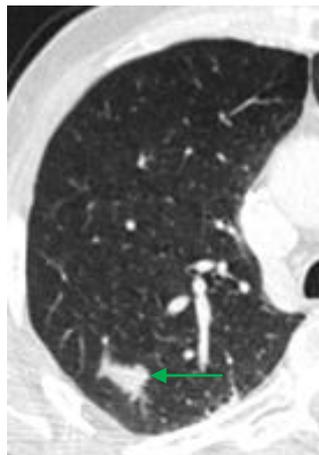


Abb. 42: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 19 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 2 rechts

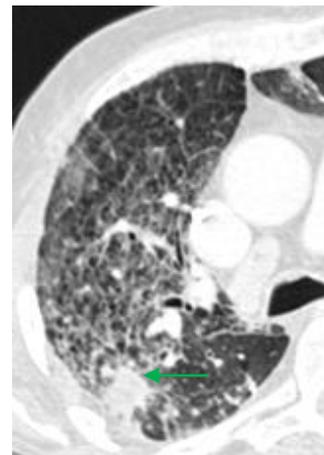


Abb. 43: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 23 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 2 rechts

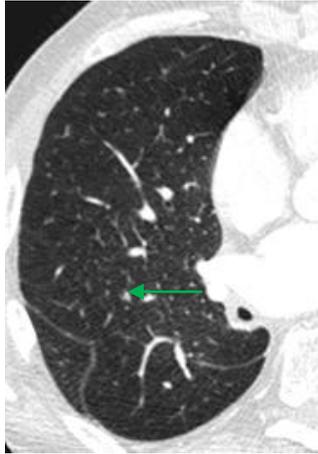


Abb. 44: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuem suspektem Rundherd in Segment 5 rechts

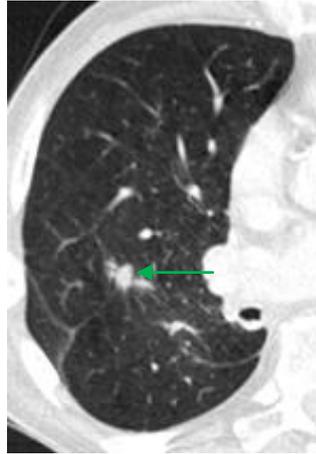


Abb. 45: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 19 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 5 rechts



Abb. 46: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 23 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 5 rechts

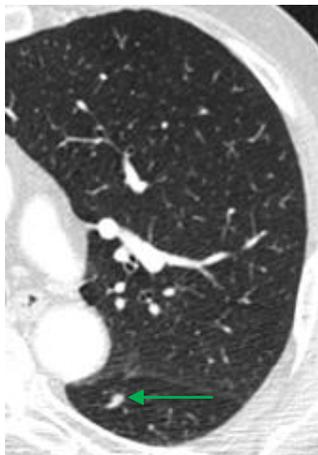


Abb. 47: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuem suspektem Rundherd in Segment 6 links



Abb. 48: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 19 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 6 links

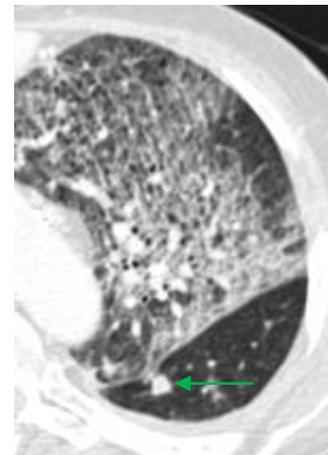


Abb. 49: Patient 1.052, Verlaufs-CT-Thorax Monat 23 mit größenprogredientem Rundherd in Segment 6 links

Bei Patient 1.058 (Diagnose: PECA linker Mundboden) zeigte sich in Monat 48 nach Diagnose des Primärtumors in der CT-Thorax eine „[pulmonale] Läsion [...] mit 6 mm Durchmesser [...] und umgebendem Halo im Lungensegment 1/3 rechts“. Diese wurde als kontrollbedürftig eingeordnet. Ein 2 Tage zuvor erfolgtes Röntgen-Thorax wies dem entgegen keine Herdbefunde auf. Eine CT-Verlaufskontrolle in Monat 57 ergab eine „etwas prominenter (9 mm Durchmesser) als in der Voruntersuchung zur Darstellung kommende pulmonale Läsion“. In Monat 65 ergab eine erneute CT-Thorax einen konstanten Befund. Der Befund wurde als retrospektiv nicht maligne gewertet.

Patient 1.070 (Diagnose: PECA rechter Zungengrund) wies in der Verlaufskontrolle mittels CT-Thorax in Monat 25 nach Erstdiagnose des Primärtumors den „Verdacht auf [eine] neu

aufgetretene pulmonale Metastase [in] Segment 1/2 rechts“ auf. Diese wurde als hochgradig malignomsuspekt eingeschätzt. Eine weitere Verlaufskontrolle in Monat 29 ergab eine geringgradige Größenprogredienz des soliden pulmonalen Rundherdbefundes von 8 auf 11 mm. In Monat 31 erfolgte eine postero-laterale Thorakotomie rechts sowie eine atypische Lungenteilresektion des rechten Oberlappens. Diese ordnete die Herdbefunde histopathologisch als „gut vereinbar mit einer Metastase des Primärtumors“ ein. Weitere Verlaufskontrollen mittels CT-Thorax in Monat 46, 49, 55 und 66 zeigten eine zunehmende Größenprogredienz der pulmonalen Metastasen. Eine palliative Chemotherapie lehnte der Patient zeitüberdauernd ab. Bezüglich des weiteren Überlebens liegen keine Daten vor. Der Malignomverdacht konnte bestätigt werden.

Bei Patient 1.072 (Diagnose: PECA rechter Mundboden; initiales Staging-Röntgen-Thorax unauffällig, [Abb. 50, 51](#)) ergab ein CT-Thorax nach ca. 16 Monaten „hochgradig verdächtige Raumforderungen in der Lunge beidseits“ mit einer Größe von bis zu 6 cm ([Abb. 52](#)). Diese wurden als hochgradig malignomsuspekt eingestuft. Eine anschließende Probenentnahme mittels Bronchoskopie bestätigte den Verdacht. Die Läsionen wurden als Lungenmetastasen des Primärtumors eingeschätzt, es schloss sich eine palliative Chemotherapie an. Kontroll-CTs in Monat 19 und 26 zeigten teils Größenregredienz, teils -konstanz bzw. -progredienz der Raumforderungen im Sinne einer „mixed response“. Der Patient verstarb in Monat 27. Der Malignomverdacht wurde als bestätigt eingestuft.



Abb. 50: Patient 1.072, initiales Röntgen-Thorax p.a. mit unauffälligem Befund



Abb. 51: Patient 1.072, initiales Röntgen-Thorax seitlich mit unauffälligem Befund

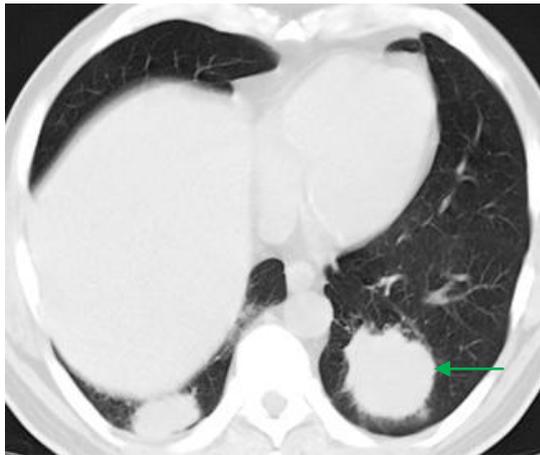


Abb. 52: Patient 1.072, Verlaufs-CT-Thorax Monat 16 mit neuer großer Raumforderung

Patient 1.079 (Diagnose: PECA linker Kieferwinkel bis Oberkiefer) zeigte in einer Verlaufs-CT-Thorax in Monat 10 eine „kleine rundliche Verdichtung im linken Oberlappen lateral von 4 mm Durchmesser“. Diese wurde als kontrollbedürftig eingeschätzt. In Monat 16 erfolgte eine Kontroll-CT, die diverse „neu aufgetretene intrapulmonale Rundherde“ der linken Lunge nachwies, die als Lungenmetastasen eingestuft wurden. Die weitere Therapie erfolgte supportiv-palliativ. Der Patient verstarb in Monat 20. Der Malignomverdacht wurde retrospektiv als bestätigt erachtet.

In der Gruppe CT-I erhielten 3 von 11 Patienten mit auffälligem Verlaufs-CT-Thorax eine Zusatzdiagnostik. Diese sollen im Folgenden einzeln näher ausgeführt werden:

Patient 2.014 (Diagnose: PECA linker Zungenrand) wies in der Verlaufs-CT-Thorax nach 6 Monaten „pulmonal neu zur Darstellung kommende, gruppiert stehende noduläre Verdichtungen bis max. 8 mm im Lungensegment 6 links“ auf. Diese wurden als malignomsuspekt gewertet. Eine Verlaufskontrolle in Monat 13 erbrachte einen deutlich größenprogredienten Befund. Im Anschluss erfolgte eine Probenentnahme mittels Bronchoskopie, die keine Malignität nachweisen konnte. Eine weiterführende Diagnostik mittels PET-CT erbrachte den Verdacht auf pulmonale Metastasen. Zudem erfolgten ergänzend CT-gesteuerte Punktionen der pulmonalen und einer glutealen Läsion. Eine Malignität konnte lediglich gluteal histologisch gesichert werden. Der Patient verstarb in Monat 22. Der Befund wurde in Zusammenschau trotz fehlender pulmonaler Histologie aufgrund der radiologischen Hinweise auf eine Progredienz sowie die gesicherte Fernmetastasierung gluteal retrospektiv als bestätigt gewertet.

Bei Patient 2.015 (Diagnose: PECA Alveolarkamm rechter Unterkiefer) erbrachte eine Verlaufs-CT-Thorax in Monat 15 den Nachweis bipulmonaler Raumforderungen. Diese wurden als hochgradig malignomsuspekt eingestuft. Eine CT-Verlaufskontrolle in Monat 16 erbrachte einen größtenprogredienten pulmonalen Befund, sodass eine pulmonale Fernmetastasierung als gesichert angesehen wurde. Narbe und Infiltrat kommen wegen der Morphologie pleuraständig bikonvex nicht in Frage. Der Patient verstarb noch im selben Monat. Der suspekthe Verlaufsbe fund wurde retrospektiv als bestätigt eingestuft.

