

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Leiter: Prof. Dr. med. A. Berghaus

**Nicht-invasive Dignitätsbestimmung von HNO-Tumoren mittels  
Positronenemissionstomographie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades  
der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Olcay Dagdelen  
aus  
Esme  
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. S. Lang
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Nerlich
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Frau Dr. G. Pöpperl
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	04.11.2004

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. HNO-Karzinome</b>	<b>3</b>
<b>3. Diagnostik von Tumoren</b>	<b>9</b>
3.1 Morphologische Bildgebung (Anatomische Darstellung)	9
3.1.1 <i>Ultraschalldiagnostik</i>	9
3.1.2 <i>Computertomographie und Kernspintomographie</i>	10
3.2 Funktionelle Bildgebung (Darstellung des Stoffwechsels)	12
3.2.1 <i>Positronenemissionstomographie</i>	12
<b>4. Ziele</b>	<b>15</b>
<b>5. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
5.1 Patientenkollektiv	17
5.2 FDG-PET	20
5.3 Computertomographie/Magnetresonanztomographie	21
5.4 Berechnungen und statistische Analysen	22
<b>6. Ergebnisse</b>	<b>28</b>
6.1 Allgemeine Patientendaten	28
6.2 Primärtumordiagnostik	32
6.3 Rezidivtumordiagnostik	37
6.4 Cancer of Unknown Primary-Diagnostik	40
6.5 Abhängigkeit von T-Klassifikation	40
6.6 Malignitätsgrad	42
6.7 Wertigkeit der bildgebenden Verfahren	44
6.8 Patientenbeispiele	46

<b>7. Diskussion</b>	<b>54</b>
<b>8. Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>70</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
B-Mode	Brightness-Mode
bzw.	beziehungsweise
Ca	Karzinom
ca.	circa
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary
d.h.	das heißt
Diag.	Diagnose
dl	Deziliter
Fa.	Firma
FDG	Fluor-Desoxy-Glukose
G	Geschlecht
Geb.	Geburt
HNO	Hals-Nasen-Ohren
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angabe
keV	kilo-Elektrovolt
LK	Lymphknoten
LK-Exst.	Lymphknotenexstirpation
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m	männlich
männl.	männlich
max.	maximal
MBq	Mega-Becquerel
mg	Milligramm
min	Minuten
mittl.	mittlere
ml	Milliliter
mm	Millimeter

Mod. Rad. ND	Modifiziert-radikale Neck Dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Neck Dissection
neg.	negativ
NNH	Nasennebenhöhlen
NPV	negative Korrektheit
NR.	Nummer
Pat.	Patient
PET	Positronenemissionstomographie
pos.	positiv
PPV	positive Korrektheit
Primärt.	Primärtumor
Primärtumordiagn.	Primärtumordiagnose
PT	Primärtumor
PT-Diagn.	Primärtumordiagnostik
Radik. ND	Radikale Neck Dissection
Rezidivt.	Rezidivtumor
Rezidivtumordiagn.	Rezidivtumordiagnose
RKI	Robert Koch Institut
ROI	Region of Interest
RT-Diag.	Rezidivtumordiagnostik
Selekt. ND	Selektive Neck Dissection
SUV	Standardized Uptake Value
u.a.	unter anderem
UICC	International Union Against Cancer
USA	United States of Amerika
V.a.	Verdacht auf
Veränd.	Veränderungen
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## 1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich zurzeit ca. 347 000 Menschen an Krebs (32). Die Inzidenz von Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches liegt für Männer gleichauf mit Blasenkrebs auf Platz 4 der Tumorstatistik nach Prostata-, Lungen- und Darmkrebs (32). Histologisch dominiert mit 95% das Plattenepithelkarzinom (57). Die statistische Auswertung der Neuerkrankungsrate zeigt für diese Tumoren eine kontinuierliche Zunahme für den Zeitraum von 1970 bis 2002 (32). Trotz verbesserter chirurgischer Techniken, neuer Bestrahlungsverfahren und der Einführung von Chemotherapeutika blieb die Gesamtüberlebensrate in den letzten Jahrzehnten unverändert schlecht (40). Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten ohne primäre Lymphknotenmetastasierung liegt bei 70-80%, während sie bei Patienten mit initialer Lymphknotenfilialisierung auf 30-40% sinkt (31,55). Die alterskorrigierte Mortalität, d.h. die Sterblichkeit an Krebs, war in den USA 1994 6% höher als 1970. Wenn ein Fortschritt im Sinne einer Senkung der Mortalität zu verzeichnen war, dann nicht so sehr im Rahmen der Verbesserung der konventionellen Therapieverfahren, sondern der Früherkennung von Malignomen (2). Aus diesen Gründen könnte die Etablierung einer sensitiven und spezifischen Diagnostik bei der Früherkennung von Malignomen im Kopf-Halsbereich besonders wertvoll sein. Die Früherkennung und die damit verbundene rechtzeitige Therapieeinleitung könnte bei noch fehlender lokoregionärer oder Fern-Metastasierung einen entscheidenden Beitrag zur Kuration der Erkrankung beitragen. Darüber hinaus würde dies auch die Tumornachsorge von bereits operierten Patienten erleichtern, da man besser zwischen Rezidiv und Narbe unterscheiden könnte.

Vergegenwärtigt man sich darüber hinaus die Tatsache, dass fast 40% der Menschen an Krebs erkranken und ca. 24 % an dieser Erkrankung versterben, so wird deutlich, dass nur ein umfassendes multimodales Konzept im Sinne einer Kombination von entsprechender Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge einen kurativen Ansatz darstellen kann (32).

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Zuverlässigkeit, die Wertigkeit und die klinische Relevanz von der Positronenemissionstomographie. Hierbei geht es um die Aussagefähigkeit und Nutzbarkeit der Positronenemissionstomographie bei HNO-

Malignomen. Ihre Vorteile und Nachteile im Vergleich zu den morphologischen Bildgebungen (Computer- und Magnetresonanztomographie) werden diskutiert.



## 2. HNO-Karzinome

Wie schon erwähnt, handelt es sich bei den malignen Veränderungen im HNO-Bereich in über 95% der Fälle histologisch um Plattenepithelkarzinome; des weiteren finden sich Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome und Lymphoepitheliome (57). Diese Veränderungen kann man aufgrund ihrer Lokalisation und ihres Ursprungs unterteilen in Karzinome der Mundhöhle, der Lippen, des Oropharynx, des Nasopharynx, des Hypopharynx, der Nase einschließlich Nasennebenhöhlen, des Larynx, der Kopfspeicheldrüsen und des Ohres.

In der HNO-Heilkunde ist in einer geringen Anzahl von Fällen (1-12%) trotz histologisch gesicherter Halslymphknotenmetastasen kein Primärtumor nachzuweisen (9,51). Diese Fälle werden unter dem Begriff CUP (Cancer of Unknown Primary) zusammengefasst. Darunter versteht man histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen eines unbekanntes Primärtumors. Hierbei fällt den Patienten zunächst eine Schwellung der Halslymphknoten auf. Bei der endoskopischen Untersuchung ergeben sich keine Hinweise für einen Primärtumor. Histologisch findet man in den Halslymphknotenmetastasen in etwa 80% der Fälle Absiedlungen eines Plattenepithelkarzinoms, selten Filiae eines undifferenzierten Karzinoms oder Adenokarzinoms (35). Häufig wird der Primärtumor jedoch nicht oder zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt, dann bevorzugt im Sinus piriformis, im Nasopharynx sowie im Zungenrund (51). In 20-30% der Fälle ist der Primärtumor außerhalb der Kopf-Hals-Region lokalisiert (9,51). Die Diagnose eines CUP-Syndroms ist in jedem Fall eine Ausschlussdiagnose. Die 5-Jahresüberlebenschancen bei Patienten mit CUP-Syndrom variiert zwischen 29% und 50% (5,12,13,19).

Nach dem Robert Koch-Institut sind für ganz Deutschland insgesamt jährlich ca. 10310 Malignome aus dem Kopf-Hals-Bereich bei Männern und ca. 3400 bei Frauen zu erwarten. Die amtliche Mortalitätsstatistik registrierte 1998 für Malignome des Kopf-Hals-Bereiches 5387 Sterbefälle bei Männern und 1419 bei Frauen (Tabelle 1). Dies sind bei Männern 4,95% aller krebisbedingten Sterbefälle und 1,37 % bei Frauen (32).

Lokalisation	Anzahl Sterbefälle in Deutschland				rohe Inzidenzrate #			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	n	%	n	%	München 1996-97	Saarland 1993-95	München 1996-97	Saarland 1993-95
	Zunge	693	12.9	274	19.3	4.1	4.1	1.5
Lippe	34	0.6	17	1.2	0.4	1.8	0	0.3
Speicheldrüsen	129	2.4	104	7.3	1.5	0.7	0.7	0.5
Mundhöhle	771	14.3	222	15.7	4.8	7.2	1.0	2.6
Larynx	1408	26.1	187	13.2	8.8	10.5	1.2	1.1
Oropharynx	884	16.4	272	19.2	6.1	* 10.7	1.4	* 2.9
Nasopharynx	117	2.2	52	3.7	0.5		0.4	
Hypopharynx	953	17.7	145	10.2	4.1		1.4	
Nase und NNH	119	2.2	70	4.9	0.8	0.8	0.5	0.8
Äußeres Ohr	33	0.6	23	1.6	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
sonstiges	246	4.6	53	3.7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Summe</b>	<b>5387</b>	<b>100</b>	<b>1419</b>	<b>100</b>		<b>25.7**</b>		<b>8.1**</b>

\* für Pharynx allg. # je 100000

\*\* Schätzungen des RKI für 1998 entspricht 10310 jährlichen Neuerkrankungen bei Männern und 3403 bei Frauen in Deutschland

**Tabelle 1:** Anzahl der Sterbefälle und die Inzidenzraten der einzelnen Tumorentitäten vom Jahr 1998. (Lang et al)

Wegen des relativ zu den meisten anderen Krebserkrankungen niedrigen Erkrankungsalters ist bemerkenswert, dass bei den Männern von 40 bis 59 Jahren über 10% aller krebsbedingten Sterbefälle auf Tumore des Kopf-Hals-Bereiches zurückzuführen sind (32).

In der gleichen Arbeit von Lang et al. wird beschrieben, dass über den Dokumentationszeitraum ab 1978 im Tumorregister München 7633 Patienten erfasst worden sind. Bei der Häufigkeitsverteilung (Tabelle 2) der befallenen Primärtumorlokalisationen zeigt sich, dass das Larynxkarzinom mit 27% Anteil an allen HNO-Tumoren bei Männern und 11% bei Frauen den ersten Platz einnimmt (Lang et al). Der Altersmittelwert beträgt bei Diagnosestellung 58 Jahre bei Männern und 62 Jahre bei Frauen (32).

Lokalisation	Pat. n	Anteil männl. %	männlich		weiblich		Alter Männer Perzentile	
			n %	Alter Mittelwert	n %	Alter Mittelwert	10% Jahre	90% Jahre
Zunge	718	74	9	55	13	61	42	71
Lippe	192	83	3	63	2	68	48	79
Speicheldrüsen	335	54	2	59	12	64	35	79
Mundhöhle	1211	77	15	55	19	62	42	71
Larynx	1832	91	27	61	11	61	47	75
Oropharynx	1712	79	22	56	24	60	43	69
Nasopharynx	239	73	3	54	4	54	38	72
Hypopharynx	935	89	14	56	7	60	44	69
Nase und NNH	316	69	3	60	6	65	45	76
Äusseres Ohr	143	77	2	73	2	71	55	88
<b>Gesamt</b>	<b>7633</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>44</b>	<b>74</b>

**Tabelle 2:** Häufigkeit der befallenen Primärtumorlokalisationen sowie das geschlechtsspezifische Lebensalter bezogen auf die Lokalisation. (Lang et al)

Die Überlebensraten für HNO-Tumoren sind insgesamt schlecht. Man kann die Wahrscheinlichkeit bis zu einem bestimmten Zeitpunkt zu überleben mit Kaplan-Meier-Überlebenskurven beschreiben. In der Tabelle 3 sind die bekannten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für das relative und gesamte Überleben (overall survival) angegeben. Man sieht auch an dieser Tabelle, dass eine deutliche Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit durch eine frühe Diagnosestellung (T1-Stadium) gegeben ist (32).

Lokalisation	Überlebensraten													
	overall				Kofidenzintervall	relativ				für T1-Befund		USA		
	5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre		5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre			
	%	%	(±)	%	%	%	%	%	%	%				
Zunge	43	31	(± 4)	47	36	68	51	24						
Lippe	76	57	(± 9)	88	78	82	68							
Speicheldrüsen	56	43	(± 6)	63	55	84	71	69						
Mundhöhle	45	31	(± 3)	49	37	72	53	38						
Larynx	57	39	(± 3)	64	51	82	65							
Oropharynx	39	24	(± 3)	42	29	65	41							
Nasopharynx	48	36	(± 8)	51	42	60	60	47						
Hypopharynx	27	16	(± 3)	29	19	56	37	22						
Nase und NNH	45	27	(± 6)	52	35	93	74							
Äußeres Ohr	46	34	(± 9)	63	57	61	46							

\* Kofidenzintervall

**Tabelle 3** : Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für das relative und gesamte Überleben (overall survival). (Lang et al)

Bösartige Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches werden in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und histologischem Typ unterschiedlich eingeteilt und behandelt. Im Jahre 1944 wurde erstmals ein Klassifikationssystem zur Erfassung bösartiger Tumoren publiziert (16). Im Laufe der Jahre erfuhr dieses verschiedene Modifikationen, anhand dessen heute die Erfassung und Klassifizierung nahezu aller Tumore unterschiedlicher Organsysteme bezüglich der Ausdehnung des Primärtumors (T), des Fehlens oder Vorhandenseins von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und von Fernmetastasen (M) ermöglicht wird. Die Klassifikation der Tumoren erfolgt

nach dem TNM-System der UICC (TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 2004). Die folgende Einteilung zeigt die pathologische Klassifikation der Primärtumoren, der Lymphknoten- und der Fern-Metastasen im HNO-Bereich entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC (18,59).

### **T-Klassifikation (Primärtumor)**

- TX - Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 - Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis - Carcinoma in situ
- T1-4 - Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors

### **N-Klassifikation (Regionäre Lymphknotenmetastase)**

- NX - Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 - Keine Lymphknotenmetastasen
- N1 – Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung
- N2a – Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2b - Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N2c - Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
- N3 - Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

### **N-Klassifikation Nasopharynx:**

- NX - Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 - Keine regionäre Lymphknotenmetastasen
- N1 - Metastase(n) in unilateralen Lymphknoten über der Supraclaviculargrube, 6cm oder weniger in größter Ausdehnung.
- N2 - Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten über der Supraclaviculargrube, 6cm oder weniger in größter Ausdehnung.
- N3a - Metastase(n) größer 6cm oberhalb der Supraclaviculargrube.

- N3b - Metastase in der Supraclaviculargrube.

### **M-Klassifikation (Fernmetastase)**

- MX - Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0 - Keine Fernmetastasen
- M1 - Fernmetastase(n)

### **Histopathologisches Grading**

Das Grading eines Tumors beinhaltet die Einstufung des Malignitätsgrades aufgrund histologischer und zytologischer Kriterien. Die wichtigsten Kriterien zur Bestimmung des Malignitätsgrades sind

- Kernatypien (Hyperchromasie, Kernpolymorphie, Anisonukleose)
- Mitosen (Zahl der Atypien)
- Differenzierungsgrad (d.h. Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe)

Das Tumorgrading wird bei der Einteilung der UICC mit den Buchstaben G1 – G3 abgekürzt (8,18,59,). Das G steht für *Grading* (Tumorgraduierung); die Zahlen stehen für den Differenzierungsgrad. G1 ist ein hochdifferenziertes, G2 ein mittelmäßig differenziertes, G3 ein gering differenziertes Karzinom.

Diese G-Kategorien werden bei Tumoren aller Kopf-Hals-Regionen außer der Schilddrüse angewandt und erlauben eine Aussage über den Malignitätsgrad des Tumors.

### **3. Diagnostik von Tumoren**

Bei der Diagnostik von malignen Tumoren im HNO-Bereich werden neben der klinischen Untersuchung mittels Inspektion und Palpation vor allem bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie und Kernspintomographie eingesetzt. Mit diesen Verfahren ist aber eine sichere Beurteilung der Dignität nicht möglich. Erst durch eine gezielte Biopsie und histologische Untersuchung des verdächtigen Gebietes kann eine benigne von einer malignen Veränderung unterschieden werden (49).