Patient 2.103 (Diagnose: PECA rechter Zungengrund) zeigte in der Verlaufs bildgebung mittels CT-Thorax in Monat 14 eine „neue rechts zentrale Raumforderung von bis zu 43 x 54 mm mit Pelottierung und mäßiger Stenosierung der rechten Pulmonalarterie und des Mittellappenbronchus sowie eine hochgradige Einengung des Oberlappenbronchus, DD Metastase, DD Zweittumor“ (Abb. 54). Der Befund wurde als hochgradig malignomsuspekt eingestuft. Ein in Monat 5 durchgeführtes Verlaufs-CT erbrachte einen unauffälligen Befund (Abb. 53). Eine ergänzende Probenentnahme mittels Bronchoskopie ergab die Diagnose eines „mäßig differenzierten, verhornenden PECA der Bronchialschleimhaut“, welches histopathologisch nicht sicher als Metastase oder primäres Bronchial-CA eingeordnet werden konnte. Klinisch-radiologisch erfolgte die Diagnose eines primären NSCLC mit Beginn einer palliativen Chemotherapie. Der Patient verstarb in Monat 16. Der Malignomverdacht konnte bestätigt werden.



Abb. 53: Patient 2.103, unauffälliges Verlaufs-CT-Thorax Monat 5



Abb. 54: Patient 2.103, Verlaufs-CT-Thorax Monat 14 mit zentraler Raumforderung rechts

4.2.2.2 Ergebnis der Verlaufslungenbefunde

Die Ergebnisse der pulmonalen Verlaufsbildgebungen werden für die Gruppe Rö-T in zwei getrennten Vierfeldertafeln dargestellt, um die Verlaufsbildgebungen mittels Röntgen-Thorax (im Folgenden Rö-T/Rö) zu trennen von denen mittels CT-Thorax (genannt Rö-T/CT).

Für die Verlaufsbildgebungen der Gruppe Rö-T werden keine Prozentwerte benannt, da die Gesamtzahl der Verlaufsbildgebungen mittels Röntgen-Thorax zu gering ist.

In der Gruppe Rö-T/Rö (Tab. 17) konnte bei den 2 Patienten mit einer als bestätigt definierten pulmonalen Metastasierung diese bei einem Patienten auch mittels Röntgen-Thorax als richtig positiv erkannt werden. Bei 1 Patienten ergab das Röntgen-Thorax einen negativen Befund, der später mittels Verlaufskontrollen als positiv für eine pulmonale Metastasierung diagnostiziert wurde.

Von den 12 Patienten ohne abschließend konstatierte pulmonale Metastasierung zeigte sich bei 12 Patienten ein richtig-negativer Befund. Bei keinem Patienten wurde im Röntgen-Thorax ein Malignomverdacht gestellt, der mittels Zusatzdiagnostik ausgeschlossen wurde (falsch positiv).

Tab. 17: Vierfeldertafel der Verlaufslungenbefunde der Gruppe Rö-T mittels Rö-Thorax

		Röntgen-Thorax-Verlaufskontrolle		Σ
		auffällig	unauffällig	
Pulmonale Metastasierung	ja	1	1	2
	nein	0	12	12
Σ		1	13	14

In der Gruppe Rö-T/CT (Tab. 18) konnte von den 7 Patienten mit einer als bestätigt definierten pulmonalen Metastasierung bei 7 Patienten diese auch mittels CT-Thorax als richtig positiv erkannt werden. Bei keinem Patienten ergab die CT-Thorax einen negativen Befund, der später mittels Verlaufskontrollen als positiv für eine pulmonale Metastasierung diagnostiziert wurde.

Von den 33 Patienten ohne abschließend konstatierte pulmonale Metastasierung zeigte sich bei 31 Patienten ein richtig-negativer Befund. Bei 2 Patienten wurde in der CT-Thorax ein Malignomverdacht gestellt, der mittels Zusatzdiagnostik ausgeschlossen wurde (falsch positive Befunde).

2 Patienten hatten zwar malignitätssuspekte Befunde in der initialen Bildgebung, jedoch war keine bzw. keine ausreichende Zusatzdiagnostik erfolgt, sodass keine endgültige Bewertung hinsichtlich einer pulmonalen Metastasierung möglich war. Daher verringert sich die Gesamtzahl der Patienten in der Tabellenübersicht von ursprünglich 42 Patienten mit einer CT-Thorax-Verlaufsbildgebung auf 40 Patienten.

Für die Verlaufsbildgebungen der Gruppe Rö-T werden auch hier keine Prozentwerte benannt, da die Gesamtzahl der Verlaufsbildgebungen mittels CT-Thorax ebenfalls zu gering ist.

Tab. 18: Vierfeldertafel der Verlaufslungenbefunde der Gruppe Rö-T mittels CT-Thorax

		CT-Thorax-Verlaufskontrolle		Σ
		auffällig	unauffällig	
Pulmonale Metastasierung	ja	7	0	7
	nein	2	31	33
Σ		9	31	40

In der Gruppe CT-T (Tab. 19) konnte von den 7 Patienten mit einer als bestätigt definierten pulmonalen Metastasierung bei 7 Patienten diese auch mittels CT-Thorax als richtig positiv erkannt werden. Bei keinem Patienten ergab das CT-Thorax einen negativen Befund, der später mittels Zusatzdiagnostik als positiv für eine pulmonale Metastasierung diagnostiziert wurde.

Von den 34 Patienten ohne abschließend konstatierte pulmonale Metastasierung zeigte sich bei 34 Patienten ein richtig-negativer Befund. Bei keinem Patienten wurde im CT-Thorax ein Malignomverdacht gestellt, der mittels Zusatzdiagnostik ausgeschlossen wurde (falsch positiv).

3 Patienten hatten zwar malignitätssuspekte Befunde in der initialen Bildgebung, jedoch war keine bzw. keine ausreichende Zusatzdiagnostik erfolgt, sodass keine endgültige Bewertung hinsichtlich einer pulmonalen Metastasierung möglich war. Daher verringert sich die Gesamtzahl der Patienten in der Tabellenübersicht von ursprünglich 44 Patienten mit einer CT-Thorax-Verlaufsbildgebung auf 41 Patienten.

Für die Verlaufsbildgebungen der Gruppe CT-T werden ebenfalls keine Prozentwerte benannt, da die Gesamtzahl der Verlaufsbildgebungen mittels CT-Thorax zu gering ist.

Tab. 19: Vierfeldertafel der Verlaufslungenbefunde der Gruppe CT-T

		CT-Thorax-Verlaufskontrolle		Σ
		auffällig	unauffällig	
Pulmonale Metastasierung	ja	7	0	7
	nein	0	34	34
Σ		7	34	41

5 Diskussion

5.1 Stand der Wissenschaft

In der Diagnostik und Therapieplanung sowie Prognoseabschätzung von Patienten mit HNSCC kommt dem Staging auf Fernmetastasen eine besondere Bedeutung zu. Hintergrund ist, dass mit dem Auftreten von Fernmetastasen in der Regel ein Wechsel von einem kurativen hin zu einem palliativen Behandlungsansatz verbunden ist (91). Pulmonale Metastasen stellen in der Literatur mit 50 bis 85 % den größten Anteil an Fernmetastasen dar, sodass ihrer frühzeitigen und zuverlässigen Detektion eine besondere Rolle zuzuschreiben ist (3-6). Patienten mit einer pulmonalen Metastasierung haben zwar ein besseres Überleben als Patienten mit extrapulmonaler Metastasierung (79). Dennoch muss zum Zeitpunkt des initialen Staging eine zuverlässige Aussage zum Vorliegen einer pulmonalen Metastasierung getroffen werden können, damit im Rahmen eines stadiengerechten Therapieregimes fortgefahren werden.

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms spricht für den Einsatz der CT-Thorax eine A-Empfehlung aus, wenn klinisch bereits ein Stadium III oder IV vorliegt (2). Dementsprechend muss davon ausgegangen werden, dass im deutschsprachigen Raum bisher keine generelle Empfehlung zum Einsatz der CT-Thorax im Staging jeglicher Patienten mit HNSCC besteht. Die Leitlinienempfehlung beruht auf den bisherigen, in ihren Empfehlungen divergierenden Studien über den vergleichenden Einsatz des konventionellen Röntgens sowie CT des Thorax beim Staging von HNSCC, über die nachfolgend ein Überblick gegeben werden soll.

Im Folgenden ist aus Gründen der Übersichtlichkeit ein Exzerpt der wichtigsten Studien vorangestellt, welche am Ende des Abschnitts in Kontext zu unseren Ergebnissen gestellt werden.

Einige Studien zum pulmonalen Staging bei HNSCC geben eine klare und uneingeschränkte Empfehlung für die Verwendung der CT-Thorax im Vergleich zum Röntgen-Thorax bzw. lehnen den alleinigen Einsatz des letzteren ab:

Arunachalam et al. fanden in einer prospektiven Studie über 12 Monate an 44 konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierten HNSCC aller Stadien heraus, dass das Röntgen-Thorax in der Detektion von pulmonalen Metastasen bzw. Zweitmalignomen der CT-Thorax unterlegen war, v. a. aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität von nur 33 % im Vergleich zu 100 % der CT-Thorax bei nahezu gleicher Spezifität von 97 vs. 95 % respektive; die Falsch-positiv-Raten

lagen für das Röntgen-Thorax bei 3 % und für die CT-Thorax bei 5 % (92). Die Autoren wiesen zudem darauf hin, dass laut Nishijima et al. bei 10 % der Patienten mit lokoregionär kurativ therapierten HNSCC ein Therapieversagen wegen unentdeckter pulmonaler Malignität auftrat (93).

Ghosh et al. verglichen in einer retrospektiven Studie an 1882 Patienten mit HNSCC die Wertigkeit von Röntgen-Thorax und CT-Thorax. Es zeigten sich für das Röntgen-Thorax eine Sensitivität von 55,2 %, eine Spezifität von 97,2 % und demzufolge eine Falsch-positiv-Rate von 2,8 %. Im Gegensatz dazu fanden die Autoren für die CT-Thorax eine Sensitivität von 89,7 % und eine Spezifität von 94,2 % heraus, die Falsch-positiv-Rate lag bei 5,8 %. Aufgrund der niedrigen Sensitivität wurde der Einsatz des Röntgen-Thorax nicht empfohlen. Im Hinblick auf die Suche nach pulmonalen Metastasen konnte festgestellt werden, dass der Einsatz der CT-Thorax nur für Patienten mit T3- und T4-Tumoren von Mundhöhle und Larynx sowie positivem klinisch-radiologischen Lymphknotenstatus (N+) und zudem für Patienten mit T3N+- und T4N0/N+-Tumoren des Oropharynx ratsam ist. Dies erfolgte aufgrund des Nachweises erhöhten Risikos für eine pulmonale Metastasierung bei diesen Patienten. Jedoch konnte eine derartige Empfehlung nicht für die Suche nach bronchogenen Zweittumoren getroffen werden; hier zeigte sich das Risiko unabhängig von Lokalisation oder TNM-Klassifikation. Aufgrund dessen wurde eine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz der CT-Thorax für alle Patienten mit HNSCC zum pulmonalen Staging ausgesprochen (94).

Ong et al. untersuchten 138 Patienten mit Erstdiagnose oder Rezidiv eines HNSCC, die sowohl ein Röntgen-Thorax als auch eine CT-Thorax im Rahmen des Staging erhielten. Obwohl keine Zahlen zur Wertigkeit der beiden Stagingverfahren geliefert werden, wird die CT-Thorax als sensitiver gegenüber dem Röntgen-Thorax beschrieben, da mittels Röntgen-Thorax nur 9 der durch CT-Thorax 24 ermittelten pulmonalen Malignitäten (37,5 %) erfasst wurden. Eine Empfehlung hinsichtlich abweichender Vorgehensweisen in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung oder TNM-Klassifikation konnte aufgrund der geringen Fallzahlen der Lokalisationen bzw. fehlender statistischer Signifikanzen nicht gegeben werden. Es wird abschließend dazu geraten, alle Patienten mit HNSCC auch mittels CT-Thorax auf pulmonale Malignität innerhalb des Staging zu untersuchen (95).

Reiner et al. werteten über einen Zeitraum von 5 Jahren innerhalb einer prospektiven Studie die Daten von insgesamt 189 Patienten mit der Erstdiagnose eines HNSCC aus, die mittels Röntgen-Thorax und CT-Thorax hinsichtlich des Auftretens von Zweittumoren bzw. Fernmetastasen in Thorax und oberem Abdomen untersucht wurden. Insgesamt wurden nur 29 % der mittels CT-Thorax identifizierten malignen Läsionen auch mittels Röntgen-Thorax

erkannt; bezogen auf die intrapulmonalen Läsionen waren es 42 %. Bezogen auf intrapulmonale Zweittumoren wurden mittels Röntgen-Thorax immerhin 70 % der mittels CT-Thorax identifizierten Läsionen ebenfalls beschrieben. Aufgrund der hohen Rate an intrapulmonalen Zweittumoren bzw. Fernmetastasen mit insgesamt 13 % in dieser Studie und der geringen Detektionsrate des Röntgen- gegenüber der CT-Thorax empfehlen die Autoren den routinemäßigen Einsatz der CT-Thorax beim Staging von HNSCC (96).

Shah et al. dokumentierten retrospektiv die Daten von 1086 Patienten mit HNSCC hinsichtlich der Frage, ob das jährliche Screening mittels Röntgen-Thorax zur Detektion pulmonaler Malignität effektiver war hinsichtlich der Überlebensraten als die gezielte Diagnostik im Falle des Auftretens von Symptomen, die auf eine pulmonale Malignität hindeuteten. Ein direkter Vergleich zur CT-Thorax war nicht Fragestellung der Studie. 66 % der Patienten, die eine pulmonale Malignität entwickelten, wurden auffällig aufgrund einsetzender Symptomatik und konnten nicht mittels Screening frühzeitig identifiziert werden. Daher wurde das Röntgen-Thorax hinsichtlich dieser Fragestellung nicht empfohlen. Die CT-Thorax wird als möglicherweise zuverlässigeres diagnostisches Verfahren in Aussicht gestellt (97).

Andere Studien sprechen eine eingeschränkte Empfehlung für den Einsatz der CT-Thorax aus:

Brouwer et al. führten eine retrospektive Studie an 109 konsekutiven Patienten mit HNSCC durch, die mittels CT-Thorax auf das Vorliegen von Fernmetastasen untersucht wurden. Eingeschlossen wurden jedoch nur Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Fernmetastasierung: Primärtumoren im Stadium III oder IV, Lokalrezidive und Zweittumoren. Für das CT-Thorax wurden folgende Parameter festgestellt: Sensitivität 73 %, Spezifität 86 %, PPV 71 %, NPV 87 %, Falsch-positiv-Rate 14 %. Die geringe Sensitivität in dieser Studie wird einerseits erklärt mit der Definition, dass eine CT-Thorax auch dann als falsch-negativ gewertet wurde, wenn innerhalb von 12 Monaten ein positiver CT-Befund vorlag; andererseits wurden nur Patienten eingeschlossen, die ein hohes Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen hatten, sodass die höhere Rate an positiven Befunden insgesamt auch dadurch beeinflusst wurde. 80 % der Malignitäten waren pulmonale Befunde. Die Autoren sehen aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der CT-Thorax und des Auftretens extrathorakaler Fernmetastasen die Notwendigkeit für eine sensitivere Ganzkörperdiagnostik und stellen den Einsatz der bis dato noch wenig untersuchten PET in Aussicht (91).

De Bree et al. untersuchten 101 Patienten mit HNSCC und hohem Risiko für Fernmetastasen, definiert als klinisches Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Parameter: ≥ 3 Lymphknotenmetastasen, bilaterale Lymphknotenmetastasen, Lymphknoten ≥ 6 cm, Level IV-

Lymphknotenmetastasen, lokoregionäres Rezidiv, sekundäre HNSCC bzw. „die Lebensqualität stark beeinträchtigende geplante Tumorresektion (z.B. totale Glossektomie). Zu den untersuchten Stagingverfahren gehörten Röntgen- und CT-Thorax, Knochenszintigramm, Abdomensonografie, CT-Abdomen sowie Laborparameter. Bezüglich maligner Lungenläsionen wurde bei 18 Patienten mittels CT-Thorax eine Malignität (Metastisierung oder bronchiales Zweitkarzinom) festgestellt, wovon nur bei 5 Patienten diese auch mittels Röntgen-Thorax identifiziert wurde. Als Referenz zur CT-Thorax als Goldstandard wurde daher für das Röntgen-Thorax eine Sensitivität von 28 % postuliert. Weitere Angaben zur Wertigkeit der Verfahren sowie insbesondere die Darstellung falsch positiver CT-Thorax-Befunde fehlen. Die CT-Thorax wird abschließend als wichtigstes Staginginstrument für Patienten mit o.g. Risikofaktoren für pulmonale Fernmetastasen empfohlen (98).

In der Studie von *Houghton et al.* wurden retrospektiv innerhalb von 2 Jahren 81 Patienten erfasst, die innerhalb des Staging eines neu diagnostizierten HNSCC Röntgen- und CT-Thorax erhielten und bei denen eine Tumorresektion geplant war. Mittels CT-Thorax wurden 14 Patienten als klinisch positiv für eine pulmonale Malignität identifiziert. Eine histologische Sicherung oder Verlaufskontrollen zur Verifizierung der initialen Befunde erfolgten nicht. Die Ergebnisse der Untersuchungen mittels CT-Thorax wurden als Goldstandard gesetzt und anschließend wurde die Wertigkeit für die Staginguntersuchungen mittels Röntgen-Thorax errechnet: Sensitivität 21 %, Spezifität 99 %, PPV 75 %, NPV 86 %, Falsch-positiv-Rate 1 %. Abschließend empfehlen die Autoren die CT-Thorax für alle Patienten, bei denen aufgrund des restlichen Staging eine kurative chirurgische Therapie geplant ist, insbesondere aufgrund der nur geringen Sensitivität des Röntgen-Thorax in deren Daten (99).

Hsu et al. werteten insgesamt 270 CT-Thorax-Befunde von 192 Patienten mit HNSCC aus, die über einen Zeitraum von insgesamt 42 Monaten untersucht wurden. Hierzu zählten sowohl Staginguntersuchungen aufgrund Erstdiagnosen von HNSCC als auch Kontrolluntersuchungen mittels CT-Thorax. Obwohl alle Patienten laut Autoren auch Röntgen-Thoraxaufnahmen erhielten, wurden keine genauen Angaben zur Wertigkeit der beiden Verfahren gemacht. Von initial 79 auffälligen CT-Thorax-Befunden stellten sich jedoch später 2 Befunde als falsch positiv heraus. Schwerpunkt der Studie war die Identifikation von Prädiktoren für eine pulmonale Malignität. Es wurden folgende Parameter ausfindig gemacht: N2/3-Status des Primärtumors, Tumorstadium 4, Lokalrezidiv und das Auftreten anderer Fernmetastasen. Für diese Patienten wird von den Autoren der routinemäßige Einsatz der CT-Thorax empfohlen (100).

Leong et al. untersuchten über einen Zeitraum von 6 Jahren alle 102 Patienten mit neu diagnostizierten HNSCC, die jeweils ein Röntgen-Thorax und eine CT-Thorax zum Staging auf

pulmonale Malignität erhielten. Unauffällige Röntgen-Thoraxbefunde wurden mittels CT-Thoraxbefund als Goldstandard objektiviert, unauffällige CT-Thoraxbefunde galten als richtig negativ. Suspekte Befunde wurden mittels Verlaufskontrollen nach 3 Monaten überprüft. Histologische Gewebesicherung erfolgte nicht. Es ergaben sich folgende Wertigkeiten: für das Röntgen-Thorax Sensitivität 35,7 %, Spezifität 92,7 %, PPV 50,0 %, NPV 87,6 %, Falsch-positiv-Rate 7,3 %; für die CT-Thorax Sensitivität 100 %, Spezifität 89,8 %, PPV 66,6 %, NPV 100 %, Falsch-positiv-Rate 10,2 %. Das Auftreten pulmonaler Malignität (erfasst wurden sowohl pulmonale Metastasen und primäre Bronchialkarzinome als auch mediastinale Lymphadenopathien) war in dieser Studie abhängig vom T- und N-Stadium der Primärtumoren: 86 % der Patienten mit auffälliger pulmonaler Bildgebung hatten T3/T4-Tumoren im Gegensatz zu 38 % mit unauffälligem klinisch-radiologischen Befund der Lunge. 71 % der positiven Befunde für eine pulmonale Malignität hatten N2/N3-Status im Vergleich zu 29 % ohne Lungenbefund. Die Autoren empfehlen den Einsatz der CT-Thorax nur für Patienten mit höherem Risiko für das Auftreten pulmonaler Malignität, nämlich im Falle von T3/T4-Tumoren und N2/N3-Status (101).