Am Anfang jeder Diagnostik steht die sorgfältige Anamnese. Hieran schließt sich eine komplette HNO-ärztliche Untersuchung inklusive Nasenendoskopie und Laryngoskopie an. Zur Evaluierung des Halslymphknotenstatus wird zunächst die B-Mode Sonographie der Halsweichteile durchgeführt. Im Falle eines Karzinomverdacht erfolgt die detaillierte Untersuchung der oberen Luft- und Speisewege in Intubationsnarkose. Hierbei werden zum einen Proben aus dem Tumor entnommen, zum anderen kann das Vorliegen eines Zweitkarzinoms, dass in ca. 10% der Fälle metachron manifest wird, ausgeschlossen werden (28,58). Die histologische Aufarbeitung der entnommenen Proben ist derzeit die einzige zuverlässige Methode zur Sicherung der Diagnose. Es wäre ein großer Fortschritt, wenn man nicht-invasive Maßnahmen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zur Diagnosesicherung etablieren könnte. Die nicht-invasiven Maßnahmen würden den Patienten weniger belasten, wären schmerzfrei durchführbar und würden stationäre Aufenthalte vermeiden.

Im folgenden Abschnitt soll auf die in der Diagnostik von Kopf-Hals-Karzinomen üblicherweise eingesetzten bildgebenden Verfahren näher eingegangen werden.

#### **3.1 Morphologische Bildgebung (Anatomische Darstellung)**

##### **3.1.1 Ultraschalldiagnostik**

Die Bildgebung beim Ultraschall beruht auf dem Impuls-Echo-Prinzip. Dieses besagt, dass Schallwellen an Grenzflächen ganz oder teilweise reflektiert werden. Aus Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen und aus der Dauer bis zum Empfang des von der Grenzfläche reflektierten Echos kann die Entfernung der reflektierenden O-

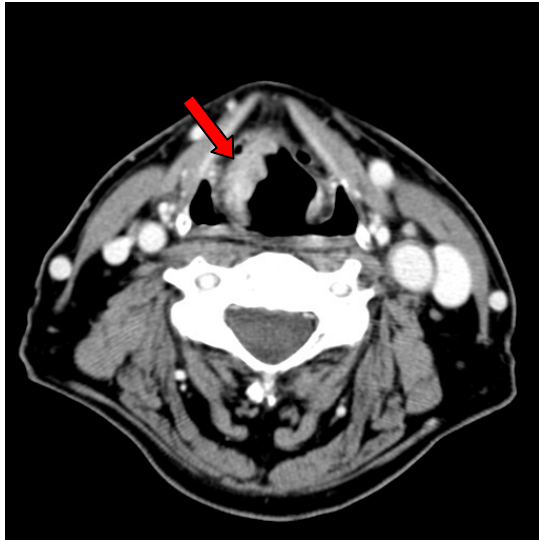
berfläche von der Schallquelle berechnet werden. Bei der B-Mode-Sonographie (B=brightness=Helligkeit) werden die Amplituden des Ultraschallechos als Helligkeit eines Bildpunktes kodiert. Es entsteht ein zweidimensionales Schnittbild des geschallten Gewebes (37). Ein wichtiges Einsatzgebiet der B-Mode-Sonographie ist die Beurteilung des Halslymphknotenstatus bei Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches. Der Wert der Sonographie bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen ist in der Literatur unbestritten. Die B-Mode-Sonographie erreicht bei der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 78-93% und eine Spezifität von 61-91% (15,34,37).

### **3.1.2 Computertomographie und Kernspintomographie**

Die Computertomographie (CT) ist ein rechnergestütztes, röntgendiagnostisches Verfahren. Grundprinzip ist die Rotation einer Röntgenröhre um einen auf einem Untersuchungstisch liegenden Patienten, und die Messung der Strahlenschwächung pro Volumenelement über Detektoren, die sich hinter der Röhre und dem Patienten befinden. Die so über die Detektoren aus einer Vielzahl von Winkeln in transversaler Schichtführung gemessenen Strahlenschwächungswerte werden an einen Computer übermittelt und in einem komplizierten, mathematischen Rekonstruktionsverfahren in Schnittbilder übersetzt. Diese rekonstruierten Bilder beruhen auf einer Umsetzung der digital gemessenen Strahlenschwächung in Grauwerte, wobei der Dichtewert von Wasser mit Null, der von Luft mit  $-1000$  und der von Knochen mit bis zu  $+3000$  Hounsfield definiert ist (53). Der Stellenwert der Computertomographie in der Tumordiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren ist unbestritten. Sie ist zur Bestimmung der Tumorausdehnung gut geeignet und zeigt vorhandene Knochendestruktionen besser als andere Verfahren. Benigne und maligne Tumoren können jedoch auch mit der Computertomographie nicht sicher unterschieden werden. Bei benignen Geschwülsten beobachtet man oftmals glatte, gut abgrenzbare Wandkonturen mit verdrängendem Wachstum, während bei malignen Prozessen Destruktion, Infiltration, regellose Begrenzung und deutliche Kontrastmittelanreicherung im Vordergrund stehen (44,50). Die anatomischen Strukturen lassen sich in den CT-Bildern äußerst gut dar-



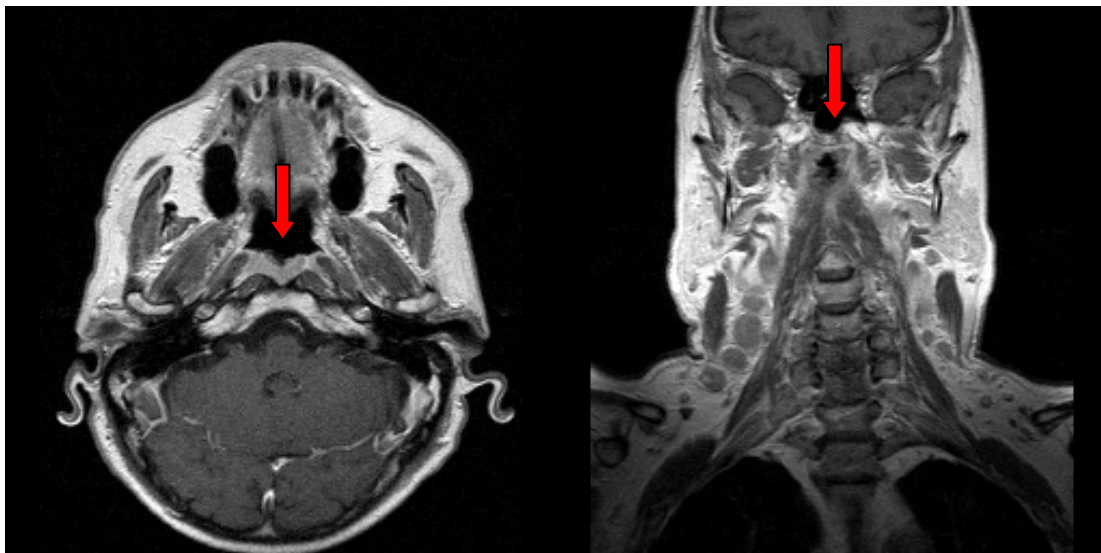
stellen. Über die biologische Aktivität des Gewebes hingegen können keine hinreichenden Aussagen gemacht werden.



**Abbildung 1:** CT-Bild von einem Larynxkarzinom rechts

Ein weiteres bildgebendes Verfahren in der HNO mit hohem Stellenwert ist die Kernspintomographie (MRT). Im Gegensatz zur Computertomographie wird hierbei keine ionisierende Strahlung verwendet, sondern die Energie gemessen, die unter Einfluss eines von außen angelegten starken Magnetfelds bei Relaxation des durch einen kurzen Hochfrequenzimpuls angeregten Kernspins aus dem Körper in Form von elektromagnetischen Wellen austritt. Durch Überlagerung eines homogenen magnetischen Hauptfeldes mit einem Gradientenfeld werden Messungen ermöglicht, bei denen aus den von der Feldstärke abhängigen Resonanzsignalen zusätzlich auf deren Entstehungsort geschlossen werden kann. Die Signale einer aus verschiedenen Aufnahmepositionen abgetasteten transversalen Körperschicht lassen sich so mit Hilfe eines Rechners zu zwei- oder dreidimensionalen Bild zusammensetzen. Mit dieser Methode ist eine sehr hohe Auflösung und Darstellung kleiner anatomischer Strukturen möglich. So erscheinen Flüssigkeiten und pathologische Strukturen im T1-gewichteten Bild signalarm, im T2-gewichteten Bild dagegen signalreich. Die besondere Bedeutung dieses Verfahrens liegt u.a. darin, dass damit unterschiedliche Gewebe dargestellt werden können, die sich nicht in Ihrer Dichte bzw. Absorptions-

eigenschaften gegenüber ionisierender Strahlung, sondern in ihrer Protonendichte und deren chemischer Bindung unterscheiden. Wegen des höheren Weichteilkontrastes können bei einem Malignom das Überschreiten der Mittellinie, das Übergreifen auf den Mundboden oder das Ausmaß des Einbruchs in die Weichteile mit der Kernspintomographie oft besser als mit anderen Methoden erkannt werden. Im Gegensatz zu computertomographischen Bildern entstehen keine Artefakte durch metallische Fremdkörper und die Untersuchung ist nicht mit einer Belastung durch Röntgenstrahlen verbunden (7,14). Der Nachteil dieses Verfahren liegt, genau wie bei der Computertomographie, im Unvermögen biologische Aktivitäten darstellen zu können und so Rückschlüsse auf die Dignität zu erlauben.



**Abbildung 2:** MRT-Bilder eines Nasenrachenkarzinoms

### **3.2 Funktionelle Bildgebung (Darstellung des Stoffwechsels)**

#### **3.2.1 Positronenemissionstomographie (PET)**

Als Vorteil der Computer- und Magnetresonanztomographie wurden ihre hohe anatomische Auflösung und detailgerechte Darstellung der Morphologie hervorgehoben. Es wurde immer wieder betont, dass diese beiden Verfahren keine Aussage über die biologische Aktivität eines Gewebes machen können. Biologische Aktivität kann hin-

gegen von der Positronen-Emissions-Tomographie, abgekürzt PET, abgebildet werden. Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren mit dem die Stoffwechselfvorgänge im Körper untersucht und nach entsprechender Bildverarbeitung auf dem Bildschirm dargestellt werden können. Hierbei wird die nach Injektion einer geringen Menge radioaktiv markierter Substanz aus dem Körper austretende Gammastrahlung mit ringförmig angeordneten Detektoren gemessen. Damit können Verteilung und der Stoffwechsel von radioaktiv markierten Tracern im Patienten abgebildet werden. In der Positronen-Emissions-Tomographie werden die Tracer mit Positronenstrahlern markiert, während in der traditionellen Nuklearmedizin dafür Nuklide verwendet werden, die bei ihrem Zerfall Gammastrahlung aussenden. Die PET funktioniert nach folgendem Prinzip: Zerfallen die mit dem Tracer dem Patienten applizierten Positronenstrahler, so wird neben einem Neutrino ein Positron an das umliegende Gewebe abgegeben. Das Positron ist positiv geladen und besitzt als Antiteilchen des Elektrons die gleiche Masse wie das negativ geladene Elektron. In dem umgebenden Gewebe wird es nun so weit abgebremst (ca. 2-10 mm), bis es zur Ruhe gekommen ist. Zu diesem Zeitpunkt reagiert es mit einem Elektron und die beiden bilden ein Positronium. Das Positronium hat eine sehr kurze Lebensdauer und wird in Bruchteilen einer Sekunde in zwei Gammaquanten mit einer Energie von jeweils 511 keV umgewandelt. Diese Quanten fliegen in genau entgegengesetzte Richtungen und werden von Detektoren erfasst. Der Ort der Annihilation liegt dann auf der Verbindungslinie zwischen den Detektoren. Die Auflösung wird im wesentlichen von der Größe der Detektoren bestimmt (30,43).

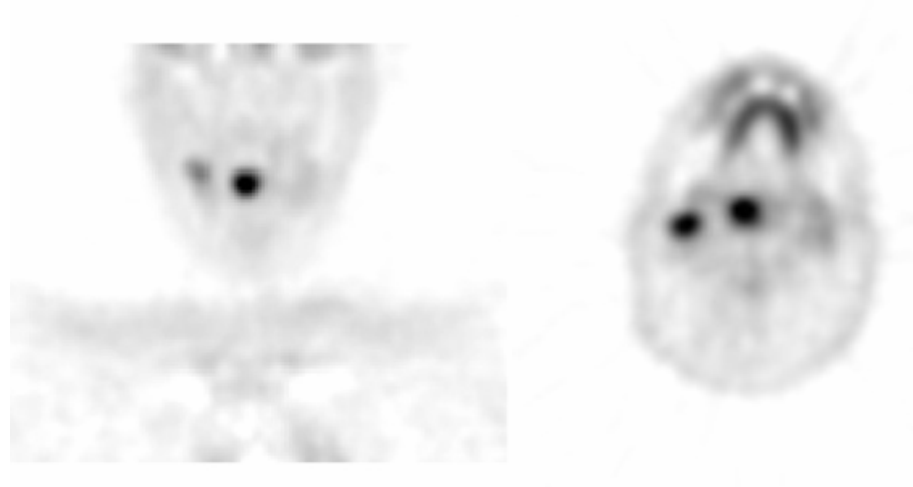
Kompaktzyklotrone liefern die benötigten Positronenstrahler. Das in der Tumordiagnostik genutzte  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ ) kann durch seine relativ lange Halbwertszeit von 110 min auch von einem entfernten Erzeugungsort zum Tomographen transportiert werden (43).

Die PET als nicht-invasive Untersuchungsmethode nutzt als Tracer 2-[F-18]-Fluor-2-desoxy-D-Glukose. Hintergrund ist ein erhöhter Glukosemetabolismus in Tumorzellen (41,48). Schon im Jahre 1923 fand Warburg heraus, dass Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen eine höhere Glykolyserate haben und sah bereits den Nutzen von biochemischen bildgebenden Verfahren in der Krebsdiagnostik (26).

Desoxyglukose ist ein Glukoseanalogon, welche nach intravenöser Injektion genau wie Glukose durch die gleichen Membranproteine in die Zellen transportiert wird. Dort wird sie durch das Enzym Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. Durch diesen Vorgang entsteht ein Metabolit, welcher in den folgenden Stoffwechselfvorgängen nicht mehr verwendet werden kann und somit in der Zelle angereichert wird. FDG wird also in Relation zur Glykolyserate in normalem und neoplastischem Gewebe aufgenommen und gespeichert (48).

Dies stellt die Grundlage zur Unterscheidung zwischen benignem und malignem Gewebe dar, da eine unkontrollierte zelluläre Proliferation im Sinne eines Malignoms mit daraus folgender erhöhter metabolischer Aktivität von Glukose und Aminosäuren zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme führt. Eine deutliche FDG-Anreicherung spricht somit für ein Malignom. Da Veränderungen in der Tumorpathologie vor dem Sichtbarwerden von anatomischen Veränderungen erscheinen, besteht hierdurch die Möglichkeit, schon sehr früh pathologische Prozesse aufzudecken (25).

Die FDG-PET hat sich in den letzten Jahren, wie eine Vielzahl von Studien belegt, zu einer etablierten Methode im präoperativen Staging maligner Kopf-Hals-Tumoren, in der Rezidivdiagnostik, in der Primärtumorsuche bei bekannten cervikalen Lymphknotenfiliae und in der Therapiekontrolle nach perkutaner Radiatio bzw. Chemotherapie entwickelt (3,10,17,20,24,26,29,36,39,54). Ihr großer Nachteil liegt darin, dass sie keine detaillierten Abbildungen von anatomischen Strukturen wiedergeben kann.



**Abbildung 3:** PET-Bild eines Mundbodenkarzinoms mit ipsilateraler Lymphknotenmetastase

#### 4. Ziele

Bis heute fehlen nicht-invasive Verfahren, welche eine sensitive und zugleich spezifische Diagnose von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region erlauben würden. Damit bleibt die Standarddiagnostik weiterhin das invasive Verfahren der Histologiegewinnung, oftmals in Verbindung mit einer hierfür notwendigen Vollnarkose, was einerseits eine Belastung für den Patienten darstellt, andererseits auch nicht unbedingt submukös wachsende Malignome erkennen lässt. Die radiologische Bildgebung mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie gibt zwar aufgrund der Schnittbildtechnik einen Tiefeneinblick in die Gewebestrukturen, kann aber bei einer verdächtigen Raumforderung nicht sicher zwischen malignen und benignen Veränderungen differenzieren, so dass als Konsequenz nur die Erzwingung einer Histologie bzw. bei Rezidivverdacht die Wiederholung der Bildgebung nach einigen Wochen und der Vergleich mit den Voraufnahmen bleibt, um so eine Tumorprogression zu verifizieren. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit neuer diagnostischer Verfahren, die zwischen maligner und benigner Veränderung unterscheiden können, und somit eine Aussage über die Dignität des Gewebes erlauben. Neben der Dignität ist die Früherkennung von malignen Veränderungen für eine effektivere Therapie und damit für eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit entscheidend.