Die Studie von *Loh et al.* betrachtete in einer prospektiven Kohortenstudie 102 Patienten primär mit dem Ziel, die Detektionsrate von pulmonaler Malignität und assoziierten Risikofaktoren zu bestimmen. CT-Befunde wurden als unauffällig, auffällig oder suspekt deklariert. Lediglich suspekte CT-Befunde wurden mittels CT-Verlaufskontrollen nach 3 bis 6 Monaten oder CT-gestützter Biopsie verifiziert. Röntgen-Befunde wurden als auffällig oder unauffällig deklariert und mittels CT-Befund hinsichtlich ihrer Validität überprüft. In Anbetracht der berichteten Daten wurden folgende Wertigkeiten rekonstruiert: für Röntgen-Thorax Sensitivität 36,4 %, Spezifität 94,5 %, PPV 44,4 %, NPV 92,5 %, Falsch-positiv-Rate 5,5 %; für CT-Thorax Sensitivität 100 %, Spezifität 90,1 %, PPV 55 %, NPV 100 %, Falsch-positiv-Rate 9,9 %. Von den Patienten mit pulmonaler Malignität hatten 63,6 % T4-Tumoren und 72,7 % N2/N3-Status; von den unauffälligen pulmonalen Befunden hatten 37,4 % T4-Tumoren und 35,2 % N2/N3-Status. Zudem wurde eine höhere Rate pulmonaler Malignität den Tumoren von Oropharynx, Hypopharynx und Supraglottis attestiert. Die Autoren raten daher zum Einsatz der CT-Thorax für das Staging von HNSCC nur bei Patienten mit T4-Tumoren, N2/N3-Status sowie in Oropharynx, Hypopharynx oder Supraglottis lokalisierten Primärtumoren (102).

Mercader et al. werteten innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren insgesamt 168 CT-Thoraxbefunde von 93 Patienten mit HNSCC aus. Diese wurden entweder erhoben im Rahmen des initialen Staging innerhalb der Erstdiagnose eines HNSCC, von Verlaufskontrollen oder aufgrund eines lokoregionären Rezidivs. Pulmonale Malignität konnte bei 20 % der Patienten mit Erstdiagnose eines HNSCC im Stadium III/IV, bei 23 % der Verlaufskontrollen derselben

Stadien III und IV sowie bei 33 % der Patienten mit lokoregionärem Rezidiv unabhängig vom UICC-Stadium nachgewiesen werden. Stadien I und II zeigten sowohl im initialen Staging als auch in Verlaufskontrollen keine auffälligen CT-Thoraxbefunde. Wertigkeiten wurden nicht angegeben, ein Vergleich mit Röntgen-Thoraxbefunden fand nicht statt. Die Autoren empfehlen den Einsatz der CT-Thorax für HNSCC der UICC-Stadien III und IV sowie im Falle eines lokoregionären Rezidivs, verweisen jedoch auch auf die bis dato fehlenden Studien zu Überlebensvorteilen oder Therapiekonsequenzen eines regelhaften Einsatzes der CT-Thorax (103).

Warner et al. verglichen innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten die retrospektiven Daten einer Gruppe von 26 Patienten mit HNSCC lediglich im Stadium III und IV. Alle Patienten erhielten sowohl ein Röntgen- als auch CT-Thorax. 20 Patienten hatten unauffällige Untersuchungen, dreimalig zeigte sich ein falsch negatives Röntgen-Thorax, einmalig ein falsch positives Röntgen-Thorax und zweimalig eine falsch positive CT-Thorax. Angaben zu Wertigkeiten der Untersuchungstechniken wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht erbracht. Verglichen mit der CT-Thorax als postuliertem Goldstandard konnte jedoch eine Sensitivität des Röntgen-Thorax von 33 % angegeben werden. In Anbetracht dessen entschieden sich die Autoren zur fortan routinemäßigen Durchführung einer CT-Thorax bei Patienten mit fortgeschrittenen HNSCC (104).

Wiederum sehen einzelne Studien den Einsatz des Röntgen-Thorax zum pulmonalen Staging von HNSCC als ausreichend an:

In der Studie von *Keski-Säntti et al.* wurden CTs von Thorax und Abdomen von insgesamt 100 Patienten mit der Erstdiagnose eines HNSCC ausgewertet. Eingeschlossen wurden Tumorstadien T2 bis T4 mit jeglichem N-Status. Ausgeschlossen wurden Patienten mit lokoregionär nicht kurativ therapiebaren HNSCC und Rezidive. Insgesamt zeigte sich eine Rate pulmonaler Malignität von 2 % im Studienkollektiv. Aufgrund der Angaben der Autoren konnte folgende Wertigkeit für das CT-Thorax berechnet werden: Sensitivität 100 %, Spezifität 96,9 %, PPV 50 %, NPV 100 %, Falsch-positiv-Rate 3,1 %. Die Autoren raten aufgrund der in ihrer Studie geringen Rate an pulmonaler Malignität vom routinemäßigen Einsatz der CT-Thorax ab und sehen den Einsatz des Röntgen-Thorax als ausreichend. Die CT-Thorax sollte Patienten mit auffälligem Röntgen-Thorax, ausgedehnter Lymphknotenmetastasierung (nicht weiter spezifiziert) und Rezidiven im Falle eines kurativen Therapieplans vorbehalten bleiben (105).

Nilssen et al. führten über einen Zeitraum von 6,5 Jahren eine retrospektive Datenanalyse von 103 Patienten durch, die mittels Tumorresektion aufgrund von HNSCC behandelt wurden.

59 Patienten wurden zuvor mittels CT-Thorax einem pulmonalen Staging zugeführt. Hiervon konnte bei 2 Patienten (3,4 %) eine pulmonale Malignität festgestellt werden. In beiden Fällen konnte diese jedoch auch mittels parallel erfolgtem Röntgen-Thorax nachgewiesen werden. Ob alle Patienten auch parallel ein Röntgen-Thorax erhielten bzw. welche Ergebnisse die Befundung lieferte, wird allerdings nicht von den Autoren ausgeführt. Bei 5 Patienten führte die CT-Thorax zum Nachweis von Läsionen <5 mm, wobei ein Patient aufgrund Verweigerung der Behandlung des Primärtumors am Krankheitsprogress verstarb und sich die 4 anderen Befunde als falsch positiv in CT-Verlaufskontrollen herausstellten. Die Wertigkeit der CT-Thorax konnte aufgrund der Angaben rekonstruiert werden: Sensitivität 100 %, Spezifität 92,9 %, PPV 33,3 %, NPV 100 %, Falsch-positiv-Rate 7,1 %. Die Autoren raten vom routinemäßigen Einsatz der CT-Thorax zum Staging von HNSCC ab, da beide auffälligen Befunde in ihrem Patientenkollektiv auch mittels Röntgen-Thorax entdeckt werden konnten und die CT-Thorax aufgrund ihrer höheren Auflösung mehr falsch positive Befunde produziert; sie empfehlen den Einsatz der CT-Thorax nur im Falle eines auffälligen Röntgen-Thoraxbefundes (106).

Tan et al. untersuchten in einer prospektiven Studie über 16 Monate insgesamt 25 Patienten mit neu diagnostizierten HNSCC im Stadium III und IV, die zum pulmonalen Staging jeweils Röntgen- und CT-Thorax erhielten. 20 Patienten hatten unauffällige Bildgebungen. 1 Patient zeigte eine malignomsuspekte Läsion im Röntgen-Thorax, die ebenfalls in der CT-Thorax bestätigt und mittels bronchoskopischer Biopsie histologisch gesichert wurde. 2 Patienten hatten falsch positive CT-Thoraxbefunde bei unauffälligem Röntgen-Thorax. 2 weitere Patienten hatten auffällige Röntgen-Thoraxaufnahmen, wovon ein Befund mittels CT-Thorax als negativ deklariert wurde, der andere ebenfalls im CT-Thorax einen auffälligen Befund erbrachte, jedoch mittels zwei CT-gestützter Punktionen nicht bestätigt werden konnte. Wertigkeiten für Röntgen- und CT-Thorax konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht erhoben werden. Die Autoren resümieren, dass der Einsatz der CT-Thorax keinen Vorteil brachte, jedoch falsch positive Befunde produzierte, die weiterer Abklärung bedurften. Sie sehen daher das Staging mittels Röntgen-Thorax als ausreichend an (107).

5.2 Patientencharakteristika

Um die Ergebnisse unserer Haupthypothese und die weiteren Erkenntnisse unserer Studie in den existierenden wissenschaftlichen Kontext einzuordnen, soll zuerst ein Überblick über die Merkmale unserer Patienten in Relation zu denen der im vorherigen Abschnitt zusammengefassten Vergleichsarbeiten und den bekannten Registerdaten aus dem deutschsprachigen Raum geliefert werden.

Über einen Zeitraum von knapp 3,5 Jahren konnten wir 189 Patienten in unsere retrospektive Datenanalyse einschließen. Die meisten Vergleichsarbeiten schlossen 81 bis 192 Patienten ein (91, 95, 96, 98-103, 105, 106), sodass sich ein ähnliches Patientenkollektiv ergab. Drei Studien betrachteten lediglich 25 bis 44 Patienten (92, 104, 107), zwei Studien waren deutlich größer mit nahezu 2000 Patienten (94, 97). Unser Patientenkollektiv ist also im Vergleich repräsentabel, wenn auch nicht so umfangreich wie die beiden größten Arbeiten.

Das durchschnittliche Alter unserer Studienpopulation von 60,7 bzw. 62,1 Jahren entspricht im Wesentlichen den epidemiologischen Daten (Erkrankungsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt) und dem wissenschaftlichen Vergleichskontext (57 Jahre (98) bis 67 Jahre(92)). Auch die Altersverteilung unserer Studie ist also repräsentativ.

Die Geschlechterverteilung Männer-zu-Frauen unseres Patientenkollektivs mit 2,1:1 ist angesiedelt im unteren Bereich verglichen mit epidemiologischen Referenzen von 2:1 bis 15:1 bzw. den unter Kapitel 5.1 erwähnten Arbeiten mit 1,5:1 (99) bis 16,5:1 (100), wobei die zwei größten Studien von Ghosh et al. (94) und Shah et al. (97) mit 2,6:1 und 2,7:1 unseren Daten sehr nahe sind und die gute Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit hier untermauern.

Bezüglich der Tumorlokalisation in unserer Studie wurden Patienten mit HNSCC der Mundhöhle und des Oropharynx eingeschlossen. Die o. g. Vergleichsstudien wählten eine weniger eingeschränkte Auswahl und bezogen allesamt auch HNSCC des Hypopharynx und des Larynx ein, einzelne sogar des Nasopharynx, des Ösophagus, der Nase und NNH, CUP-Syndrome und eine Studie darüber hinaus HNSCC von Haut, Speicheldrüsen und Schilddrüse. Hinsichtlich der Lokalisation ergibt sich damit ein recht heterogener Studienpool.