In dieser vorliegenden Arbeit wird die Positronenemissionstomographie als Verfahren zur Früherkennung und zur Dignitätsbestimmung herangezogen.

Die Positronenemissionstomographie zählt zu den nicht-invasiven Methoden, die aufgrund der unterschiedlichen Aufnahme von radioaktiv-markierter Glucose in Normalgewebe bzw. im Tumor eine Differenzierung zwischen maligne und benigne erlaubt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Zuverlässigkeit, die Wertigkeit und die klinische Relevanz von der Positronenemissionstomographie, die u.a. in der Früherkennung von Malignomen eingesetzt wird. Hierbei geht es um die Aussagefähigkeit und Nutzbarkeit der Positronenemissionstomographie bei HNO-Malignomen. Ihre Vorteile und Nachteile im Vergleich zu den morphologischen Bildgebungen (Computer- und Magnetresonanztomographie) werden herausgearbeitet.

In dieser Studie wurde des weiteren der Zusammenhang zwischen der Tumorgroße (T-Klassifikation) und des Histologiegrades (G-Klassifikation) mit dem SUV-Wert (Standard Uptake Value) korreliert. Das SUV ist hierbei eine dimensionslose Größe, die den relativen Zerfall des Radiopharmakons in einer bestimmten Region (ROI) beschreibt (23). Je höher der radioaktive Zerfall in einer Region ist, desto höher ist der SUV-Wert.

Die Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie bei der Primarius-Diagnostik im Vergleich zu den klassischen bildgebenden Verfahren bei verschiedenen HNO-Tumoren?
2. Wie ist die Wertigkeit der Positronenemissionstomographie im Vergleich zu den klassischen bildgebenden Verfahren beim lokalen und präoperativen Lymphknotenstaging von verschiedenen HNO-Tumoren?
3. Wo liegt die klinische Relevanz dieser bildgebenden diagnostischen Verfahren?
4. Ist es möglich, mit einem einzelnen oder durch Kombination von mehreren diagnostischen Verfahren die Dignität von raumfordernden Prozessen im Kopf-Hals-Bereich mit einer klinisch relevanten Sicherheit vorauszusagen?

## 5. Material und Methoden

### 5.1 Patientenkollektiv

In einer prospektiven Studie von Januar 1998 bis September 1999 wurden 115 Patienten (männlich: 102, weiblich: 13; Alter: 31-87 Jahre; Durchschnittsalter:  $58 \pm 10$  Jahre), mit Verdacht auf eine Raumforderung im Kopf-Hals-Bereich am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München mittels FDG-Positronenemissionstomographie und vergleichend hierzu mittels Kernspin- bzw. Computertomographie untersucht und die Ergebnisse mit den Resultaten der Histopathologie korreliert. Bei 72 Patienten mit Verdacht auf ein Malignom der Kopf-Hals-Region erfolgten die bildgebenden Verfahren zur Primärtumordiagnostik und bei 37 Patienten zur Rezidivdiagnostik bei vorausgegangener Therapie (Operation / Radio-/Chemotherapie) eines histologisch gesicherten Kopf-Hals-Malignoms. Sechs Patienten mit histopathologisch gesicherten cervikalen Lymphknotenmetastasen und ohne Hinweis auf einen Primärtumor in der herkömmlichen Diagnostik (Panendoskopie, Sonographie) unterzogen sich einer Bildgebung zur Primärtumorsuche. Zusätzlich erfolgte bei 75 von 115 Patienten die operative Ausräumung und die histopathologische Aufarbeitung der cervikalen Lymphknoten. Die Ergebnisse wurden mit den Resultaten der Positronenemissionsgraphie bzw. den Ergebnissen der Kernspin- oder Computertomographie korreliert. (Tabelle 1)

Vor der Operation wurden alle Patienten HNO-ärztlich untersucht und endoskopiert. Die Patienten erhielten präoperativ eine Kernspin- oder Computertomographie und in jedem Fall eine Positronenemissionstomographie. Der operative Eingriff umfasste entweder die Tumorsektion mit eventuell zusätzlicher Halslymphknotenausräumung (Neck dissection) oder eine Panendoskopie zur Histologiegewinnung aus den verdächtigen Regionen. 75 Patienten wurden einer operativen Tumorsektion unterzogen. 66 von 115 Patienten erhielten im Rahmen der operativen Tumorentfernung auch eine einseitige oder beidseitige Halslymphknotenentfernung; bei 9 Patienten wurde nur eine Lymphknotenbiopsie zur Histologiegewinnung durchgeführt. Die restlichen 40 Patienten erhielten eine Panendoskopie in Intubationsnarkose zur Histolo-

giegewinnung aus den verdächtigen Bezirken. Die Operationspräparate wurden vom pathologischen Institut der LMU ausgewertet. Diese histologischen Ergebnisse wurden mit der Bildgebung bei Primärtumordiagnostik, Rezidivdiagnostik und dem Lymphknotenstatus des Halses verglichen und ausgewertet.

NR.	Alter	G.	Art	Histologie		PET		MRT		CT	
				PT	LK	PT	LK	PT	LK	PT	LK
1	70	m	CUP	neg	beidseits	neg	pos	pos	pos		
2	48	m	CUP	neg	rechts	pos	pos			neg	pos
3	64	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
4	59	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg			pos	neg
5	64	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg	neg	neg	neg	neg
6	66	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
7	75	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos			neg	pos
8	48	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos			neg	pos
9	55	m	Rezidivtumor	neg	links	neg	pos			pos	neg
10	68	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			pos	neg
11	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			pos	neg
12	53	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos	pos	pos	pos	pos
13	64	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	pos		
14	63	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	pos		
15	61	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
16	49	w	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
17	72	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
18	74	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			pos	neg
19	48	w	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			pos	neg
20	67	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			neg	neg
21	49	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos			neg	pos
22	57	m	Rezidivtumor	neg	links	neg	pos	neg	pos		
23	62	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	neg	neg	neg	neg
24	50	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	neg	neg		
25	55	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	neg		
26	57	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	pos	pos	pos		
27	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	pos
28	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg	neg	neg		
29	50	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg	neg	neg		
30	54	w	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	pos		
31	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	neg		
32	54	m	CUP	Nasopharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos		
33	49	m	CUP	Oropharynx	links	pos	pos	pos	pos	pos	pos
34	53	m	CUP	Oropharynx	rechts	pos	neg			neg	pos
35	47	m	CUP	Oropharynx	links	neg	pos	neg	pos		
36	58	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
37	46	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos	pos	pos	pos	pos
38	71	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	neg	pos	neg	pos		
39	67	m	Primärtumor	Hypopharynx	neg.	pos	neg	pos	neg		
40	57	m	Primärtumor	Hypopharynx	neg.	pos	neg			pos	pos
41	54	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
42	39	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
43	59	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
44	52	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
45	70	m	Primärtumor	Hypopharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos	pos	pos
46	47	m	Primärtumor	Hypopharynx	neg.	pos	neg	pos	neg	pos	neg
47	52	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
48	66	m	Primärtumor	Hypopharynx	beidseits	pos	neg	pos	pos		
49	66	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
50	58	w	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos	pos	pos	pos	pos
51	74	m	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	neg			pos	neg
52	62	m	Primärtumor	Larynx	beidseits	neg	neg			pos	neg
53	49	m	Primärtumor	Larynx	neg.	neg	neg			neg	neg
54	61	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos	pos	pos		
55	64	m	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	neg	pos	neg		
56	47	m	Primärtumor	Larynx	beidseits	pos	neg			pos	neg
57	51	m	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	neg			pos	neg
58	65	m	Primärtumor	Larynx	rechts	pos	neg			pos	neg
59	50	w	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	pos			pos	pos
60	86	m	Primärtumor	Larynx	beidseits	pos	pos			pos	pos
61	52	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos			pos	pos



62	79	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos			pos	pos
63	44	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos	pos	pos	pos	pos
64	59	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg	pos	neg		
65	65	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg	neg	neg		
66	40	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg			pos	neg
67	70	w	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg			neg	neg
68	66	w	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	pos	neg		
69	60	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	pos	pos	pos	neg
70	60	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	pos	pos	pos		
71	71	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	links	pos	pos	pos	pos		
72	34	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	pos			pos	pos
73	57	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg			neg	pos
74	63	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg			neg	pos
75	62	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	rechts	pos	neg	pos	pos		
76	53	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	links	pos	pos	pos	pos		
77	67	m	Primärtumor	NNH	neg.	neg	neg			pos	pos
78	87	m	Primärtumor	NNH	neg.	pos	neg	pos	neg		
79	31	w	Primärtumor	Oropharynx	neg.	neg	neg	pos	neg		
80	50	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	neg	neg			neg	pos
81	62	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	neg	neg	neg	neg
82	62	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			pos	neg
83	74	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	pos	neg		
84	66	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos	pos	pos
85	53	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos		
86	58	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	neg	pos	neg		
87	51	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	pos			pos	pos
88	77	w	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
89	64	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	neg	pos	neg		
90	72	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	neg			pos	neg
91	48	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	neg	pos	pos		
92	48	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
93	48	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	pos	pos		
94	51	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	neg	pos	neg		
95	66	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	pos			pos	pos
96	46	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	neg		
97	66	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos			pos	neg
98	41	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	pos	pos	pos		
99	68	w	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
100	51	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	pos	pos	pos		
101	71	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	pos	pos		
102	67	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos		
103	67	w	Primärtumor	Speicheldrüsen	neg.	pos	neg			pos	neg
104	63	m	Rezidivtumor	Hypopharynx	neg.	pos	pos			pos	neg
105	45	m	Rezidivtumor	Hypopharynx	X	pos	X			neg	X
106	60	m	Rezidivtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos			pos	pos
107	52	m	Rezidivtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	neg	pos		
108	62	m	Rezidivtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	pos	neg		
109	54	w	Rezidivtumor	Nasopharynx	neg.	neg	neg	pos	neg		
110	47	m	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			pos	neg
111	51	w	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	neg	neg			neg	neg
112	58	m	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			pos	neg
113	60	m	Rezidivtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos			pos	pos
114	44	m	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			neg	neg
115	69	m	Rezidivtumor	Schilddrüse	neg.	pos	neg			pos	neg

Tabelle 4: Patientenkollektiv

Legende: G.= Geschlecht, m= männlich, w= weiblich; CUP= Pat. mit unbekanntem Primärtumor, Primärtumor= Pat. mit Verdacht auf Ersttumor im HNO-Gebiet, Rezidivtumor= Pat. mit früher histologisch gesicherten Malignomen im HNO-Gebiet, PT= Primärtumorlokalisation, LK= Lymphknotenstatus, neg.= negativ, d.h. kein Tumor nachweisbar, pos.= positiv, d.h. Tumor nachweisbar, PET= Positronenemissionstomographie, MRT= Magnetresonanztomographie, CT= Computertomographie

## 5.2 FDG-PET Technik

Die Positronenemissionstomographie erfolgte an einem ECAT EXACT HR+ Scanner der Fa. Siemens (Siemens, Deutschland, Abbildung 4). Alle Patienten wurden nach einer Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden untersucht. Der Blutglukosespiegel wurde jeweils vor Injektion des Radio-pharmazeutikums kontrolliert, wobei Patienten mit einem Zuckerspiegel > 150mg/dl nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Um einen erhöhten FDG-Uptake in der Sprechmuskulatur zu vermeiden, wurden die Patienten angehalten, 15 min vor bis 15 Minuten nach Injektion zu schweigen. Mit Ausnahme der Patienten zur Primärtumorsuche bei CUP erhielten alle Patienten Teilkörperaufnahmen von der Schädelbasis bis zu der oberen Thoraxapertur. Die Emissionsdaten wurden im 3 D-Modus akquiriert und die Aufnahmen jeweils 45 min nach i.v. Injektion von 200 MBq F-18-FDG (Fluor-Desoxy-Glucose)(Rechts der Isar, TU-München, Deutschland) gestartet. Anschließend erfolgte eine Transmissionsmessung. Die schwächungskorrigierten Daten wurden mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruiert. Die Auswertung der Befunde erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher visuell sowie quantitativ durch Ermittlung der regionalen FDG-Aufnahme. Diese wurde anhand der maximalen Werte für den SUV (Standard Uptake Value) visuell suspekter Befunde mittels ROI-Technik (region of interest) ermittelt. SUV steht für „Standardized Uptake Value“. Es ist ein Wert, der bei der PET ermittelt wird als Maß für die quantitative FDG-Aufnahme bestimmter Regionen und beschreibt das Verhältnis von Gewebeaktivität zu injizierter Menge Radiopharmakons. Je höher die radioaktive Aktivität eines Bezirkes, desto höher liegt auch der SUV-Wert dieses Bezirkes. Mit Hilfe dieses Wertes kann der PET-Untersucher einen malignen Prozess quantifizieren. Maligne Gewebe weisen aufgrund ihrer höheren Stoffwechselaktivität auch eine höhere Konzentration vom injizierten Radiopharmakon auf. Das SUV ist eine dimensionslose Größe, die den relativen Zerfall des Radiopharmakons in einer bestimmten Region (ROI) beschreibt (23).

Dabei berechnete sich der SUV-Wert folgendermaßen:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Konzentration der Gewebeaktivität}}{\text{Injizierte Menge/Körpergewicht}}$$

Patienten mit unbekanntem Primarius bei gesicherter cervikaler Lymphknotenmetastasierung erhielten Ganzkörperemissionsaufnahmen von der Schädelbasis bis zu den proximalen Oberschenkeln, eine zusätzliche Transmissionsmessung wurde damals aufgrund der langen Liegezeit für den Patienten nicht durchgeführt. In diesen Fällen erfolgte die Bildinterpretation visuell.



**Abbildung 4:** Positronenemissionstomograph

### **5.3 Computertomographie/ Magnetresonanztomographie**

Die konventionelle Bildgebung erfolgte innerhalb eines Zeitraumes von 4 Wochen vor bis 2 Wochen nach der FDG-PET. Da sowohl MRT- als auch CT-Untersuchungen zum Teil innerhalb eines Zeitraumes von 2 Wochen vor stationärer Aufnahme der Patienten von niedergelassenen Kollegen durchgeführt wurden, liegt hier bezüglich der Gerätetypen kein einheitliches Bildmaterial vor. Alle Patienten erhielten Scans von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur. Sämtliche CT-Scans wurden mit einer Schichtdicke von 4 bis max. 8 mm nach i.v.-Gabe von 100 ml nicht-ionischem Kontrastmittel akquiriert.

Im Rahmen der MRT-Untersuchungen wurden T1-gewichtete Sequenzen vor und nach i.v.-Injektion von Gadolinium sowie T2-gewichtete Sequenzen angefertigt. Die Schichtdicke betrug 6 mm. Sämtliche CT- und MRT-Aufnahmen wurden von einem in der Kopf-Hals-Tumor-Diagnostik erfahrenen Radiologen ohne Kenntnis des PET-Befundes beurteilt. Abbildung 5 zeigt links einen Computertomographen und rechts einen Magnetresonanztomographen.



**Abbildung 5:** Computertomograph (links), Magnetresonanztomograph (rechts)

#### 5.4 Berechnungen und statistische Analysen

Sowohl die Ergebnisse der PET-Untersuchungen als auch die Resultate der Computer- bzw. Magnetresonanztomographie wurden von zwei mit dieser Methode vertrauten Spezialisten unabhängig voneinander ausgewertet. Die Untersucher mussten sich hinsichtlich der Dignität eines Befundes nach folgenden Vorgaben eindeutig festlegen.

Primär- bzw. Rezidivtumor: ja (Lokalisation)/nein

Cervikale Lymphknotenmetastasen: ja/nein

Primarius bei CUP-Syndrom: ja (Lokalisation)/nein

Abbildung 6a zeigt den Auswertungsbogen für die Nuklearmedizin und 6b für die Radiologie.

## HNO-Tumoren/PET

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

Verdachtsdiagnose: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Primärtumor

**Ja**

**Nein**

Liegt in diesem Fall  
Ein Karzinom vor ?

Wenn ja,  
Lokalisation ?

\_\_\_\_\_

SUV-Werte:

max. \_\_\_\_\_

mittl. \_\_\_\_\_

### Lymphknotenstatus

**Ja**

**Nein**

Liegt in diesem Fall  
Ein Karzinom vor ?

Wenn ja,  
Lokalisation ?

**Links**

**Rechts**

**Beidseits**

SUV-Werte:

max. \_\_\_\_\_

mittl. \_\_\_\_\_

**Abbildung 6a:** Auswertungsbogen für die Nuklearmedizin

## HNO-Tumoren/Radiologie

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

Verdachtsdiagnose: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Primärtumor

**Ja**

**Nein**

Liegt in diesem Fall  
Ein Karzinom vor ?