Wir fanden in unserer Studienpopulation hinsichtlich der TNM-Klassifikation bzw. des UICC-Stadiums ähnliche Ergebnisse im Vergleich mit den zuletzt im Jahr 2000 veröffentlichten deutschsprachigen DÖSAK-Tumorregisterdaten (52): T1-Tumoren traten in unserer Studie in 32 bzw. 38 % auf; der DÖSAK beziffert sie auf 25 %. Somit ist der Anteil von T1-Tumoren in der vorliegenden Arbeit etwas höher repräsentiert. T2-Tumoren traten in den Gruppen RÖ-T bzw. CT-T zu 20 % bzw. 26 % auf, der DÖSAK gibt 27 % an. T3-Tumoren konnten wir zu 6 bzw. 12 % respektive der Gruppen ausmachen, das Tumorregister nennt 6 %. T4-Tumoren traten in unserer Arbeit zu 37 % bzw. 29 % entsprechend der beiden Gruppen auf, der DÖSAK weist mit 42 % einen etwas größeren Anteil aus. Neue Zahlen gab im Vergleich das Robert Koch-Institut zuletzt in der 11. Auflage 2017 deutsche Krebsregisterdaten der Jahre 2013-2014 heraus: hier wurden die T-Stadien für Männer und Frauen respektive wie folgt angegeben: T1-Tumoren 26 % bzw. 36 %, T2-Tumoren 28 % bzw. 30 %, T3-Tumoren 21 % bzw. 16 %, T4-Tumoren

25 % bzw. 18 % (12). Im Vergleich zu unseren Studiendaten ergibt sich also ein etwas geringerer Anteil von T4-Tumoren zugunsten eines etwas gestiegenen Anteils an T3-Tumoren.

Ebenso entspricht die N-Stadienverteilung weitestgehend den DÖSAK-Daten: N0- und N2-Tumoren waren am häufigsten vertreten. N0-Tumoren traten in unserer Studie zu 50,0 % (Rö-T) bzw. 52,5 % (CT-T) auf, die DÖSAK beziffert diese mit ca. 38 %. N1-Tumoren ergaben sich in unseren Gruppen zu 8,9 % (Rö-T) bzw. 10,1 % (CT-T) verglichen mit ca. 22 % laut DÖSAK. N2-Tumoren stellten einen Anteil von 41,1 % (Rö-T) bzw. 36,3 % (CT-T) dar, die DÖSAK hierfür einen Anteil von ca. 39 % an. In unserer Studie fanden sich keine Patienten mit N2a-Befund, die also lediglich eine singuläre, jedoch große Lymphknotenmetastase aufwiesen. Auch dies deckt sich mit den DÖSAK-Daten: der Anteil an N2a-Tumoren war mit ca. 2 % sehr gering. N3-Tumoren lagen sehr selten vor: in unserer Studie zu 0,0 % (Rö-T) bzw. 1,0 % (CT-T), laut DÖSAK zu ca. 1 %.

Der Differenzierungsgrad war für unsere Patienten entsprechend der Gruppenzuteilung deutlich zugunsten eines G2-Grades von 69 bzw. 82 % verteilt; der DÖSAK beziffert den G2-Grad ebenfalls mit ca. $\frac{2}{3}$ aller Tumoren als dominierend.

Bezüglich der UICC-Stadien ergab sich für unsere Studie ein überwiegender Anteil an Patienten mit HNSCC im Stadium IVa von 50 % (RÖ-T) bzw. 41 % (CT-T), gefolgt von Stadium I mit 22 % (RÖ-T) bzw. 26 % (CT-T) und Stadium II mit 12 % (RÖ-T) bzw. 16 % (CT-T). Howaldt et al. geben aus dem DÖSAK-Register lediglich an, dass knapp 60 % aller Tumoren im Stadium IV diagnostiziert werden, was unseren Daten nahe kommt und widerspiegelt, dass die meisten Patienten weiterhin erst in sehr fortgeschrittenem Stadium Zugang zu Diagnose und Therapie finden. Die Vergleichsarbeiten aus Kapitel 5.1 geben über die TNM-Klassifikation bzw. das UICC-Stadium ihrer Patientenpopulationen uneinheitlich Auskunft. Erwähnenswert ist die Studie von Ghosh et al., die ähnlich unserer Studie uneingeschränkt Patienten aller UICC-Stadien einschloss und über die große Patientenzahl von 1882 sehr ähnliche Stadienverteilungen zu unseren bezifferte: Stadium I=19,3 %, Stadium II=22,3 %, Stadium III=13,9 %, Stadium IVa=40,9 %, Stadium IVb=2,4 %, Stadium IVc=1,1 %. Dies entspricht also ebenfalls einem Überwiegen des Stadiums IVa. Zu bedenken ist hierbei sicherlich, dass unsere Studie ausschließlich die Daten stationärer Patienten erhoben hat, sodass denkbar ist, dass der Anteil fortgeschrittener HNSCC in der vorliegenden Arbeit höher ist als der tatsächliche in der Bevölkerung insgesamt. Das DÖSAK-Register stellt einen Zusammenschluss von Kliniken dar, sodass auch in deren Daten ein hoher Anteil stationärer Patienten zu erwarten ist. Patienten, die mit womöglich früher erkannten HNSCC ambulant verbleiben, könnten daher unterrepräsentiert sein und den Anteil von v. a. T1-Tumoren beeinflussen.

Damit lässt sich abschließend konstatieren, dass beide unserer Gruppen eine repräsentative Verteilung hinsichtlich ihrer Merkmale im Vergleich zu existierenden wissenschaftlichen Publikationen und den deutschen Registerdaten abbildet.

5.3 Wertigkeit Röntgen-Thorax und CT-Thorax

Um der Haupthypothese dieser Arbeit näher zu kommen und zu erarbeiten, inwiefern der Methodenwechsel im pulmonalen Staging von HNSCC – weg vom routinemäßigen Einsatz des Röntgen-Thorax hin zur CT-Thorax – zu mehr falsch positiven pulmonalen Befunden in unserer Studie geführt hat, galt es zunächst, die Wertigkeiten der beiden diagnostischen Verfahren zu errechnen. Hierfür wurden für die Patienten beider Gruppen die Ergebnisse der Stagingbildgebungen erfasst und ggf. mithilfe der erfolgten Zusatzdiagnostik überprüft.

Die Sensitivität beider diagnostischer Verfahren entspricht weitestgehend den angegebenen Werten in den Vergleichsarbeiten. Wir fanden in unserer Studie für das Röntgen-Thorax eine Sensitivität von 50 % und für die CT-Thorax 100 % heraus.

Hier zeichnet sich also ein deutlicher Unterschied der beiden Verfahren dahingehend ab, die pulmonalen Malignitäten auch als solche herauszufiltern. Ghosh et al. lieferten mit Abstand die größte Patientenzahl und berechneten Sensitivitäten für das Röntgen-Thorax von 55,2 % und für die CT-Thorax von 89,7 % (94). Schlechter schnitt das Röntgen-Thorax in den Arbeiten von Leong et al. und Arunachalam et al. ab: hier wurden Sensitivitäten von 35,7 % bzw. 33 % im Vergleich zur CT-Thorax mit jeweils 100 % beziffert (92, 101). Nennenswert ist, dass das Vorgehen der verschiedenen Autoren hinsichtlich Verifizierung der Befunde sehr unterschiedlich war. Ghosh et al. werteten Befunde als rückblickend falsch negativ, sobald innerhalb von 12 Monaten eine pulmonale Malignität auftrat, da sie konstatierten, diese habe dann bereits zum Zeitpunkt der initialen Bildgebung vorgelegen und sei nur nicht durch das Verfahren erkannt worden. In unserer Studie legten wir den Zeitraum auf 6 Monate fest. Dies erklärt, warum die CT-Thorax eine niedrigere Sensitivität als in unseren Daten und denen der anderen beiden Autoren hat. Leong et al. definierten, dass im Falle eines malignomsuspekten Röntgen-Thoraxbefundes das Ergebnis der CT-Thorax als Goldstandard gesehen wurde. Dies bedeutet in der Konsequenz aber auch, dass es wiederum keine Korrekturmöglichkeit für den Befund der CT-Thorax zur Verifizierung dessen Validität gab.

Auch in unserer Studie war diese nicht vorhanden, da unauffällige Befunde auch als solche gewertet wurden, ohne einen Mindestzeitraum für Verlaufskontrollen oder eine bestätigende Untersuchung auch hier als Voraussetzung festzulegen. Dies lässt die Vermutung zu, dass die

Sensitivitätswerte von 100 % in unserer Studie womöglich etwas optimistisch sind. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass die Fallzahl v. a. unserer Rö-T-Gruppe der als maligne gekennzeichneten Befunde mit 2 Patienten sehr klein ist. Eine größere Anzahl an insgesamt malignen Befunden wäre hier statistisch sicher aussagekräftiger gewesen, um einen präziseren Wert anzugeben.

Die Spezifitäten der beiden in unserer Studie verglichenen diagnostischen Verfahren betragen für das Röntgen-Thorax 95,2 % und für die CT-Thorax 83,9 %. Es lässt sich also ableiten, dass das Röntgen-Thorax in der vorliegenden Arbeit besser in der Lage war, negative Lungenbefunde beim Staging von HNSC als solche auch zu erkennen als die CT-Thorax. In der Literatur lässt sich grundsätzlich diese Überlegenheit des Röntgen-Thorax ebenso feststellen, wenn auch nicht so deutlich wie in unseren Daten: Ghosh et al. (94) geben die Spezifität für das Röntgen-Thorax mit 97,2 % im Vergleich zu 94,2 % für die CT-Thorax an. In der Arbeit von Leong et al. (101) ergaben sich etwas schlechtere Spezifitäten für beide Verfahren (Röntgen-Thorax 92,7 %, CT-Thorax 89,8 %), jedoch zeigt sich auch in deren Daten eine leichte Überlegenheit des Röntgen-Thorax. Einen ebenso geringen Unterschied zugunsten des Röntgen-Thorax konnte die Arbeit von Arunachalam et al. (92) belegen (Röntgen-Thorax 97 %, CT-Thorax 95 %). Brouwer et al. (91) lieferten lediglich Wertigkeiten der CT-Thorax, jedoch entspricht die Spezifität von 86 % am ehesten unseren Daten. Einen Einfluss auf die Spezifität könnte in unserer Studie zudem gehabt haben, dass nur auffällige Befunde mittels Zusatzdiagnostik überprüft wurden und unauffällige Befunde keiner verifizierenden Zusatzdiagnostik unterzogen wurden, was ein Bias darstellt. Das bedeutet, dass eventuell auch einige der Befunde, die als richtig negativ gewertet wurden, mittels geeigneter Zusatzdiagnostik als falsch negativ hätten interpretiert werden müssen. Gerade das Röntgen-Thorax erkennt in der Regel Rundherde erst ab einem Durchmesser von 5–10 mm (108), was vermuten lässt, dass kleinere maligne Befunde übersehen werden und daher die Spezifität des Röntgen-Thorax in unserer Arbeit überschätzt wurde.