Wenn ja,  
Lokalisation ?

\_\_\_\_\_

### Lymphknotenstatus

**Ja**

**Nein**

Liegt in diesem Fall  
Ein Karzinom vor ?

Wenn ja,  
Lokalisation ?

**Links**

**Rechts**

**Beidseits**

**Abbildung 6b:** Auswertungsbogen für die Radiologie

Die Untersucher hatten neben Ihrer Erfahrung bestimmte Kriterien zur Dignitätsbestimmung. Kriterien, die eher für Benignität sprachen, lauteten:

#### CT/MRT

- die Größe des Lymphknotens beträgt  $< 12$  mm
- der Tumor hat eine glatte, reguläre, scharfe Begrenzung
- verdrängendes Wachstum ohne Destruktion
- geringe Kontrastmittelaufnahme

#### PET

- nicht oder nur gering erhöhter Glukose-Metabolismus

Kriterien, die eher für Malignität sprachen:

#### CT/MRT

- die Größe des Lymphknotens beträgt  $> 12$  mm
- der Tumor weist eine zentrale Nekrose auf
- der Tumor weist Formanomalien auf
- infiltrierendes Wachstum mit Destruktion
- verstärktes Kontrastmittel-Enhancement

#### PET

- signifikant erhöhter Glukose-Metabolismus

Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt: Patienten zur Primärtumordiagnostik, Patienten zur Rezidivtumordiagnostik und Patienten mit CUP-Syndromen. Alle Patienten in der Studie hatten aufgrund einer klinischen Auffälligkeit oder aufgrund eines bildgebenden Verfahrens einen Verdacht auf einen Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Patienten, die sich erstmalig mit einem Malignom im Kopf-Hals-Bereich vorstellten, wurden zur Primärtumordiagnostik eingeordnet. Die Patienten, bei denen früher ein Malignom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert worden war, kamen in die Gruppe der Rezidivtumordiagnostik. Patienten, die ein histologisch nachgewiesenes Karzinom im Bereich der Halslymphknoten ohne klinisch-endoskopischen Nachweis eines

Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich aufwiesen, wurden in die Gruppe der CUP-Syndrome eingeteilt.

Der Lymphknotenstatus wurde sowohl für jede Gruppe separat als auch insgesamt bei allen Gruppen ausgewertet.

Die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen wurden mit den histopathologischen Befunden korreliert, und die Spezifitäten, Sensitivitäten, positive und negative Korrektheiten der verschiedenen Verfahren für jede Patientengruppe separat berechnet und ausgewertet.

Mit dem McNemar-Test wurde überprüft, ob zwischen der funktionellen und morphologischen Bildgebung signifikante Unterschiede hinsichtlich der für die einzelnen Fragestellungen ermittelten diagnostischen Trefferraten bestehen. Werte für  $p < 0,05$  wurden als signifikant erachtet.

Sensitivität, Spezifität, positive und negative Korrektheit wurden nach folgenden Formeln berechnet:

P E T - C T - M R T	HISTOLOGIE		
		Bösartig	Gutartig
Bösartig	a	b	a+b
Gutartig	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	n

Sensitivität (%):

**a/a+c;**

Verhältnis der Personen mit positivem Testergebnis zu den tatsächlich Kranken

Spezifität (%):

**d/b+d;**

Anteil der erkannten „Nichtkranken“ an allen tatsächlich Gesunden

Positive Korrektheit (%):

**a/a+b**

Anteil der richtig erkannten „Kranken“ an allen positiv Diagnostizierten



Negative Korrektheit (%): **d/c+d**

Anteil der zu recht gesund Erkannten an allen als gesund  
Diagnostizierten

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Allgemeine Patientendaten

An der Ludwig-Maximilian-Universität München wurden 115 Patienten im Zeitraum zwischen Januar 1998 und September 1999 untersucht, die aufgrund klinischer oder bildgebender Verfahren eine Tumorerkrankung aufwiesen.

Insgesamt wiesen 84 der 115 untersuchten Patienten maligne Veränderungen im Bereich des vermuteten Primär- bzw. Rezidivtumors auf. Die häufigste Tumorlokalisation befand sich im Oropharynx. Die restlichen Tumorlokalisationen sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Oropharynx	32	38,1%
Hypopharynx	18	21,4%
Mundhöhle / Lippen	15	17,8%
Larynx	13	15,5%
Nasopharynx	2	2,4%
NNH	2	2,4%
Speicheldrüsen	1	1,2%
Schilddrüse	1	1,2%

**Tabelle 5:** Tumorlokalisationen

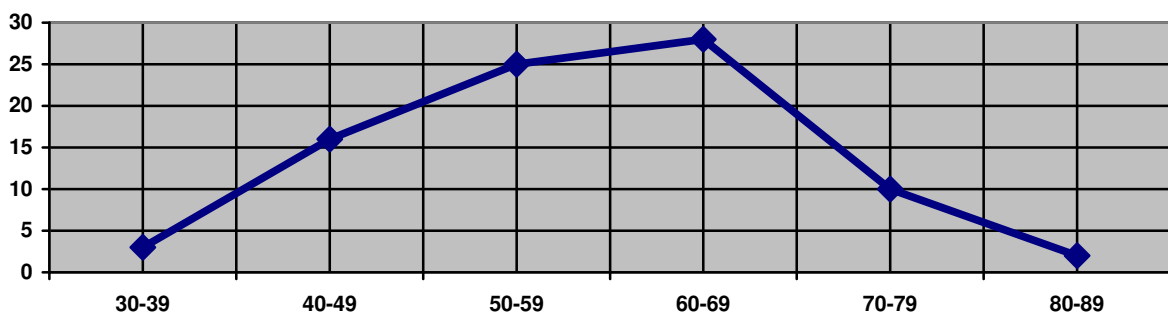
Insgesamt wurden 102 Männer und 13 Frauen untersucht. Bei den malignen Veränderungen beträgt die Geschlechtsverteilung 74 Männer zu 10 Frauen, bei den benignen Veränderungen 28 Männer zu 3 Frauen. Damit betrug der Anteil der Frauen am Gesamtkollektiv der malignen Veränderungen 11,9%.

Das Alter der untersuchten Patienten variierte zwischen 31 und 87 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Tabelle 6 wiedergegeben.

Altersgruppe	Primärt.	Rezidivt.	CUP	Benigne	Männer	Frauen
30-39	3	0	0	0	2	1
40-49	11	3	2	5	19	2
50-59	19	4	2	13	33	5
60-69	23	5	0	9	34	3
70-79	10	0	0	4	12	2
80-89	2	0	0	0	2	0

**Tabelle 6:** Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Die Abbildung 7 zeigt die Altersverteilung der Patienten mit malignen Veränderungen. Die meisten Patienten mit einem malignem Primärtumor lagen in der Altersspanne zwischen 60 und 69 Jahren.



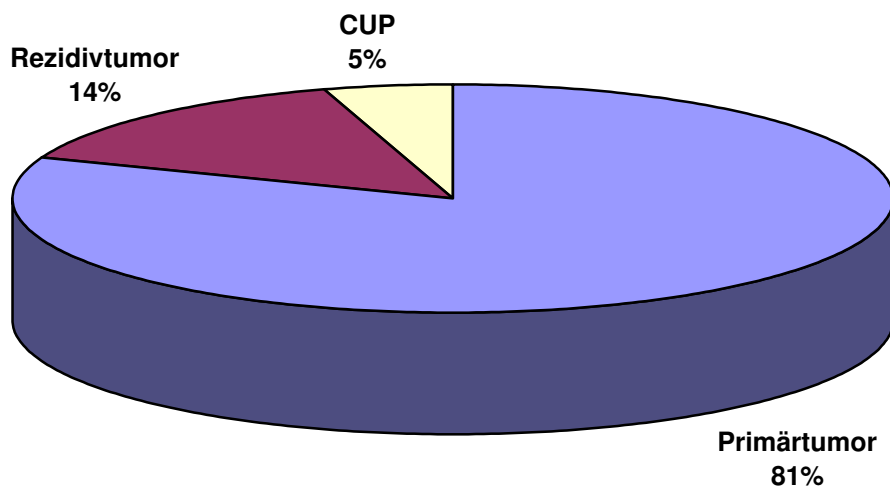
**Abbildung 7:** Die Altersverteilung der malignen Tumore

Von den 84 malignen Veränderungen wurden 68 im Rahmen der Primärtumordiagnostik, 12 im Rahmen der Rezidivtumordiagnostik und 4 bei der CUP-Diagnostik identifiziert. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 7.

	Maligne Veränd.	Benigne Veränd.	Insgesamt
Primärtumordiagn.	68	4	72
Rezidivtumordiagn.	12	25	37
CUP-Syndrome	-	-	6

**Tabelle 7:** Zusammensetzung der Tumorhistologien

Abbildung 8 zeigt die prozentuale Verteilung der malignen Tumore. Den Hauptbestandteil bildeten die primär entdeckten malignen Veränderungen mit 68 Patienten (>81%).



**Abbildung 8:** Aufteilung der malignen Tumore

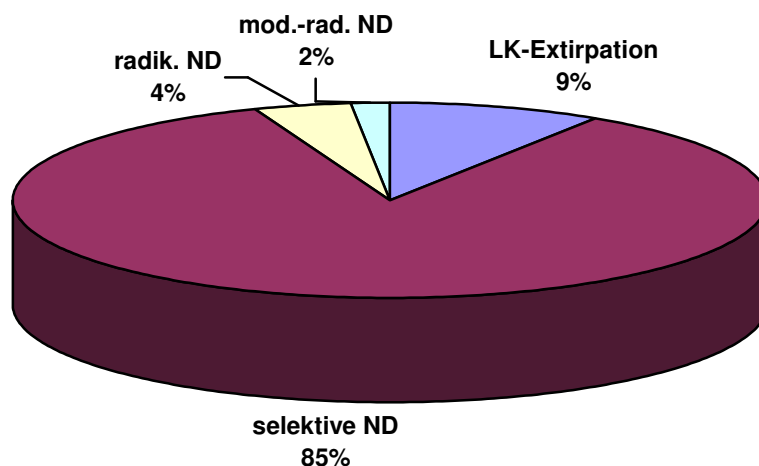
Bei 62 Patienten erfolgte eine operative Tumorresektion nach Histologiegewinnung und -bestimmung im Rahmen einer Panendoskopie. Bei weiteren 42 wurde nur eine endoskopische Untersuchung in Vollnarkose zur Histologiegewinnung durchgeführt. 11 Patienten erhielten eine Probeexzision in lokaler Betäubung. Von den 31 Patienten mit nicht-malignen Tumoren unterzogen sich 26 einer Panendoskopie in Vollnarkose und Probeexzision. Bei fünf Patienten wurde die Histologiegewinnung in Lokalanästhesie durchgeführt. Von den 84 Patienten mit malignen Veränderungen wurden 62 operiert, 16 diagnostisch endoskopierte und 6 erhielten nur eine Probeexzision.

Bei 75 Patienten erfolgte zusätzlich eine Lymphknotenausräumung der Halsregion. Dabei handelte es in 11 Fällen um eine Lymphknotenexstirpation und in 64 Fällen um eine Neck dissection. Insgesamt fanden bei 26 Patienten einseitige Lymphknotenausräumung und bei 49 Patienten beidseitige Lymphknotenausräumungen statt. Bei 11 Patienten konnte ein beidseitiger Befall der Halslymphknoten, bei 38 Patienten ein einseitiger Befall nachgewiesen werden. Die jeweilige Art der Neck-dissection ist in Tabelle 8 und in Abbildung 9 dargestellt.

	LK-Exst.	Selekt.ND	Radik. ND	Mod.rad.ND	Summe
PT-Diag.	2	91	5	2	100
RT-Diag.	6	8	3	0	17
CUP-Diag.	3	4	0	0	7
<b>Summe</b>	<b>11</b>	<b>103</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>124</b>

**Tabelle 8:** Art der Lymphknotenausräumung

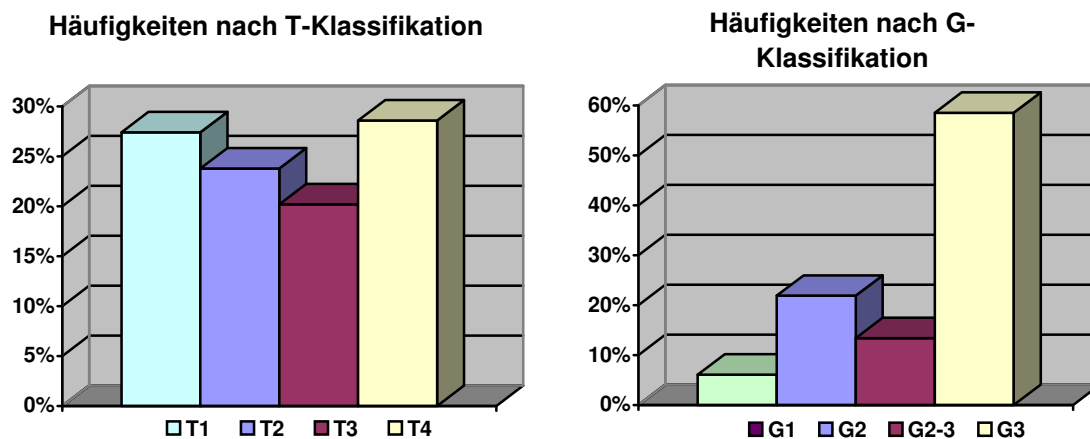
Legende: PT-Diag.= Primärtumordiagnose; RT-Diag.= Rezidivtumordiagnose; CUP-Diag. = Cancer of Unknown Primary; LK-Ext.= Lymphknotenexstirpation; Selekt.ND= Selektive Neck Dissection; Radik. ND= Radikale Neck Dissection; Mod.rad.ND= Modifiziert radikale Neck Dissection



**Abbildung 9:** Art der Lymphknotenausräumung

Legende: LK-Exstirpation= Lymphknotenexstirpation; selektive ND= Selektive Neck Dissection; radik. ND= Radikale Neck Dissection; mod.-rad. ND= Modifiziert radikale Neck Dissection

Die Tumorstadien waren etwa gleich verteilt. Nach der TNM-Klassifikation gab es 23 Fälle mit T1-, 20 Fälle mit T2-, 17 Fälle mit T3- und 24 Fälle mit T4-Karzinomen. Beim histologischen Grading überwog der Anteil der gering differenzierten Plattenepithelkarzinome. In mehr als der Hälfte der Fälle (48 Patienten) lagen gering differenzierte Plattenepithelkarzinome (G3) vor. In zwei Fällen ging der Tumor von der Schilddrüse aus. Diese zwei Fälle konnte man keiner G-Klassifikation zuordnen. Der Abbildung 10 sind die Häufigkeitsverteilungen nach der T-Klassifikation und nach dem Grading der Tumorhistologie zu entnehmen.



**Abbildung 10:** Häufigkeitsverteilungen nach T- und G-Klassifikation

Einige der untersuchten Patienten brachten auswärtig angefertigte Bilder von Computertomographie- oder von Magnetresonanztomographieuntersuchungen mit. Patienten, die noch keine Bildgebung erhalten hatten, wurden im Klinikum Großhadern mittels CT oder MRT untersucht. Alle Patienten wurden zusätzlich positronenemissionstomographisch evaluiert. 12 der 115 Patienten hatten sowohl computertomographische wie auch magnetresonanztomographische Bilder erhalten. Bei diesen Patienten waren sowohl die Ergebnisse der computer- wie auch der magnetresonanztomographischen Bildgebung identisch. 56 Patienten unterzogen sich nur einer CT-, und 47 Patienten nur einer MRT-Untersuchung. 52 der Bilder wurden auswärts, 75 der Bilder wurden im Klinikum angefertigt. Die Auswertung der Bilder erfolgte stets durch den gleichen Radiologen. Genauso wurden die PET-Bilder durch die gleichen Nuklearmediziner beurteilt.

## 6.2 Primärtumordiagnostik

In dieser Gruppe wurden Patienten zusammengefasst, die nie zuvor an einem Malignom im Kopf-Hals-Bereich erkrankt waren. Nun wurde bei diesen Patienten erstmals aufgrund klinischer Beschwerden und pathologischer Spiegelbefunde der Verdacht auf ein bösartiges Geschehen im Kopf-Hals-Bereich vermutet. Aufgrund dieser Verdachtsdiagnose wurde bei diesen Patienten eine Schnittbildgebung (CT/MRT) durchgeführt, ebenso wie eine PET-Untersuchung. Danach erfolgte histologische Befundssicherung. Meistens erfolgte die Histologiegewinnung durch eine Panendoskopie in In-

tubationsnarkose. Nur in einigen wenigen Fällen wurden Probeexzisionen in Lokalanästhesie gewonnen. Je nach Befund erfolgte dann die Therapie: Tumorresektion mit oder ohne Halslymphknotenausräumung, primäre Radiatio mit oder ohne Chemotherapie oder palliative Chemotherapie.

Von 72 Patienten mit Verdacht auf einen Kopf-Hals-Tumor wurde in 68 Fällen die Erstdiagnose eines malignen Tumors histopathologisch bestätigt. Vier Patienten wiesen keine bösartigen Veränderungen auf. Einem von diesen 4 Patienten wurden in Rahmen der Primärdiagnostik bereits auswärts die linke Glandula parotis sowie ein Lymphknoten mit dem histologischen Befund eines Plattenepithelkarzinoms entfernt. In unserem Haus entnommene Biopsien aus Oropharynx, Hypopharynx und Larynx sowie die cervikale Lymphknotendissektion beidseits ergaben keinen weiteren pathologischen Befund. Die weiteren drei Patienten wiesen gutartige Veränderungen auf. Der eine Patient hatte Papillome der aryepiglottischen Falte mit Leukoplakien im Hypopharynx; der andere wies eine Plattenepithelhyperplasie der linken Stimmlippe mit einer leichten Dysplasie und einer chronischen Entzündung auf. Der dritte hingegen litt unter einer Larynxpapillomatose.

NR.	Alter	G.	Art	Histologie		PET		MRT		CT	
				PT	LK	PT	LK	PT	LK	PT	LK
3	64	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
4	59	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg			pos	neg
5	64	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg	neg	neg	neg	neg
6	66	m	Primärtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
36	58	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
37	46	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos	pos	pos	pos	pos
38	71	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	neg	pos	neg	pos		
39	67	m	Primärtumor	Hypopharynx	neg.	pos	neg	pos	neg		
40	57	m	Primärtumor	Hypopharynx	neg.	pos	neg			pos	pos
41	54	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
42	39	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
43	59	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
44	52	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
45	70	m	Primärtumor	Hypopharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos	pos	pos
46	47	m	Primärtumor	Hypopharynx	neg.	pos	neg	pos	neg	pos	neg
47	52	m	Primärtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
48	66	m	Primärtumor	Hypopharynx	beidseits	pos	neg	pos	pos		
49	66	m	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos			pos	pos
50	58	w	Primärtumor	Hypopharynx	links	pos	pos	pos	pos	pos	pos
51	74	m	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	neg			pos	neg
52	62	m	Primärtumor	Larynx	beidseits	neg	neg			pos	neg
53	49	m	Primärtumor	Larynx	neg.	neg	neg			neg	neg
54	61	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos	pos	pos		
55	64	m	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	neg	pos	neg		
56	47	m	Primärtumor	Larynx	beidseits	pos	neg			pos	neg
57	51	m	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	neg			pos	neg
58	65	m	Primärtumor	Larynx	rechts	pos	neg			pos	neg
59	50	w	Primärtumor	Larynx	neg.	pos	pos			pos	pos
60	86	m	Primärtumor	Larynx	beidseits	pos	pos			pos	pos
61	52	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos			pos	pos
62	79	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos			pos	pos
63	44	m	Primärtumor	Larynx	links	pos	pos	pos	pos	pos	pos
64	59	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg	pos	neg		
65	65	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg	neg	neg		
66	40	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg			pos	neg
67	70	w	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	neg	neg			neg	neg
68	66	w	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	pos	neg		
69	60	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	pos	pos	pos	neg
70	60	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	pos	pos	pos		
71	71	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	links	pos	pos	pos	pos		
72	34	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	pos			pos	pos
73	57	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg			neg	pos
74	63	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg			neg	pos
75	62	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	rechts	pos	neg	pos	pos		
76	53	m	Primärtumor	Mundhöhle/Lippe	links	pos	pos	pos	pos		
77	67	m	Primärtumor	NNH	neg.	neg	neg			pos	pos
78	87	m	Primärtumor	NNH	neg.	pos	neg	pos	neg		
79	31	w	Primärtumor	Oropharynx	neg.	neg	neg	pos	neg		
80	50	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	neg	neg			neg	pos
81	62	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	neg	neg	neg	neg
82	62	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			pos	neg
83	74	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	pos	neg		
84	66	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos	pos	pos
85	53	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos		
86	58	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	neg	pos	neg		
87	51	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	pos			pos	pos
88	77	w	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
89	64	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	neg	pos	neg		
90	72	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	neg			pos	neg
91	48	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	neg	pos	pos		
92	48	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
93	48	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	pos	pos		
94	51	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	neg	pos	neg		
95	66	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	pos			pos	pos
96	46	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	neg		
97	66	m	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos			pos	neg
98	41	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	pos	pos	pos		
99	68	w	Primärtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos	pos	pos		
100	51	m	Primärtumor	Oropharynx	links	pos	pos	pos	pos		
101	71	m	Primärtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg	pos	pos		
102	67	m	Primärtumor	Oropharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos		
103	67	w	Primärtumor	Speicheldrüsen	neg.	pos	neg			pos	neg

Tabelle 9: Patientenliste - Primärtumordiagnostik



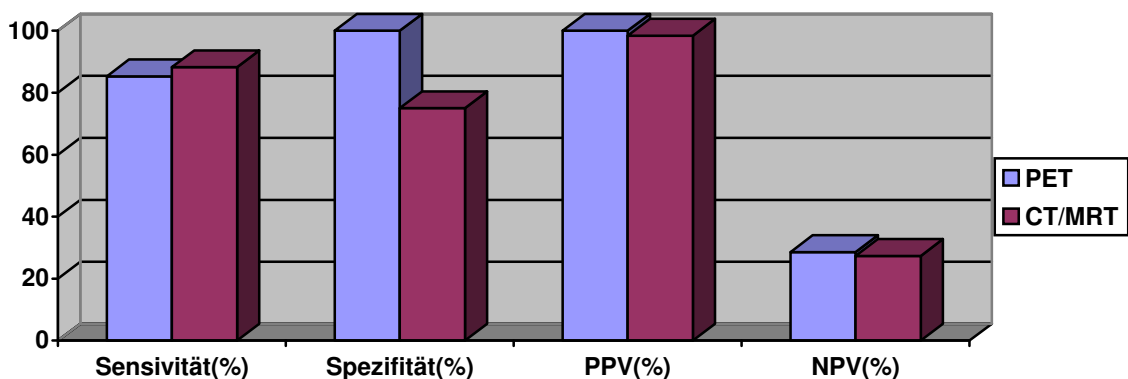
Bei den 68 Patienten mit histologisch gesichertem Malignom konnte die PET 58 Fälle aufgrund einer pathologischen Mehrspeicherung als Malignom identifizieren. Die morphologische Bildgebung (CT/MRT) hingegen konnte 60 von 68 Fällen als bösartig klassifizieren. Dies entspricht einer Sensitivität von 85,3% bei der PET und 88,2% bei der morphologischen Bildgebung.

Von den 4 Patienten ohne histologischen Malignom-Nachweis wurden in der PET alle 4 Patienten richtig negativ beurteilt. Dies entspricht einer Spezifität von 100%. Der Patient mit der Plattenepithelhyperplasie im Bereich der linken Stimmlippe wurde mittels MRT/CT falsch positiv bewertet. Damit erreicht die morphologische Bildgebung eine Spezifität von 75%. In der unten aufgeführten Tabelle 10 und Abbildung 11 werden die Spezifität, Sensitivität sowie die positive und negative Korrektheit für beide Verfahren verdeutlicht.

	Sensitivität(%)	Spezifität(%)	PPV(%)	NPV(%)
<b>PET</b>	85,3	100	100	28,6
<b>CT/MRT</b>	88,2	75	98,4	27,3

**Tabelle 10:** Wertigkeit bei Primärdiagnostik (n = 72)

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit



**Abbildung 11:** Wertigkeit bei Primärdiagnostik (n = 72)

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit

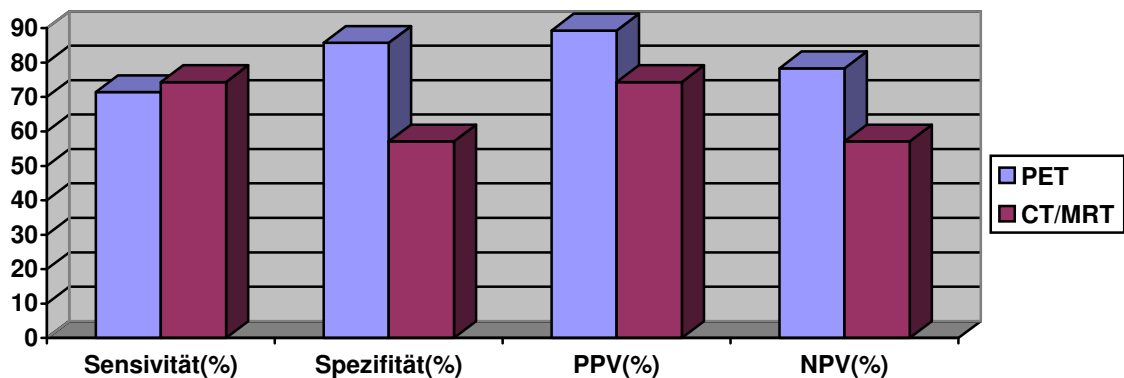
Da die Ergebnisse beider Diagnostik-Verfahren sehr dicht beieinander liegen, sind keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf die Primärtumordiagnostik zu konstatieren.

In 56 von 68 Fällen mit gesichertem Malignom erfolgte zusätzlich eine histologische Aufarbeitung der cervikalen Lymphknoten nach Neck dissection bzw. Lymphknotenexstirpation. 35 von 56 Patienten zeigten hier einen malignen Befall, welcher mittels PET in 25 Fällen, mittels CT/MRT in 26 Fällen korrekt identifiziert wurde. Jedoch wurden mittels morphologischer Bildgebung auch 9 von 21 Patienten mit histopathologisch unauffälligem Lymphknotenstatus falsch-positiv diagnostiziert, während durch die PET nur 3 von 21 Patienten falsch-positiv befundet wurden. Dies entspricht einer Sensitivität von 71,4% bei der PET und von 74,3% bei der morphologischen Bildgebung. Die Spezifität hingegen beträgt bei der PET 85,7%, bei der morphologischen Bildgebung nur 57,1%. Die Tabelle 11 und Abbildung 12 verdeutlichen diese Befunde.

	Sensitivität(%)	Spezifität(%)	PPV(%)	NPV(%)
<b>PET</b>	71,4	85,7	89,3	78,3
<b>CT/MRT</b>	74,3	57,1	74,3	57,1

**Tabelle 11:** Lymphknotendiagnostik bei Primärtumoren (n = 56)

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit



**Abbildung 12:** Lymphknotendiagnostik bei Primärtumoren (n = 56)

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit

Hierbei zeigt sich bei ungefähr gleicher Sensitivität für beide Verfahren eine signifikant höhere Spezifität ( $p < 0,05$ ) für die PET hinsichtlich der Lymphknotenevaluation bei den Primärtumoren im Vergleich zu CT/MRT.

### **6.3 Rezidivtumordiagnostik**

In dieser Gruppe wurden Patienten zusammengefasst, die in Ihrer Vorgeschichte mindestens einmal ein histopathologisch gesichertes Malignom der Kopf-Hals-Region hatten. Diese Patienten stellten sich nun nach beendeten Therapien (Tumorresektion, Neck dissection, Radiatio, Chemotherapie) zur Nachuntersuchung vor. Falls klinisch ein Verdacht auf ein Tumorrezidiv bestand, erhielten diese Patienten sowohl eine morphologische Schnittbilduntersuchung, als auch eine PET-Untersuchung. Die Problematik bei diesen vorbehandelten Patienten lag darin, postoperatives oder radiogen bedingtes Narbengewebe von malignem Rezidiv zu unterscheiden. Nach erfolgter Bildgebung wurde zur Histologiegewinnung in Intubationsnarkose oder Lokalanästhesie eine Endoskopie mit Probeexzision durchgeführt.

In unserer Studie stellten sich 37 Patienten mit bekannten und primär therapierten Kopf-Hals-Tumoren vor, bei denen klinisch der Verdacht auf ein Rezidiv bestand. Bei klinisch bestehendem Rezidivverdacht wurden diese Patienten mittels funktioneller und morphologischer Bildgebung untersucht und diese Ergebnisse mit der Histopathologie korreliert. In 12 von 37 Fällen lagen histologisch neu aufgetretene maligne Veränderungen im Bereich des ehemaligen Primarius vor. In 25 Fällen konnten keine bösartigen Veränderungen in der histologischen Aufarbeitung des Gewebes gefunden werden. Es handelte sich hier um postoperatives und radiogen bedingtes Narbengewebe.

In der Tabelle 12 sind alle Patienten, die zur Rezidivdiagnostik vorstellig wurden, aufgelistet.

NR.	Alter	G.	Art	Histologie		PET		MRT		CT	
				PT	LK	PT	LK	PT	LK	PT	LK
7	75	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos			neg	pos
8	48	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos			neg	pos
9	55	m	Rezidivtumor	neg	links	neg	pos			pos	neg
10	68	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			pos	neg
11	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			pos	neg
12	53	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos	pos	pos	pos	pos
13	64	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	pos		
14	63	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	pos		
15	61	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
16	49	w	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
17	72	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	neg
18	74	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			pos	neg
19	48	w	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			pos	neg
20	67	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg			neg	neg
21	49	m	Rezidivtumor	neg	rechts	neg	pos			neg	pos
22	57	m	Rezidivtumor	neg	links	neg	pos	neg	pos		
23	62	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	neg	neg	neg	neg
24	50	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	neg	neg		
25	55	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	neg		
26	57	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	pos	pos	pos		
27	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg			neg	pos
28	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg	neg	neg		
29	50	m	Rezidivtumor	neg	neg.	pos	neg	neg	neg		
30	54	w	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	pos		
31	56	m	Rezidivtumor	neg	neg.	neg	neg	pos	neg		
104	63	m	Rezidivtumor	Hypopharynx	neg.	pos	pos			pos	neg
105	45	m	Rezidivtumor	Hypopharynx	X	pos	X			neg	X
106	60	m	Rezidivtumor	Hypopharynx	rechts	pos	pos			pos	pos
107	52	m	Rezidivtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	neg	pos		
108	62	m	Rezidivtumor	Mundhöhle/Lippe	neg.	pos	neg	pos	neg		
109	54	w	Rezidivtumor	Nasopharynx	neg.	neg	neg	pos	neg		
110	47	m	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			pos	neg
111	51	w	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	neg	neg			neg	neg
112	58	m	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			pos	neg
113	60	m	Rezidivtumor	Oropharynx	rechts	pos	pos			pos	pos
114	44	m	Rezidivtumor	Oropharynx	neg.	pos	neg			neg	neg
115	69	m	Rezidivtumor	Schilddrüse	neg.	pos	neg			pos	neg

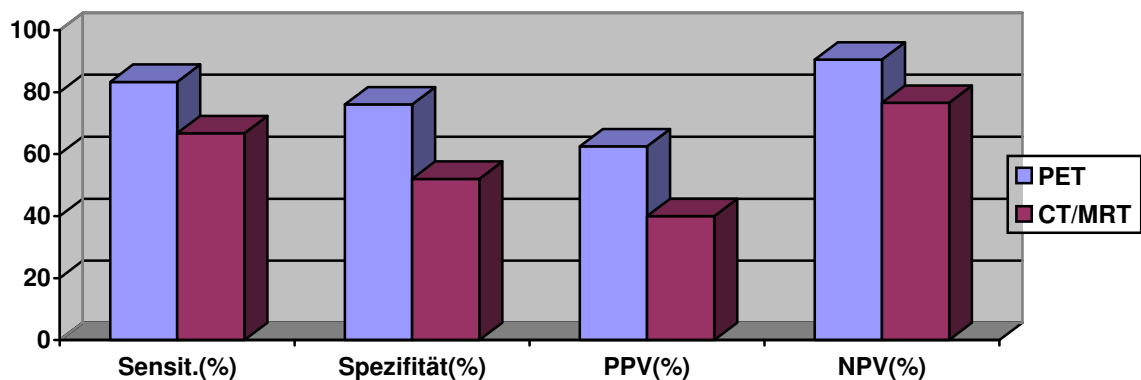
**Tabelle 12:** Patientenliste - Rezivtumordiagnostik

Das in 12 Fällen histologisch gesicherte Rezidivmalignom wurde in 10 Fällen durch die PET und in 8 Fällen durch die morphologische Bildgebung richtig positiv identifiziert, entsprechend einer Sensitivität von 83,3% für die PET und 66,6% für CT/MRT. In 25 Fällen konnte histologisch keine Malignität nachgewiesen werden. 12 von diesen 25 Patienten wurden in der MRT/CT falsch positiv beurteilt. Die PET hingegen bewertete nur 6 von 25 Patienten falsch-positiv. Damit ergibt sich für die PET eine Spezifität von 76%, für die morphologische Bildgebung eine Spezifität von lediglich 52%. In der Tabelle 13 und der Abbildung 13 werden die Sensitivitäten, Spezifitäten, positive und negative Korrektheit dargestellt.