Von der Spezifität ableitbar kann die Falsch-positiv-Rate ermittelt werden. Diese beläuft sich in unserer Studie demnach für das Röntgen-Thorax auf 4,8 % und für die CT-Thorax auf 16,1 %. Diese Werte waren in unseren Daten jedoch lediglich für die Gruppe CT-T statistisch signifikant. In der Gruppe Rö-T ließ sich keine statistische Signifikanz ermitteln, jedoch zeigte sich anhand der Werte ein deutlicher Trend zu einer höheren Falsch-positiv-Rate in der Gruppe CT-T. Unsere Haupthypothese, dass klinikintern die CT-Thorax einen höheren Anteil falsch positiver Lungenbefunde im Staging von HNSCC lieferte als das Röntgen-Thorax, kann als eingeschränkt bestätigt angesehen werden, da statistische Signifikanz der Ergebnisse nur in einer der beiden Gruppen vorlag.

Im Literaturvergleich zeigt sich eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen hinsichtlich der Falsch-positiv-Raten von Röntgen-Thorax und CT-Thorax respektive: Ghosh et al. (94) beziffern diese mit 2,8 % bzw. 5,8 %, Leong et al. (101) mit 7,3 % bzw. 10,2 %, Arunachalam et al. (92) mit 3 % bzw. 5 %. In der Studie von Brouwer et al. (91) ergibt sich für die CT-Thorax eine Falsch-positiv-Rate von 14 % und damit ein ähnliches Ergebnis im Vergleich zu unseren Daten. Diese höhere Rate falsch positiver Lungenbefunde der CT-Thorax spiegelt sich auch in der wissenschaftlichen Diskussion um das Management dieser häufig zunächst unklaren Läsionen wider. Leider existiert jedoch keine derartige Leitlinie zum Umgang potentiell maligner pulmonaler Läsionen bei Tumorpatienten. Die *Fleischner Society* erlässt regelmäßig ein Statement zum Umgang mit inzidentell gefundenen, kleinen pulmonalen Läsionen in der CT-Thorax, zuletzt in revidierter Fassung 2017 (109). Diese lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres auf Tumorpatienten übertragen.

5.4 Therapieverzögerung

In unserer Studie untersuchten wir zudem, ob sich die Zeit von Erstdiagnose des HNSCC bis zum Therapiebeginn bei auffälliger pulmonaler Bildgebung in den Gruppen verlängerte und ob sich Unterschiede zwischen den Gruppen Rö-T und CT-T ergaben. In beiden Gruppen verging mehr Zeit bis zum Therapiebeginn, sobald die pulmonale Bildgebung einen auffälligen Befund ergab. Diese Therapieverzögerung ist allein dadurch erklärlich, dass weitere Zusatzdiagnostik notwendig wurde, um den Befund als maligne oder benigne zu klassifizieren. Grundsätzlich stellen 2 bis 3 Wochen auch durchaus einen vertretbaren Zeitraum dar, in dem Voruntersuchungen für die definitive Therapie getroffen werden und der Patient ausreichend Zeit zur Vorbereitung auf die Behandlung hat. Es zeigte sich jedoch, dass in der Gruppe Rö-T deutlich mehr Zeit bis zum Therapiebeginn verging (10,7 vs. 3,1 Tage respektive) als in der Gruppe CT-T. Zwar ließ sich für diesen Unterschied keine statistische Signifikanz belegen. Dennoch stellt sich die Frage, warum Patienten, die ein Röntgen-Thorax zum pulmonalen Staging erhielten, länger auf den Therapiebeginn warteten.

Vergleichsarbeiten existieren unseres Wissens zu dieser Erkenntnis nicht. Die Unterschiede könnten letztendlich auch auf Zufall beruhen. Zuvor konnten wir zeigen, dass der Anteil falsch positiver Befunde mittels CT-Thorax tatsächlich signifikant höher war als mittels Röntgen-Thorax. Eine Auswirkung auf den Therapiebeginn lässt sich aber mitnichten konstatieren, da Patienten in der Gruppe CT-T sogar schneller zum Therapiebeginn fanden als jene in der Gruppe Rö-T.

Es zeichnete sich jedoch auch ab, dass auffällige Röntgen-Thorax-Befunde in unserer Studie eher zu einer umfangreicheren Zusatzdiagnostik führten als abweichende Befunde in der CT-Thorax. Letztere weisen häufig kontrollbedürftige Befunde auf, die zwar in unserer Studie als auffällig deklariert wurden, grundsätzlich aber lediglich Verlaufskontrollen nach sich zogen und daher den Therapiebeginn in der Regel nicht verzögerten. Dem gegenüber ist im Falle eines suspekten Befundes im Röntgen-Thorax meist noch Zusatzdiagnostik notwendig, bevor einerseits die Dignität der Läsion eingeordnet, andererseits die Behandlung des Primärtumors – kurativ versus palliativ – festgelegt und begonnen werden kann.

5.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit sollte retrospektiv eine bereits durchgeführte Änderung im diagnostischen Vorgehen beim Staging von Patienten mit HNSCC untersuchen. Grundsätzlich muss erwähnt werden, dass diese retrospektive Analyse einige Nachteile birgt: bereits erhobene Daten haben nicht die Qualität, die in einer prospektiven Studie möglich ist. Zudem sind Teilnehmer einer prospektiven Studie meist complianter und erscheinen zuverlässiger zu Kontrolluntersuchungen. Die Anzahl oder Regelmäßigkeit von z.B. Follow-up-CTs nach einem kontrollbedürftigen Befund war in unserer Studie sehr variabel. Hierdurch leidet die Qualität der erhobenen Daten und es lassen sich weniger valide Aussagen treffen. Auch die Tatsache, dass viele Ärzte an der Befundung der genutzten Staginguntersuchungen beteiligt waren, macht eine Vereinheitlichung schwieriger und stellt in unserer Studie einen Kritikpunkt dar. Allerdings wurden die auffälligen Befunde nochmals mithilfe einer Fachärztin für Radiologie evaluiert, um eine gewisse Vereinheitlichung in der Wertung auffälliger Befunde herzustellen.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist, dass die Patientenzahl in den Gruppen eher mittelgroß ist. Dadurch gilt es zu beachten, dass gerade die Wertigkeiten der beiden verglichenen diagnostischen Verfahren nicht so präzise ist, wie es wünschenswert wäre. Die Sensitivität des Röntgen-Thorax in der initialen Bildgebung von 50 % entstand letztlich auf der Basis von lediglich 2 Fällen mit pulmonaler Metastasierung. Eine höhere Patientenzahl in den Gruppen hätte die Wertigkeiten sicher noch deutlich präziser werden lassen. Die angegebenen Wertigkeiten sind daher als Näherungswerte zu verstehen und erlauben nur eingeschränkte Interpretationen. Insbesondere in der Gruppe Rö-T ließ sich keine statistische Signifikanz der Vierfeldertafeln ausmachen, sodass die errechneten Wertigkeiten für das Röntgen-Thorax nicht verallgemeinerbar sind. Zukünftige Untersuchungen sollten eine deutlich stärkere Gruppengröße beinhalten.

Das Design unserer Studie schränkte zudem die Auswahl der Patienten dahingehend ein, dass nur stationär aufgenommene Patienten eingeschlossen wurden. Es bleibt somit unklar, ob der Anteil von Patienten mit wenig fortgeschrittenen Tumorstadien realistisch abgebildet wurde. Denkbar wäre, dass ein Teil von Patienten mit HNSCC früher Stadien ambulant diagnostiziert und behandelt werden. Diese konnten in der vorliegenden Analyse jedoch nicht berücksichtigt werden, was einen Selektionsbias darstellt. In Folgestudien wäre in Zukunft denkbar, über die Hochschulambulanz auch ambulante Patientenfälle zu berücksichtigen.

Ein weiterer möglicher Einflussfaktor auf die Patientenauswahl könnte gewesen sein, dass in einem ersten Schritt Patienten mit einer Diagnose entsprechend der Einschlusskriterien in Kapitel 3.1 (siehe Tab. 5) und einer Staginguntersuchung ausgewählt wurden. Es muss angenommen werden, dass auch die Eingabe von Diagnosen in ein Patienteninformationssystem eine Fehlerquelle birgt. Möglich ist damit, dass Patienten, denen eine falsche Diagnose in der digitalen Krankenakte zugeordnet wurde, keine Berücksichtigung beim Einschluss in unsere Arbeit fanden.

Die vorliegende Arbeit diene der wissenschaftlichen Verifizierung einer klinischen Beobachtung. Wir konnten bestätigen, dass in unserer Studie der Anteil falsch positiver Befunde mittels CT-Thorax signifikant höher war als mittels Röntgen-Thorax (jedoch ohne statistische Signifikanz der Wertigkeiten in der Gruppe Rö-T), was das Staging von Patienten mit HNSCC anging. Unbeantwortet bleibt jedoch die Frage, ob sich eine Konsequenz – und wenn ja, welche – aus dieser Tatsache ableiten ließe. Die Therapieverzögerung blieb davon interessanterweise unberührt. Die höhere Sensitivität eines diagnostischen Verfahrens geht in der Regel einher mit Einbußen in der Spezifität, was einem höheren Anteil falsch positiver Befunde gleichkommt. Ungeklärt bleibt aus unserer Untersuchung zudem, ob die höhere Falsch-positiv-Rate der CT-Thorax einen Nachteil für Patienten mit HNSCC bedeutet, was sich z.B. in Überlebensraten zeigen könnte. Dies bedürfte einer weiteren Abklärung, um den Wechsel des diagnostischen Regimes in der untersuchten Klinik bewerten zu können. Der höhere Anteil falsch positiver Befunde der CT-Thorax verdeutlicht jedoch die Notwendigkeit klarer Verfahrensweisen im Umgang mit diesen Auffälligkeiten. Hierzu dienen mittlerweile in überarbeiteter Fassung die zuletzt 2017 veröffentlichten Kriterien der Fleischner Society (109) auch nur behelfsweise, da sie für inzidentell gefundene pulmonale Läsionen – und explizit nicht für Tumorpatienten – konzipiert wurden.