	<b>Sensitivität(%)</b>	<b>Spezifität(%)</b>	<b>PPV(%)</b>	<b>NPV(%)</b>
<b>PET</b>	83,3	76	62,5	90,5
<b>CT/MRT</b>	66,7	52	40	76,5

**Tabelle 13:** Rezidivdiagnostik (n = 37)

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit



**Abbildung 13:** Rezidivdiagnostik (n = 37)

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit

Die Positronenemissionstomographie ist somit bei der Rezidivdiagnostik sowohl in der Sensitivität, v.a. aber auch bei der Spezifität der CT/MRT überlegen.

Zusätzlich erfolgte bei 13 dieser 37 Patienten eine Lymphknotenausräumung bzw. –biopsie. In 8 von 13 Fällen zeigte sich histologisch auch ein maligner Befall der Halslymphknoten. In 5 Fällen waren die Lymphknotenexzidate malignom-negativ. Sowohl

die funktionelle als auch die morphologische Diagnostik ordneten diese Fälle richtig ein. Damit ergeben sich für den Lymphknotenstatus bei Rezivtumordiagnostik keine signifikanten Unterschiede in der Wertigkeit beider bildgebender Methoden.

## 6.4 CUP-Diagnostik

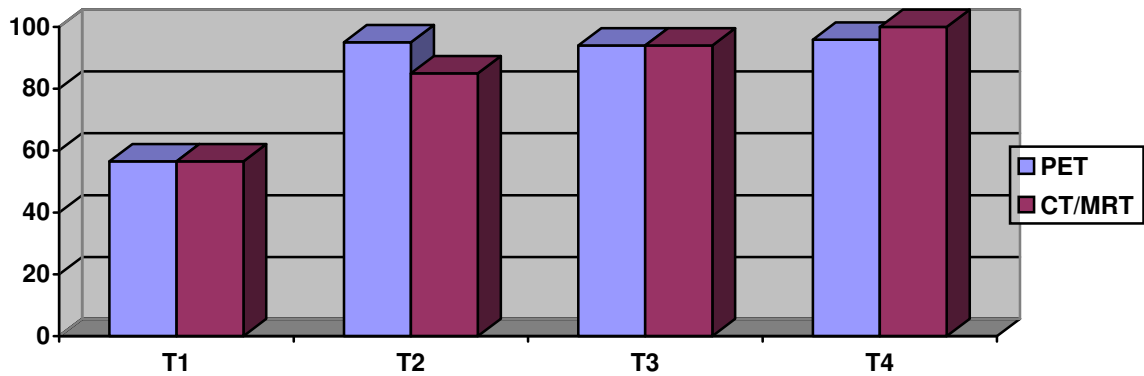
6 Patienten stellten sich mit einer histologisch gesicherten Halslymphknotenmetastase bei unbekanntem Primarius vor. Im Rahmen der Panendoskopie konnte bei 4 von diesen 6 Patienten der Primarius anhand mehrerer unterschiedlich lokalisierter Probebiopsien gefunden werden. In 2 Fällen war der Primarius im Zungengrund und in den beiden anderen Fällen jeweils im Mundboden und im Nasopharynx lokalisiert. In 2 von 4 Fällen lokalisierte die CT/MRT (Nasopharynx, Zungengrund), in 3 von 4 Fällen die PET (Nasopharynx, Zungengrund, Mundboden) den Primarius. Die Tabelle 14 zeigt die Patienten zur CUP-Diagnostik.

NR.	Alter	G.	Art	Histologie		PET		MRT		CT	
				PT	LK	PT	LK	PT	LK	PT	LK
1	70	m	CUP	neg	beidseits	neg	pos	pos	pos		
2	48	m	CUP	neg	rechts	pos	pos			neg	pos
32	54	m	CUP	Nasopharynx	beidseits	pos	pos	pos	pos		
33	49	m	CUP	Oropharynx	links	pos	pos	pos	pos	pos	pos
34	53	m	CUP	Oropharynx	rechts	pos	neg			neg	pos
35	47	m	CUP	Oropharynx	links	neg	pos	neg	pos		

**Tabelle 14:** Patientenliste- CUP-Diagnostik

## 6.5 Abhängigkeit von der T-Klassifikation

In unserem Patientenkollektiv waren alle T-Stadien nahezu gleich verteilt (Stadium T1 in 23, T2 in 20, T3 in 17 und T4 in 24 Fällen). Die Sensitivität der funktionellen und der morphologischen Bildgebung wurde für jedes T-Stadium separat berechnet und bewertet. Der Zusammenhang Sensitivität und T-Stadium in Abhängigkeit der jeweiligen Bildgebung ist in der Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14:** Sensitivität in Abhängigkeit vom T-Stadium

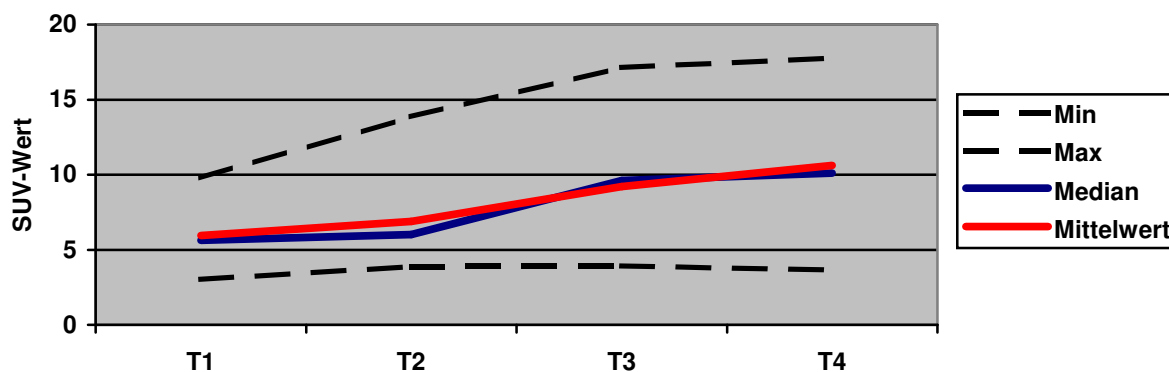
Beide Methoden unterschieden sich kaum, d.h. beiden Methoden ist bei Tumoren mit kleinem Durchmesser (T1) eine ungenügende Sensitivität zu eigen. Ab Stadium T2 sind die Methoden in Ihrer Aussagefähigkeit zuverlässiger.

### SUV-Werte

Bei allen unseren Patienten wurde sowohl der maximale als auch der durchschnittliche SUV-Wert einer verdächtigen Region ermittelt. Die durchschnittlichen SUV-Werte wurden mit dem T-Stadium korreliert und bewertet. Der niedrigste SUV-Wert lag bei 3,02 der höchste bei 17,76. Für alle T-Stadien wurden die niedrigsten, die höchsten sowie die Mittel- und Medianwerte bestimmt und in der Tabelle 15 aufgeführt. Der Zusammenhang zwischen T-Stadium und den SUV-Werten ist der Abbildung 15 zu entnehmen.

	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>T1</b>	3,02	9,79	5,62	5,95
<b>T2</b>	3,87	13,86	6,01	6,88
<b>T3</b>	3,92	17,14	9,61	9,22
<b>T4</b>	3,65	17,76	10,10	10,61

**Tabelle 15:** SUV-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium



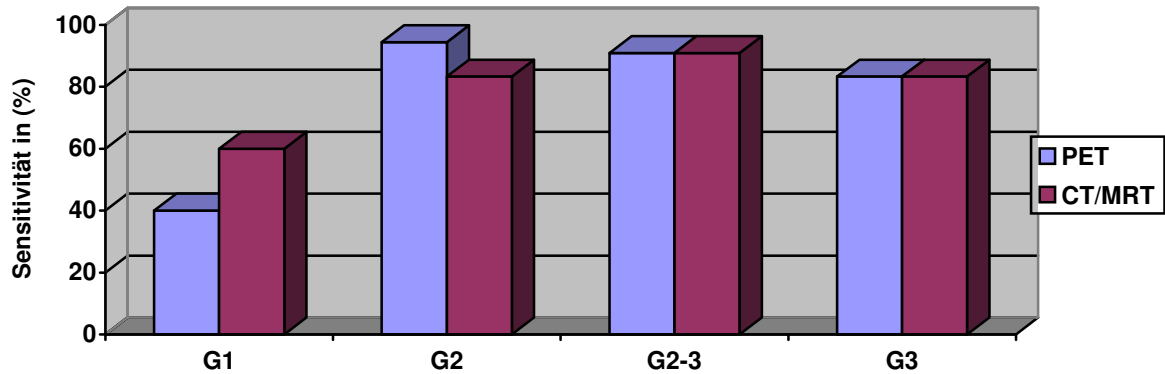
**Abbildung 15:** SUV-Werte in Abhängigkeit vom T-Stadium

Die Variation zwischen dem niedrigsten und höchsten SUV-Wert für ein T-Stadium ist groß. Ein großer Tumor kann einen niedrigeren SUV-Wert aufweisen als ein kleinerer Tumor. Deshalb gibt es keine direkte Korrelationsmöglichkeit zwischen SUV-Wert und Tumorgroße. Tendenziell lässt sich aber ein Zusammenhang bei der Beurteilung der Median- und Mittelwerte erkennen. Je größer ein Tumor ist, desto höher im Mittel auch der SUV-Wert. Anhand des SUV-Wertes lässt sich jedoch umgekehrt kein Rückschluss auf die Tumorgroße ziehen.

## 6.6 Malignitätsgrad

Bei unserem Patientenkollektiv beherrschte das histologische Bild v.a. das gering differenzierte Plattenepithelkarzinom (G3). In 48 Fällen lagen gering differenzierte, in 11 Fällen gering bis mittelmäßig differenzierte, in 18 Fällen mittelmäßig differenzierte und nur in 5 Fällen hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinome vor. In zwei Fällen gingen die Malignome von der Schilddrüse aus. Da es sich bei diesen Fällen um keine Plattenepithelkarzinome handelt, wurden diese auch keinem Malignitätsgrad zugeordnet. Abbildung 16 veranschaulicht die Aussagefähigkeiten der beiden Verfahren.





**Abbildung 16:** Sensitivitäten in Abhängigkeit vom Tumorgrading (n = 82)

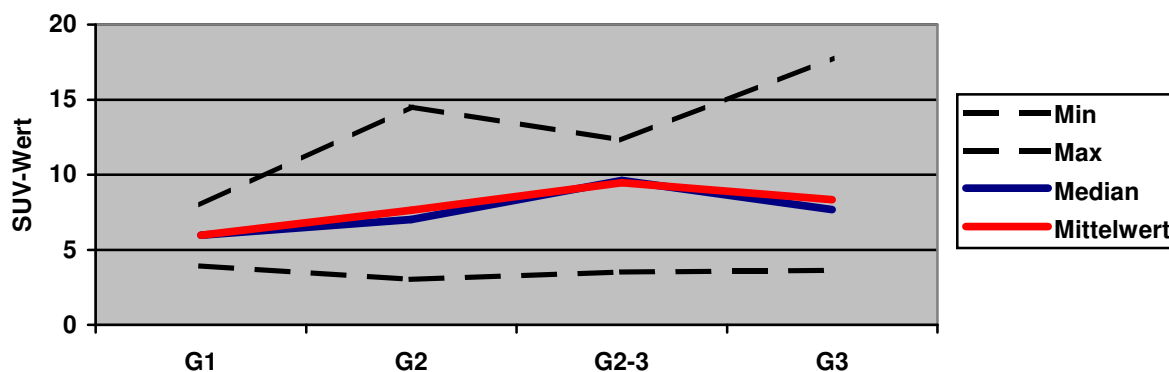
Die Aussagekraft beider Methoden ist bei Tumoren mit G1-Grading eingeschränkt. Trotz der geringen Fallzahlen mit hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen verdeutlicht die Abbildung, dass beide Verfahren bei der Identifizierung von hochdifferenzierten Karzinomen nicht sicher valide sind. Bei geringem Malignitätsgrad ist die Diagnostik von karzinogenem Malignomgewebe sowohl durch morphologische als auch funktionelle Bildgebung nur eingeschränkt möglich.

### SUV-Werte

Die SUV-Werte lagen bei unserem Patientenkollektiv zwischen 3,02 und 17,76. Einen Zusammenhang zwischen dem Malignitätsgrad und den SUV-Werten stellen die Tabelle 16 und die Abbildung 17 dar. Es wurden für alle Malignitätsgrade die niedrigsten, die höchsten und die Mittel- und Medianwerte berechnet. Die Ergebnisse wurden mit dem G-Stadium korreliert.

	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>G1</b>	3,92	7,99	5,96	5,96
<b>G2</b>	3,02	14,52	7,01	7,64
<b>G2-3</b>	3,51	12,30	9,61	9,47
<b>G4</b>	3,63	17,76	7,68	8,34

**Tabelle 16:** SUV-Werte in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad



**Abbildung 17:** SUV-Werte in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad

Die Variation der SUV-Werte ist hinsichtlich des Malignitätsgrades ebenfalls sehr groß. Tendenziell nehmen die Mittelwerte und die Medianwerte mit zunehmendem Malignitätsgrad zu: Je höher der Malignitätsgrad desto höher im Mittel die SUV-Werte.

## 6.7 Wertigkeiten der bildgebenden Verfahren

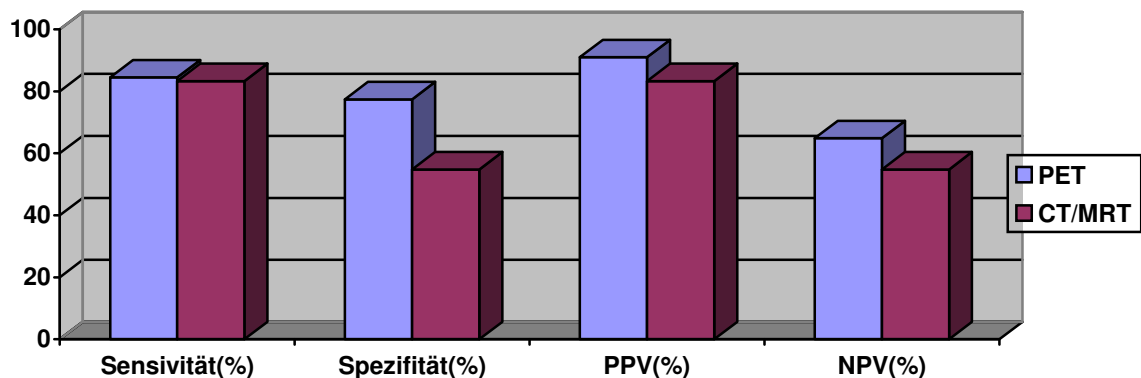
Im Gesamtkollektiv von 115 Patienten lagen in 84 Fällen histologisch gesicherte maligne Veränderungen im Kopf-Hals-Bereich vor. 68 davon wurden im Rahmen der Primärdiagnostik, 12 bei der Rezidivdiagnostik und 4 bei der CUP-Diagnostik identifiziert. In 31 Fällen konnte die histologische Aufarbeitung der gewonnenen Präparate keine maligne Veränderungen nachweisen.

Zusätzlich erfolgte bei 75 Patienten eine Halslymphknotenausräumung. In 56 Fällen erfolgte dies im Rahmen der Primärtumordiagnostik, 13-mal der Rezidivdiagnostik und 6-mal der CUP-Diagnostik.

Bei der Tumorlokalisierung und Dignitätsbeurteilung hat die PET 71 von 84 malignen Veränderungen als maligne identifiziert. Die morphologische Bildgebung war diesbezüglich nicht unterlegen und konnte 70 von 84 bösartigen Veränderungen richtig positiv identifizieren. Dies entspricht einer Sensitivität von 84,5% bei der PET und 83,3% bei der CT/MRT. Damit konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität beider Verfahren belegt werden. Von den 31 Malignom-negativen Fällen konnte die PET 24 und die CT/MRT nur 17 als richtig negativ identifizieren. Damit ergibt sich für die PET eine Spezifität von 77,4%, für die CT/MRT hingegen nur eine Spezifität von 54,8%. Bei der Spezifität, d. h. in der Fähigkeit gesundes Gewebe als gesund

zu erkennen, ist die PET demzufolge der morphologischen Bildgebung signifikant ( $p < 0,05$ ) überlegen.

Die Spezifitäten, Sensitivitäten sowie die positiven und negativen Korrektheiten beider Methoden sind in der Abbildung 18 veranschaulicht.