Insgesamt wäre denkbar, an die vorliegende retrospektive Untersuchung eine prospektive Studie anzuschließen, um besser kontrollierbare Bedingungen zu schaffen und mögliche klinische Auswirkungen der vermehrt falsch positiven Befunde in der CT-Thorax sicher zu

benennen. Abzuwarten bleibt zudem die Überarbeitung der S3-Leitlinie Mundhöhlenkarzinom in ihrer Fassung 2012 und die weitere Empfehlung zum Einsatz der CT-Thorax für das Staging von Patienten mit HNSCC.

6 Zusammenfassung

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere HNSCC, gehören zu den häufigen malignen Erkrankungen. Ihrer Diagnostik und Klassifizierung kommt im Hinblick auf die Festlegung eines Gesamtbehandlungskonzepts besondere Bedeutung zu. Insbesondere die Detektion einer Fernmetastasierungen ist wegweisend, da mit ihr meist ein palliatives Therapieregime einhergeht. Die Lunge stellt dabei die häufigste Lokalisation dar.

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Charité - Campus Virchow Klinikum erfolgte zum 01.01.2010 ein Wechsel des klinikinternen Standards beim pulmonalen Staging von HNSCC: standardmäßig wurde statt eines Röntgen-Thorax eine CT-Thorax durchgeführt.

Zur Haupthypothese der vorliegenden Arbeit führte die klinische Beobachtung, dass seit der Einführung der CT-Thorax vermehrt falsch positive Befunde auftraten, die des Öfteren einer weiteren Abklärung bedurften und womöglich den Therapiebeginn verzögerten. Dies galt es, in einer retrospektiven Datenanalyse zu verifizieren und eine mögliche Therapieverzögerung zu quantifizieren.

Eingeschlossen wurden 189 Patienten, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 10.05.2011 zum Staging eines HNSCC stationär aufgenommen wurden. Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen gemäß dem verwendeten diagnostischen Instrument: 90 Patienten wurden der Gruppe Rö-T zugeordnet, da bei ihnen vor dem 01.01.2010 ein Röntgen-Thorax zum Ausschluss einer Fernmetastasierungen Verwendung fand. 99 Patienten erhielten hierfür ab dem 01.01.2010 eine CT-Thorax und wurden in die Gruppe CT-T eingeteilt.

Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt und entsprachen weitestgehend den Angaben aus deutschen Krebsregistern und den Vergleichsquellen.

Die Einteilung der Bildgebungen erfolgte in den beiden Gruppen in initiale und Verlaufsbildgebungen. Wiederum wurden auffällige Bildgebungen in 3 definierte Befundkategorien eingeteilt: hochgradig malignomsuspekt, malignomsuspekt und kontrollbedürftig (nicht primär malignomsuspekt). Das diagnostische Vorgehen mittels Zusatzdiagnostik für die auffälligen Befunde wurde für jeden Patienten erläutert. Im initialen Staging zeigte sich in der Gruppe Rö-T bei 8 Patienten (8,9%) eine auffällige Bildgebung, in der Gruppe CT-T waren es mit 26 Patienten (25,3%) signifikant mehr auffällige pulmonale Stagingbefunde. In der Verlaufsbildgebung wurden nur Patienten mit zuvor unauffälliger initialer

Bildgebung betrachtet und es ergab sich für die Gruppe Röntgen-Thorax bei 11 Patienten (26,2%) eine auffällige Bildgebung, in der Gruppe CT-Thorax waren es noch 10 Patienten (22,7%).

Mittels Vierfeldertafeln wurde gemäß der initialen Bildgebung die Wertigkeit für Röntgen-Thorax und CT-Thorax berechnet. Für das Röntgen-Thorax ergaben sich eine Sensitivität von 50,0 %, eine Spezifität von 95,2 % und eine Falsch-positiv-Rate von 4,8 % ($p=0,114$). Für die CT-Thorax ließen sich eine Sensitivität von 100,0 %, eine Spezifität von 83,9 % und eine Falsch-positiv-Rate von 16,1 % errechnen ($p<0,001$). Die gefundene höhere Falsch-positiv-Rate der CT-Thorax gegenüber dem Röntgen-Thorax bestätigte die Haupthypothese der vorliegenden Studie, allerdings mit der Einschränkung, dass die Ergebnisse des Staging mittels Röntgen-Thorax keiner statistischen Signifikanz unterlagen.

In den Verlaufsbildgebungen ergaben sich für beide Gruppen nur geringe Fallzahlen, mit denen sich keine getrennten Angaben für die Wertigkeit von Röntgen- und CT-Thorax errechnen ließen. Die Befunde und ihre diagnostische Einordnung mittels Zusatzdiagnostik wurden ebenfalls deskriptiv erörtert.

In beiden Gruppen ergab sich eine Therapieverzögerung im Falle einer auffälligen pulmonalen Stagingbildgebung. In der Gruppe Röntgen-Thorax betrug diese 10,7 Tage, in der Gruppe CT-Thorax waren es lediglich 3,1 Tage, was jedoch statistisch nicht signifikant war ($p=0,272$). Ein unmittelbarer Einfluss der Art des pulmonalen Staginginstruments auf den Therapiebeginn konnte demnach nicht gefunden werden.

Die Wertigkeiten der beiden diagnostischen Modalitäten entsprechen im Wesentlichen denen der Literatur. Eine eher mittlere Patientenzahl und das retrospektive Studiendesign schränken die Qualität der Daten ein, lassen jedoch die Bestätigung der Haupthypothese zu, dass die CT-Thorax in der untersuchten Klinik mehr falsch positive Befunde produzierte als das zuvor verwendete Röntgen-Thorax. Qualitative Einschränkungen der vorliegenden Studie könnten in einer größeren prospektiven Untersuchung umgangen werden. Die CT-Thorax sollte aufgrund ihrer deutlich höheren Sensitivität gegenüber dem Röntgen-Thorax weiterhin als das diagnostische Instrument der Wahl beim Staging von HNSCC gelten.

7 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms [Internet]. Version 2.0. 12.2012 [zitiert am 19.10.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf
3. Leon X, Quer M, Orus C, del Prado Venegas M, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head & neck*. 2000;22(7):680-6.
4. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*. 1977;40(1):145-51.
5. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *The Laryngoscope*. 1994;104(10):1199-205.
6. Jackel MC, Rausch H. [Distant metastasis of squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract. The effect of clinical tumor parameters and course of illness]. *HNO*. 1999;47(1):38-44.
7. Beech TJ, Coulson C, Najran P, Olliff J, Jennings C. How good is a chest CT scan at predicting the risk of pulmonary metastatic disease in patients with head and neck cancer? A retrospective observational study. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2010;35(6):474-8.
8. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest*. 2004;125(4):1522-9.
9. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF, Jr., Swensen SJ, Fleischner S. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005;237(2):395-400.
10. Reiß M. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.

11. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer-part 1: epidemiology, presentation, and preservation. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2011;36(1):65-8.
12. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2017 [updated January 07, 2019. 11th ed.:24-7]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
13. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, Rosenberg PS, Bray F, Gillison ML. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(36):4550-9.
14. Mast G. *Manual Kopf-Hals-Malignome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 5th ed. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2014.
15. Smith CJ, Perfetti TA, Garg R, Hansch C. IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values. *Food Chem Toxicol*. 2003;41(6):807-17.
16. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Schantz S, Rudnai P, Purdue MP, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Michaluart P, Jr., Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, de Carvalho MB, Cadoni G, Boccia S, Brennan P, Boffetta P, Olshan AF. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American journal of epidemiology*. 2013;178(5):679-90.
17. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF, Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*. 1988;48(11):3282-7.
18. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Seminars in oncology*. 1994;21(3):281-8.

19. Kato I, Nomura AM. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *European journal of cancer Part B, Oral oncology*. 1994;30B(2):75-81.
20. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777-89.
21. Humans IWGotEoCRt, Organization WH, Cancer IAfRo. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide: World Health Organization; 1999.
22. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral oncology*. 1998;34(2):99-104.
23. Maier H, Dietz A, Zielinski D, Junemann KH, Heller WD. [Risk factors for squamous epithelial carcinoma of the mouth, the oropharynx, the hypopharynx and the larynx]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1990;115(22):843-50.
24. Hsu TC, Furlong C. The role of ethanol in oncogenesis of the upper aerodigestive tract; inhibition of DNA repair. *Anticancer Res*. 1991;11(6):1995-8.
25. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, Sidransky D, Califano JA. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *The Laryngoscope*. 2004;114(6):1027-31.
26. Cruz I, Van den Brule AJ, Steenbergen RD, Snijders PJ, Meijer CJ, Walboomers JM, Snow GB, Van der Waal I. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa--a study using the polymerase chain reaction. *Oral oncology*. 1997;33(3):182-8.
27. Kobayashi I, Shima K, Saito I, Kiyoshima T, Matsuo K, Ozeki S, Ohishi M, Sakai H. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol*. 1999;189(1):34-9.
28. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer epidemiology,*

biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005;14(2):467-75.

29. Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *Bmj*. 2010;340:c1439.

30. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral oncology*. 1998;34(4):284-91.

31. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007;133(5):450-4.

32. Hsu TC, Spitz MR, Schantz SP. Mutagen sensitivity: a biological marker of cancer susceptibility. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1991;1(1):83-9.

33. Lacko M, Braakhuis BJ, Sturgis EM, Boedeker CC, Suarez C, Rinaldo A, Ferlito A, Takes RP. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(1):38-48.

34. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K. Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2000;9(1):3-28.

35. Gattas GJ, de Carvalho MB, Siraque MS, Curioni OA, Kohler P, Eluf-Neto J, Wunsch-Filho V. Genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 associated with head and neck cancer. *Head & neck*. 2006;28(9):819-26.

36. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Janout V, Fabianova E, Bencko V, Moullan N, Chabrier A, Hung R, Hall J, Canzian F, Brennan P. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(4):696-703.

37. Harreus UA, Wallner BC, Kastenbauer ER, Kleinsasser NH. [DNA repair of mucous membrane cells and lymphocytes with the comet assay]. *Laryngorhinootologie*. 2001;80(1):23-6.
38. Waldeyer A. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19th ed. Berlin, Boston: de Gruyter; 2012.
39. Samandari F, Mai JK. *Curriculum Funktionelle Anatomie für Zahnmediziner*. 2nd ed. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH; 2009.
40. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *American journal of surgery*. 1990;160(4):405-9.
41. Woolgar JA. Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 1999;37(3):175-80.
42. Werner JA. *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2002.
43. Lenarz T, Boenninghaus HG. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 14th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
44. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, McCarty PJ, Cassisi NJ, Stringer SP, Tart RP, Mukherji SK, Million RR. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck*. 1995;17(3):190-8.
45. Dirix P, Nuyts S, Bussels B, Hermans R, Van den Bogaert W. Prognostic influence of retropharyngeal lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(3):739-44.
46. Wettkind C, Meyer H-J. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7th ed. Berlin: Springer Verlag; 2010.
47. Schwenzer N, Ehrenfeld M. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. 4th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011.
48. Schuler PJ, Laban S, Doescher J, Bullinger L, Hoffmann TK. Novel Treatment Options in Head and Neck Cancer. *Oncol Res Treat*. 2017;40(6):342-6.

49. Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):426-30.
50. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):309-16.
51. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer*. 2008;44(10):1345-89.
52. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2000;4 Suppl 1:S216-25.
53. Listl S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, Gondos A, Brenner H, Group GCSW. Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. *PLoS One*. 2013;8(1):e53415.
54. Braakhuis BJ, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral oncology*. 2014;50(7):670-5.
55. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(1):11-30.
56. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2000;126(12):1457-61.
57. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(1):43-9.
58. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, Nagumo K, Amagasa T, Omura K, Okada N, Kurabayashi T. A potential pitfall of MR imaging for assessing mandibular invasion of squamous cell carcinoma in the oral cavity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(1):114-22.
59. Bolzoni A, Cappiello J, Piazza C, Peretti G, Maroldi R, Farina D, Nicolai P. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in the assessment of mandibular involvement in oral-

oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2004;130(7):837-43.

60. Van Cann EM, Koole R, Oyen WJ, de Rooy JW, de Wilde PC, Slootweg PJ, Schipper M, Merks MA, Stoelenga PJ. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37(6):535-41.

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

62. Wiener E, Pautke C, Link TM, Neff A, Kolk A. Comparison of 16-slice MSCT and MRI in the assessment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. Eur J Radiol. 2006;58(1):113-8.

63. Theissen P, Smolarz K, Scharl A, Groth A, Scheidhauer K, Voth E, Schicha H. [Magnetic resonance imaging in screening for bone metastasis? A prospective comparison with bone scintigraphy]. Nuklearmedizin. 1994;33(4):132-7.

64. Hur J, Yoon CS, Ryu YH, Yun MJ, Suh JS. Accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for diagnosis of single bone metastasis: comparison with bone scintigraphy. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(5):812-9.

65. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Lee LY, Kang CJ, Wong AM, Liao CT. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(27):4371-6.

66. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, Anzai Y, Haynor D, Lewellyn B, Mattes D, Meyer J, Phillips M, Leblanc M, Kinahan P, Krohn K, Eary J, Laramore GE. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(1):129-36.

67. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Radiologie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.

68. Lange S. Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.

69. Müller MR, Watzka SB. Expertise Thoraxchirurgie. Stuttgart: Thieme; 2016.
70. Gao G, Gong B, Shen W. Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET-CT for tumor distant metastasis staging: comparison with 18FDG PET alone and CT alone. *Surg Oncol*. 2013;22(3):195-200.
71. Huber RM. Thorakale Neoplasien. Matthy H, Seeger W: *Klinische Pneumologie*. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. p. 530-58.
72. Gowen GF, Desuto-Nagy G. The incidence and sites of distant metastases in head and neck carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;116:603-7.
73. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63(4):202-7.
74. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *American journal of surgery*. 1987;154(4):439-42.
75. Li X, Di B, Shang Y, Zhou Y, Cheng J, He Z. Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(12):1348-53.
76. Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head & neck*. 1997;19(6):500-5.
77. Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA. Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer*. 1974;33(1):127-33.
78. Spector ME, Chinn SB, Rosko AJ, Worden FP, Ward PD, Divi V, McLean SA, Moyer JS, Prince ME, Wolf GT, Chepeha DB, Bradford CR. Diagnostic modalities for distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: are we changing life expectancy? *The Laryngoscope*. 2012;122(7):1507-11.
79. Hauswald H, Simon C, Hecht S, Debus J, Lindel K. Long-term outcome and patterns of failure in patients with advanced head and neck cancer. *Radiat Oncol*. 2011;6:70.
80. Holsinger FC, Dong W, Bekele N, Weber RS, Kies MS, Glisson BS. Clinicopathologic predictors of distant metastasis in head and neck cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009;27(15S):6086-.

81. Heinrichs S, Steffen A, Wollenberg B. Lungenmetastasen bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. Limmer S: Lungenmetastasen: Diagnostik - Therapie - Tumorspezifisches Vorgehen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. p. 152-65.
82. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):8-10.
83. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, Loftus BM, Hilgers FJ, Gregor RT, van Zandwijk N, Zoetmulder FA. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head & neck*. 1996;18(4):311-6.
84. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Ruttinger D, Zilbauer A, Stelter K, Spelsberg F, Jauch KW, Hatz R, Lohe F. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2915-26.
85. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, Drenning SD, Tweardy DJ. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):824-32.
86. Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, Jelinek J, Tang H, Liu DD, Lang W, Issa JP, Lee JJ, Mao L. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2164-70.
87. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.
88. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, Mayr NA, Wang JZ, Papiez L, Teh BS, McGarry RC, Cardenes HR, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):44-54.
89. Haigentz M, Jr., Hartl DM, Silver CE, Langendijk JA, Strojjan P, Paleri V, de Bree R, Machiels JP, Hamoir M, Rinaldo A, Paccagnella D, Shaha AR, Takes RP, Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral oncology*. 2012;48(9):787-93.
90. Bortz J. Statistik: für Sozialwissenschaftler. Fünfte, vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1999. 163 p.

91. Brouwer J, de Bree R, Hoekstra OS, Golding RP, Langendijk JA, Castelijns JA, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? *The Laryngoscope*. 2005;115(10):1813-7.
92. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2002;27(5):409-11.
93. Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1993;119(1):65-8.
94. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, Jones A, Lewis Jones H, Hanlon R, Jones TM. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck*. 2009;31(12):1563-70.
95. Ong TK, Kerawala CJ, Martin IC, Stafford FW. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999;27(6):339-44.
96. Reiner B, Siegel E, Sawyer R, Brocato RM, Maroney M, Hooper F. The impact of routine CT of the chest on the diagnosis and management of newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(3):667-71.
97. Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *The Laryngoscope*. 2000;110(12):2033-6.
98. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):397-401.
99. Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C, Beasley NJ, Hamilton JW, Gerlinger I, Jones AS. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. *Head & neck*. 1998;20(7):614-8.
100. Hsu YB, Chu PY, Liu JC, Lan MC, Chang SY, Tsai TL, Huang JL, Wang YF, Tai SK. Role of chest computed tomography in head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2008;134(10):1050-4.
101. Leong SC, Javed F, Elliot S, Mortimore S. Effectiveness of X-ray and computed tomography screening for assessing pulmonary involvement in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *The Journal of laryngology and otology*. 2008;122(9):961-6.

102. 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.
103. Mercader VP, Gatenby RA, Mohr RM, Fisher MS, Caroline DF. CT surveillance of the thorax in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: a preliminary experience. *J Comput Assist Tomogr*. 1997;21(3):412-7.
104. 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.
105. Keski-Santti HT, Markkola AT, Makitie AA, Back LJ, Atula TS. CT of the chest and abdomen in patients with newly diagnosed head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2005;27(10):909-15.
106. Nilssen EL, Murthy P, McClymont L, Denholm S. Radiological staging of the chest and abdomen in head and neck squamous cell carcinoma--are computed tomography and ultrasound necessary? *The Journal of laryngology and otology*. 1999;113(2):152-4.
107. Tan L, Greener CC, Seikaly H, Rassekh CH, Calhoun KH. Role of screening chest computed tomography in patients with advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):689-92.
108. Kelsey CA, Moseley RD, Brogdon BG, Bhave DG, Hallberg J. Effect of size and position on chest lesion detection. *AJR Am J Roentgenol*. 1977;129(2):205-8.
109. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, Mehta AC, Ohno Y, Powell CA, Prokop M, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Travis WD, Van Schil PE, Bankier AA. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228-43.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Krummenauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der Wertigkeit des CT-Thorax versus Röntgen-Thorax der Lunge im Rahmen des Staging bei Kopf-Hals-Malignomen bezogen auf die therapeutischen Konsequenzen – eine retrospektive Studie “ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein größter Dank gilt Dir, lieber Arndt, dass du so geduldig und doch stetig motivierend bis zur Fertigstellung dieser Arbeit mit mir durchgehalten hast. Ich weiß, dass auch für Dich diese Zeit nicht ohne Anstrengungen verlaufen ist.

Die Erstellung dieser Arbeit wäre in keiner Weise möglich gewesen ohne meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Jan-Dirk Raguse und seine hoch engagierte Unterstützung auf dem Weg zur Fertigstellung. Seine Vorbildfunktion im wissenschaftlichen Arbeiten, das stets rasche Beantworten jeglicher Rückfragen sowie die wertvolle Korrekturhilfe beim Verfassen der Monografie waren unverzichtbar wertvoll. Herzlichen Dank auch für die Überlassung des Themas dieser Promotion.

Besonderer Dank gilt zudem Frau Dr. med. Nadine Thieme aus der Klinik für Radiologie für Ihre Beratung und Unterstützung bei der Auswertung der pulmonalen Bildgebungen, bei der Auswahl des Bildmaterials sowie in jeglichen radiologischen Fragen. Auch die Fertigstellung der Monografie verdanke ich in dieser Form vor allem ihrer stets motivierenden, verständnisvollen, überaus zuverlässigen sowie fachlich höchst kompetenten Unterstützung.

Ganz herzlich danken möchte ich zudem Herrn Dr. med. Christian Camerer für die große Hilfe bei der Planung und den ersten Schritten zur Umsetzung dieser Arbeit. Auch mein Interesse für die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie verdanke ich vor allem seiner begeisterten, engagierten und humorvollen klinischen Arbeit.

Frau Birgit Milluks danke ich sehr für ihre Unterstützung bei der Komplettierung der Datenakquise sowie für immer wieder motivierende Gespräche.

Frau Margitta Behr danke ich für die kompetente Hilfe bei der Identifikation der Patientenfälle im EDV-System der Klinik.

Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz sowie Herrn Ralph Schilling aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie danke ich recht herzlich für die freundliche und kompetente Beratung in statistischen Belangen.

Zu guter Letzt bin ich meinen lieben Eltern zu tausend Dank verpflichtet. Ohne ihre kompromisslos liebende, akzeptierende und wohlwollende Art, ihre Erziehung, die

Möglichkeiten, die sie mir im Leben gegeben haben und den Freiraum zur persönlichen Entfaltung, den ich durch sie bekommen habe, wäre ich im Leben nie derart angekommen. Auch meine berufliche Laufbahn und die Fertigstellung dieser Arbeit wären nie denkbar gewesen, hätten sie mir nicht einen so liebevollen Weg dahin bereitet.