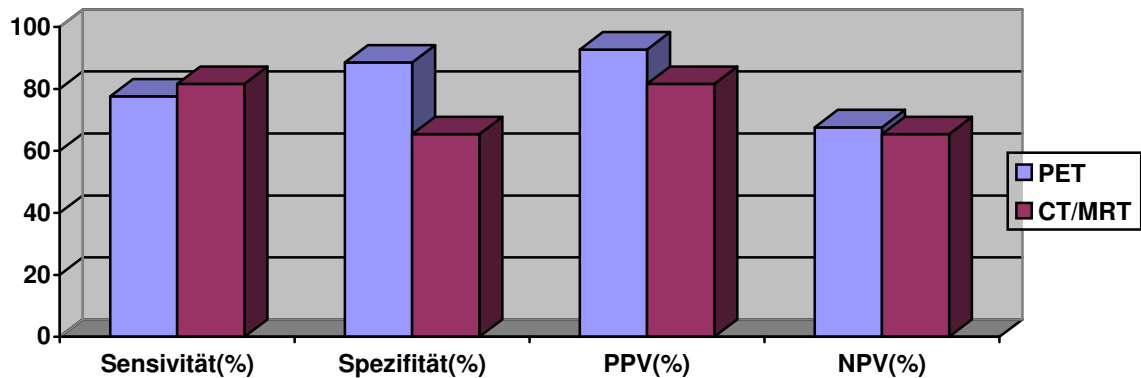
**Abbildung 18:** Wertigkeiten von PET versus CT/MRT

PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit

Bei der Lymphknotenausräumung sind folgende Methoden zur Histologiegewinnung angewandt worden. Bei 75 Patienten lagen histologisch gesicherte Lymphknotenproben vor. Bei 49 dieser Patienten erfolgten beidseitige Halslymphknotenausräumungen, bei 26 Patienten einseitige Lymphknotenentfernungen.

Von den 75 histologisch aufgearbeiteten Präparaten wurden in 49 Fällen Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms verifiziert. Bei 26 Patienten konnten keine Metastasen in den Halslymphknoten nachgewiesen werden. 11 Patienten wiesen beidseitigen und 38 Patienten einseitigen Befall der Halslymphknoten auf. Von diesen 49 positiven Fällen konnte die PET 38 Fälle und die CT/MRT 40 Fälle als richtig positiv identifizieren. Dies entspricht einer Sensitivität von 77,6% bei der PET und einer Sensitivität von 81,6% bei der morphologischen Bildgebung. Von den 26 nicht-befallenen Lymphknotenpräparaten konnte die funktionelle Bildgebung 23 und die morphologische Bildgebung nur 17 als von Metastasen-frei identifizieren. Dies entspricht einer Spezifität von 88,5 % bei der PET und einer Spezifität von 65,4 % bei der CT/MRT. Damit hat die PET bei der Lymphknotendetektion eine signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere Spezifität.

Neben der Sensitivität und Spezifität ist die positive und negative Korrektheit Abbildung 19 für die Evaluation des Lymphknotenstatus bei Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches veranschaulicht.



**Abbildung 19:** Wertigkeiten der Verfahren hinsichtlich des LK-Status  
 PPV= positive Korrektheit, NPV= negative Korrektheit

Hinsichtlich der Sensitivität unterscheiden sich funktionelle und morphologische Bildgebung bei der Beurteilung des Lymphknotenstatus nicht wesentlich. Hinsichtlich der Spezifität hingegen ist die PET der CT/MRT signifikant ( $p < 0,05$ ) überlegen.

## 6.8 Patientenbeispiele

Aus unserem Patientenkollektiv werden einige Beispiele zur Verdeutlichung der Aussagefähigkeiten der beiden Verfahren hier aufgeführt. Es werden jeweils Beispiele für die Primärtumor-, die Rezidiv- und die CUP-Diagnostik gezeigt.

### Primärtumordiagnostik

#### **Pat.57**

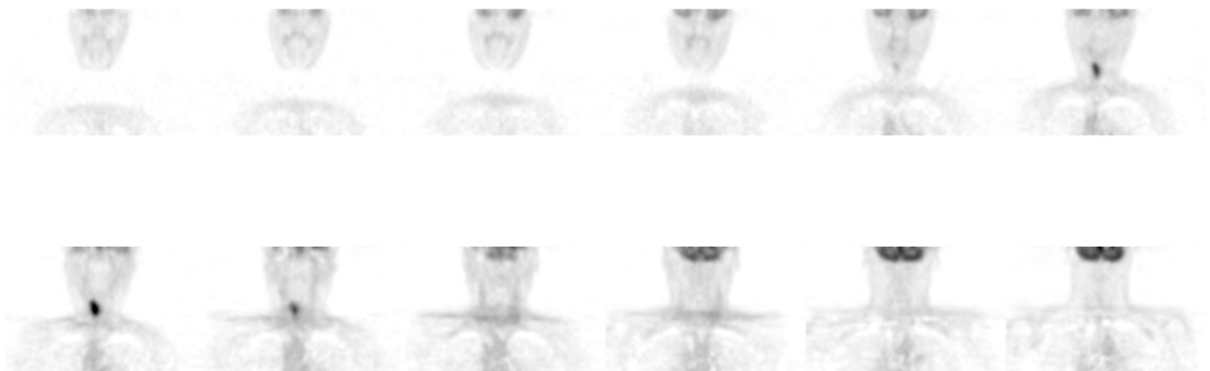
**Anamnese:** Der 51-jährige Patient stellte sich mit einer hartnäckigen Heiserkeit und seit einiger Zeit bestehendem Hustenreiz und Hämoptysen vor.

**Befund:** Es zeigte sich ein exophytischer Tumor der rechten Larynxhälfte mit Stimmbandfixation rechts.

**Diagnose:** Larynxkarzinom rechts pT3pN0M0

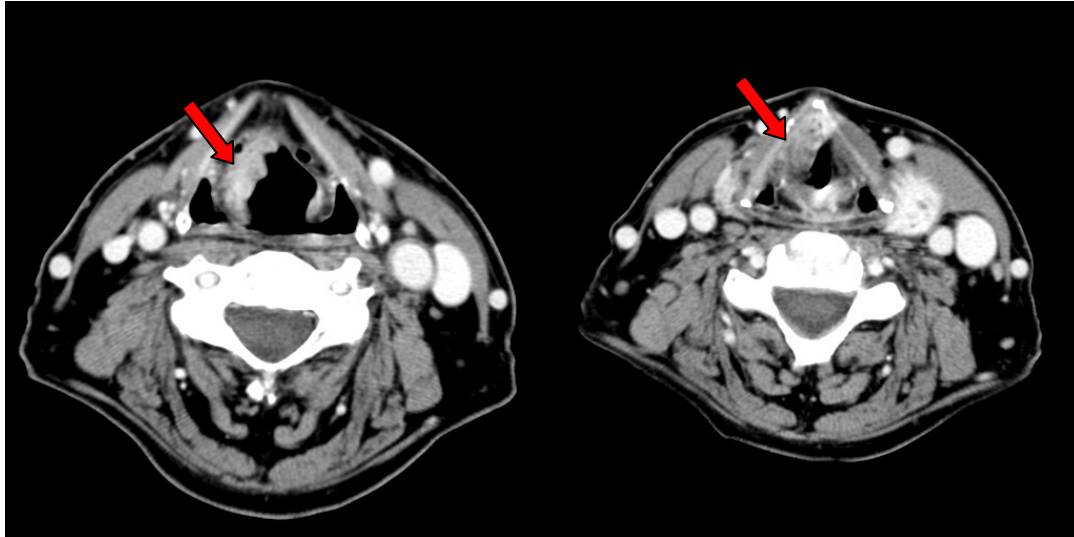
**CT-Hals:** Große, tumoröse Raumforderung im Bereich des Larynx rechtsseitig mit Ausdehnung nach supraglottisch in die Stimmbandebene sowie aryepiglottische Falte. Keine LK-Metastasen (Abb. 21).

**PET:** Deutlich gesteigerter Glukosemetabolismus im Bereich der Pars laryngea pharyngis rechts. Kein Nachweis von LK-Metastasen (Abb. 20, 21).



**Abbildung 20:** Koronare PET-Studie; Pat. mit Larynx-Ca rechts





**Abbildung 21:** Vergleich von PET (oben)- und CT-Bildern (unten) bei Larynx-Ca rechts

Bei diesem Patienten konnten beide Verfahren den Primärtumor lokalisieren und als maligne erkennen. Es lagen in diesem Fall keine Lymphknotenmetastasen vor.

**Pat.47**

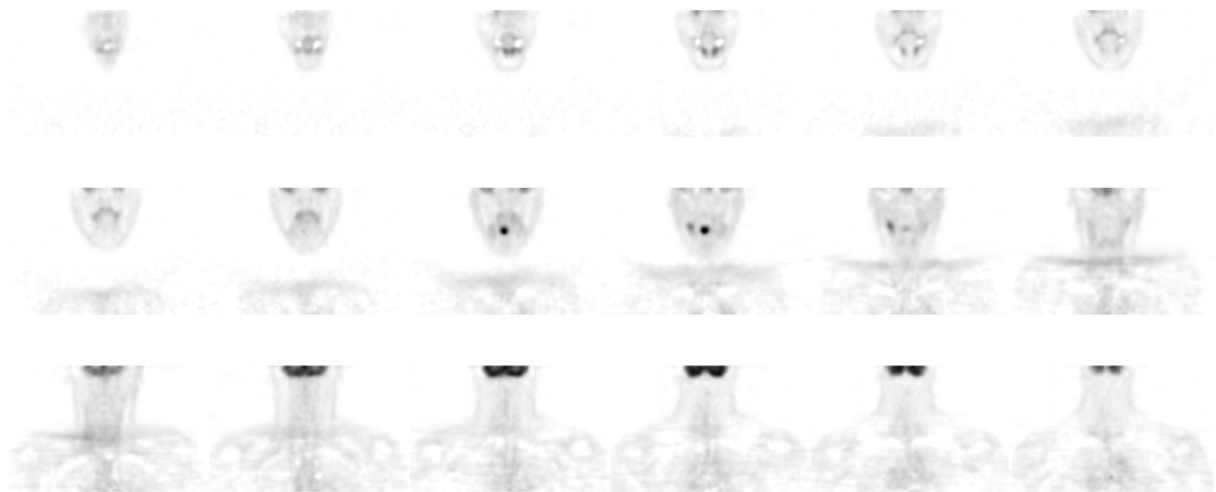
**Anamnese:** Der 52-jährige Pat. berichtete bei Aufnahme über ein seit einigen Wochen bestehendes Engegefühl beim Schlucken.

**Befund:** Bei der Untersuchung fand sich eine Raumforderung in der Vallecula rechts.

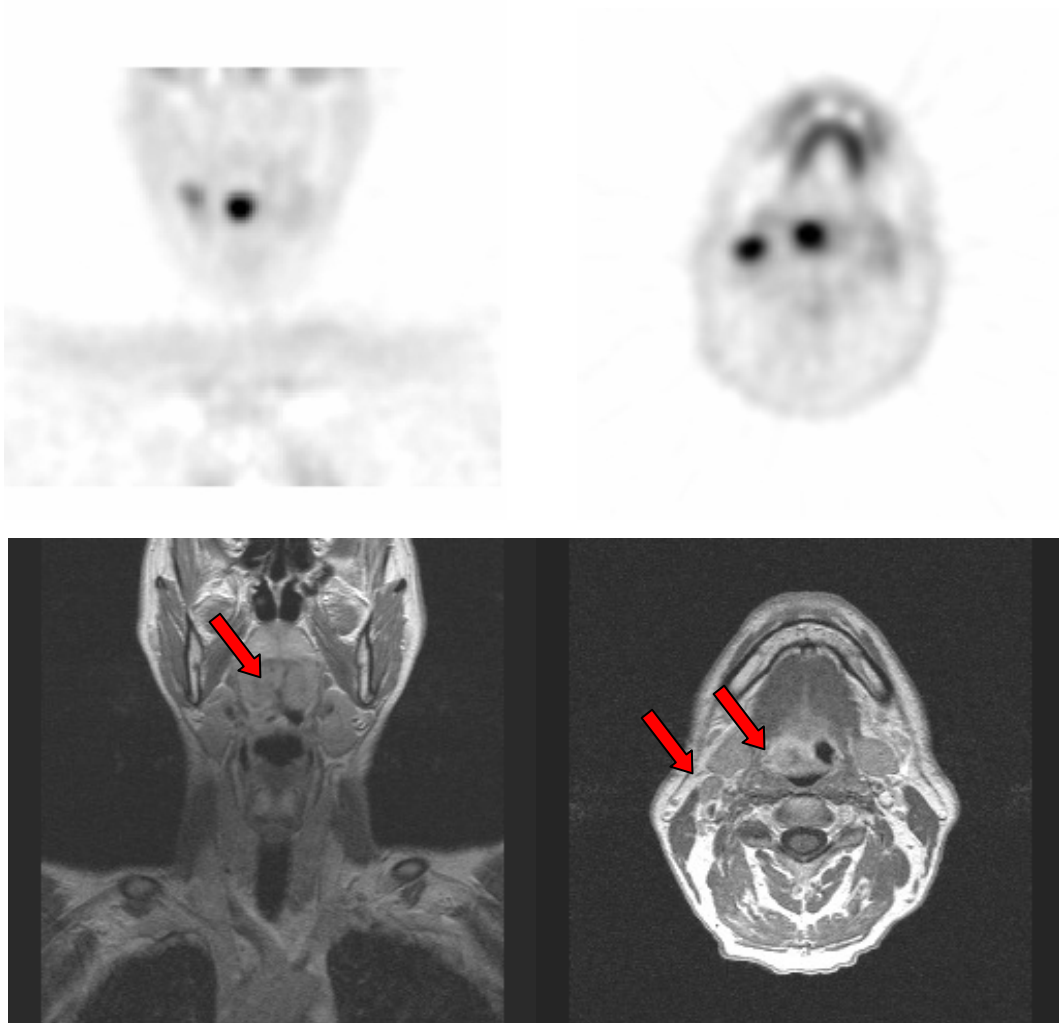
**Diagnose:** Hypopharynxkarzinom pT2pN2bM0

**MRT-Hals:** Tumoröse Raumforderung im Bereich der rechten Vallecula, vereinbar mit einem Karzinom. Pathologisch vergrößerte LK rechts zervikal (Abb.23).

**PET:** Nachweis eines Karzinoms im Übergangsbereich des Oro-/Hypopharynx rechts. Weiterhin Nachweis einer Halslymphknotenmetastase rechts im Bereich des Kieferwinkels (Abb. 22, 23).



**Abbildung 22:** Koronare PET-Studie eines Pat. mit Hypopharynxkarzinom und ipsilateralen Lymphknotenmetastasen



**Abbildung 23:** Vergleich von PET- (oben) und MRT-Bildern (unten) bei Hypopharynxkarzinom mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen

Bei diesem Patienten lag ein Hypopharynxkarzinom mit einer Lymphknotenmetastase vor. Sowohl die PET- als auch die MRT-Bilder zeigten deutlich diese pathologischen Veränderungen.

### Rezidivdiagnostik

#### **Pat.114**

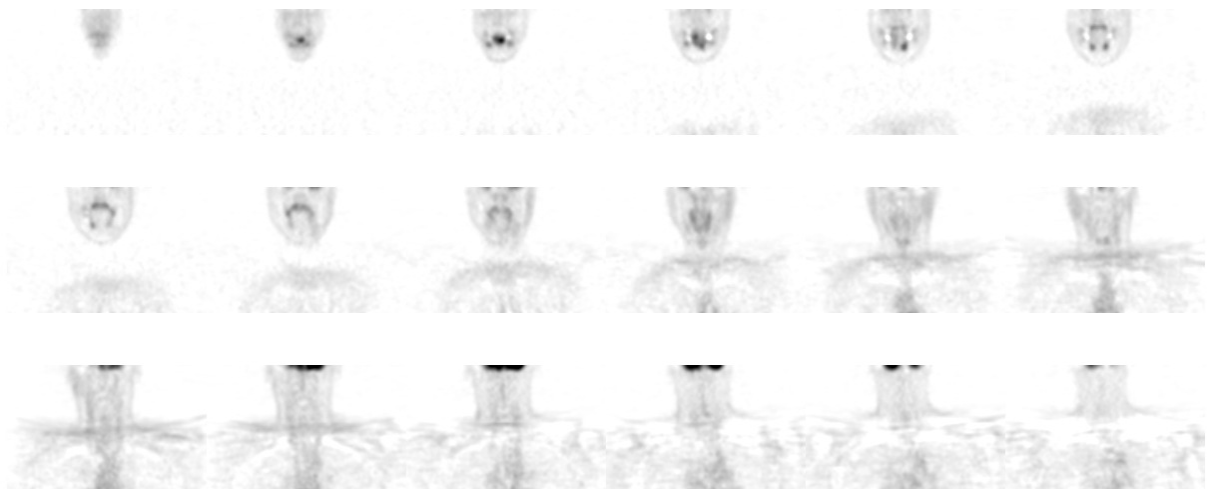
**Anamnese:** 44-jähriger Pat; Z. n. Mundbodenkarzinom rechts.

**Befund:** Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung fiel ein exulzierierender Tumor im Bereich des rechten Mundbodens auf.

**Diagnose:** Rezidiv eines Mundbodenkarzinoms pT1pN0M0

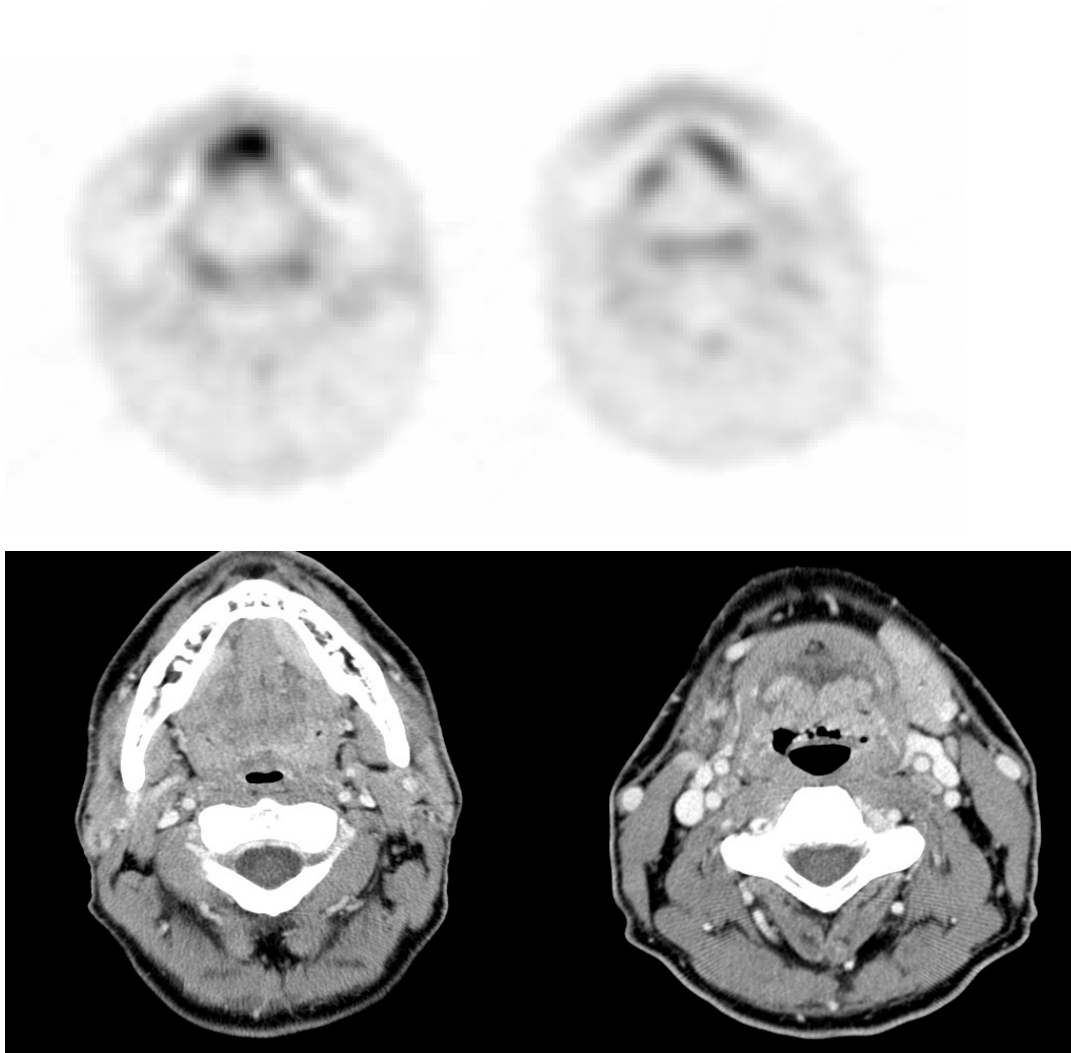
**CT-Hals:** Leicht asymmetrische Verhältnisse im Bereich des Mundbodens, möglicherweise operationsbedingt (Abb. 25).

**PET:** Nachweis eines malignomtypischen Stoffwechsels im vorderen Mundbodenbereich. Kein Hinweis für lokoregionäre Metastasen (Abb. 24,25).



**Abbildung 24:** PET-Studie eines Rezidivs eines Mundbodenkarzinoms





**Abbildung 25:** Vergleich von PET- (oben) und CT-Bildern (unten); Im CT-Bild ist das Rezidiv des Mundbodenkarzinoms nicht nachweisbar

Bei diesem Beispiel wird die Überlegenheit der PET gegenüber der morphologischen Bildgebung bei voroperierten Patienten deutlich. In den CT-Bildern kann die Veränderung im Mundboden nicht als ein Malignom erkannt werden. In der PET hingegen sind hier malignomsuspekte Stoffwechsel nachweisbar.

### CUP-Diagnostik

#### **Pat. 32**

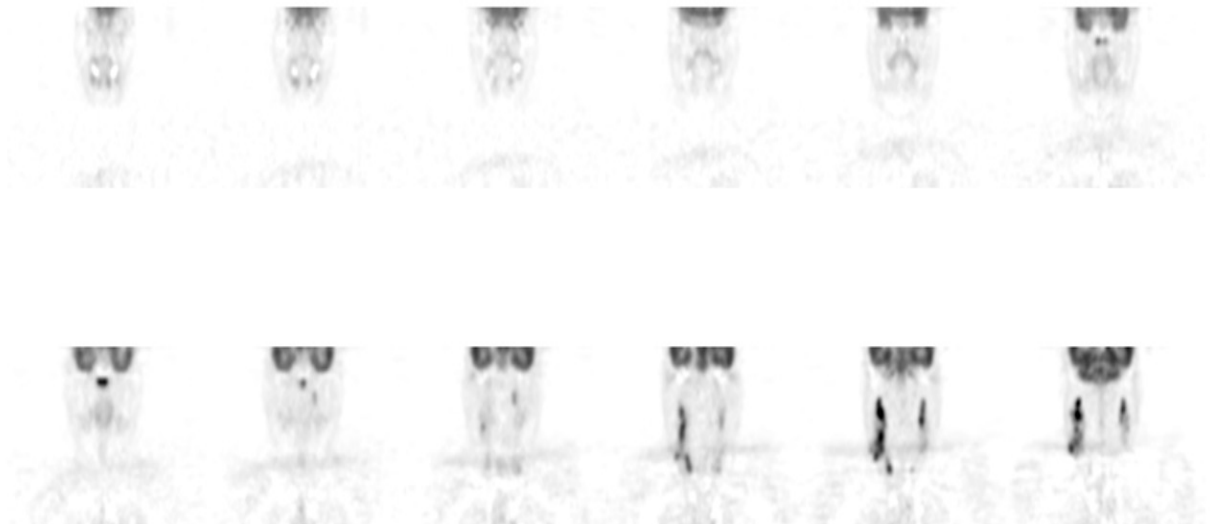
**Anamnese:** Der 54-jährige Patient stellte sich in der Klinik mit einer seit einigen Monaten bestehender Schwellung am rechten Hals vor. Der Patient hatte keine weiteren Beschwerden.

**Befund:** Spiegelbefundlich war kein eindeutiger Primärtumor nachzuweisen. Die Histologie des Lymphknoten ergab ein gering differenziertes Karzinom.

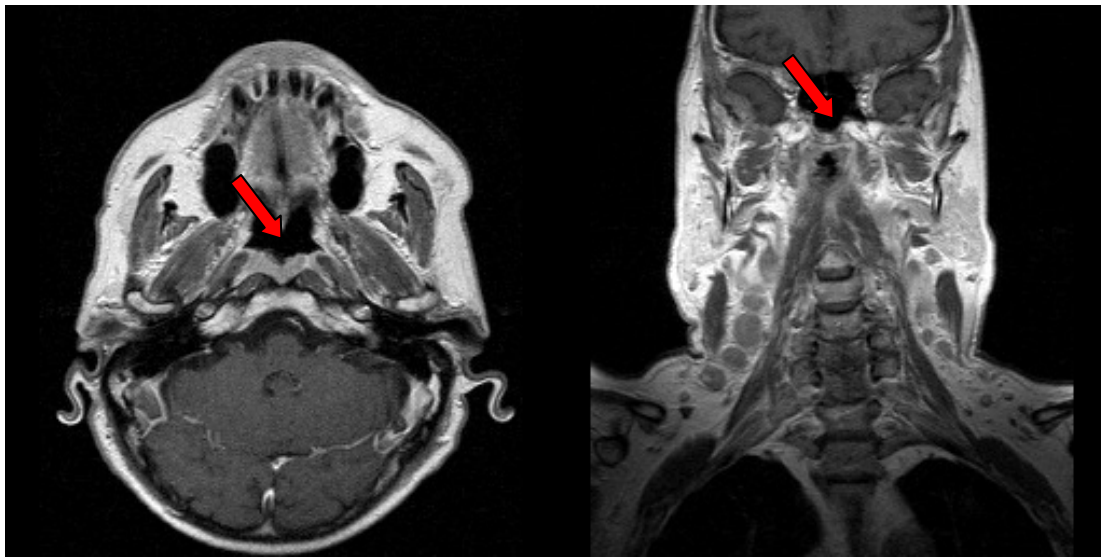
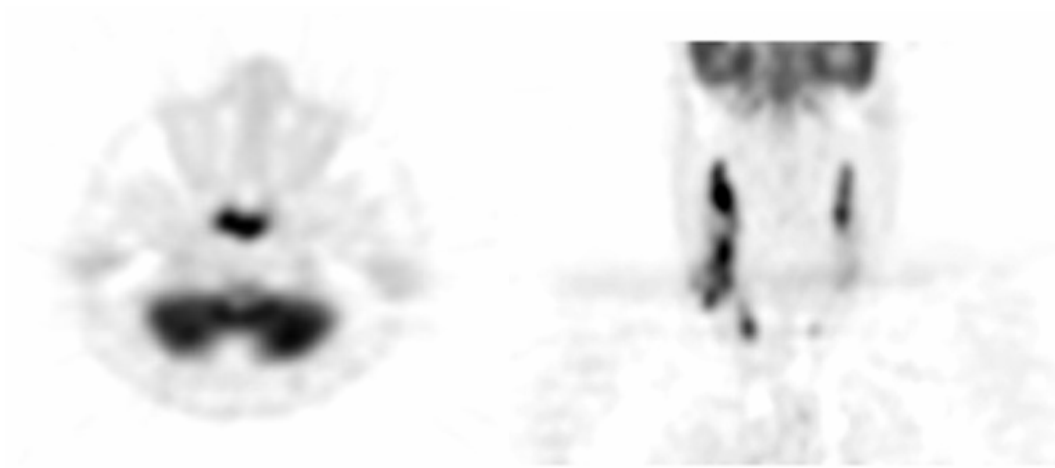
**Diagnose:** Nasopharynxkarzinom mit beidseitigen Lymphknoten-Metastasen

**MRT-Hals:** Große Lymphknoten-Konglomerate bds. zervikal. Asymmetrie im Bereich der Rosenmüller`schen Gruben mit Verdickung rechtsseitig (Abb. 27).

**PET:** Malignomsuspekter Glukosestoffwechsel im Bereich des Nasopharynx. Darüber hinaus pathologische Speicherung bds. zervikal, am ehesten Lymphknoten-Metastasen entsprechend (Abb. 26, 27).



**Abbildung 26:** Koronare PET-Studie eines Patienten mit Halslymphknotenmetastase rechts; Man sieht die Anreicherung von Glukose im Nasenrachen



**Abbildung 27:** Vergleich von PET- (oben) und MRT-Bildern (unten) bei CUP-Syndrom; der Primarius sitzt im Nasenrachen

Bei diesem Patienten war der Primarius im Nasenrachen lokalisiert. Deutlich sieht man bei den PET-Bildern neben den bekannten Lymphknoten-Metastasen eine Mehranreicherung im Nasenrachen. Im MRT ist diese Veränderung nur schwer zu erkennen.

## 7. Diskussion

Klassische Verfahren zur Diagnostik und zum präoperativen Staging maligner Kopf-Hals-Tumoren umfassen neben der Anamnese die klinische Untersuchung, bestehend aus Inspektion, Palpation und der Endoskopie mit Probeentnahmen aus verdächtigen Gewebebezirken. Zur morphologischen Bildgebung erfolgt in der Regel zusätzlich die Computertomographie oder Kernspintomographie. Die Entscheidung, ob eine Computer- oder Kernspintomographie erfolgt, hängt meistens von der Lokalisation des Tumors und der Fragestellung ab. Die modernen Schnittbildverfahren (CT/MRT) haben sich im präoperativen Staging durch eine exakte anatomisch-morphologische Beurteilung der Ausdehnung eines malignen Prozesses bzw. seiner Infiltration umgebender Gewebe etabliert und erlauben eine weitgehend untersucherunabhängige Befunddokumentation. In der Literatur ist die Wertigkeit dieser klassischen bildgebenden Verfahren unterschiedlich. Hinsichtlich der Tumorausdehnung bei der Primärdiagnostik liefert das CT bzw. MRT in etwa 80-90% der Fälle ein verlässliches T-Staging (46). Die Histologiesicherung erfolgt durch die Probebiopsie. Nach einer Studie von Adams et al. zeigte die Computertomographie bzw. Kernspintomographie bei der Lymphknotenbeurteilung eine Sensitivität von 82% bzw. 80% und eine Spezifität von 85% bzw. 79% (1).

Die FDG-PET-Untersuchung hingegen ist eine funktionelle Bildgebung, die mit Hilfe des radioaktiv markierten Glukoseanalogons F-18-FDG eine Darstellung und Quantifizierung des Glukosemetabolismus erlaubt. Damit können stoffwechselaktive Bezirke des Körpers bildlich dargestellt werden. Nachteil dieser Methode ist die schlechte anatomische Darstellung von Strukturen.

Auch bei unserem Patientengut von 72 Patienten konnte die PET zur Diagnostik des Primärtumors keine zusätzliche Information liefern und lag mit einer Sensitivität von 85% etwas unterhalb der Sensitivität der morphologischen Bildgebung mit 88%. Bei sehr kleinen Tumoren (Stadium pT1) lieferten sowohl die morphologische als auch die funktionelle Methode teilweise falsch negative Ergebnisse. Hierbei wird die Schwäche beider Methoden offensichtlich. Die Detektion sehr kleiner Tumoren ist aus tumorchirurgischer Sicht besonders wichtig. Eine frühestmögliche Diagnose eines malignen Prozesses erlaubt auch eine frühestmögliche Therapie der Erkrankung mit guten Aussichten auf Kuration. Die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich der Gesamtsensitivitäten der Methoden fallen tendenziell etwas schlechter aus, als entsprechende Daten

aus der Literatur mit Angaben zur Sensitivität zwischen 88% (38) und 100% (4,33). Dies lässt sich durch den relativ hohen Anteil an pT1-Tumoren (n=23) mit konsekutiv kleinem Tumordurchmesser in unserem Patientenkollektiv erklären.

Eine zusätzliche FDG-PET-Untersuchung kann deshalb lediglich bei Patienten mit schlecht zugänglichen Primärtumoren oder unklaren Biopsieergebnissen hinsichtlich der Dignität von klinischem Nutzen sein. Diese Methode sollte deshalb zusätzlich bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen das Risiko einer Histologiegewinnung aufgrund der Lage des Primärtumors (anatomisch schwer zugängliche Bezirke) oder aufgrund des schlechten Gesamtzustandes des Patienten ( Multimorbidität, Narkosefähigkeit) mit Gefahren verbunden ist. Ebenso kann die PET bei der Primärtumordiagnostik bei nicht eindeutigen Histologieergebnissen wertvolle Information zur Dignität liefern, und somit den Patienten vor einem zweiten Eingriff zur Histologiegewinnung bewahren und zur Entscheidungsfindung wesentlich beitragen. Bei diesen genannten Situationen sollte zu den klassischen bildgebenden Verfahren, im Rahmen einer Primärtumordiagnostik zusätzlich die PET-Diagnostik zur Anwendung kommen.

Ein korrektes Lymphknotenstaging ist bei Erstdiagnose von großer Bedeutung, da ein maligner Lymphknotenbefall nicht selten bereits zu diesem Zeitpunkt zu erwarten ist. Da Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren auch vermehrt unspezifisch entzündliche Veränderungen aufweisen, aufgrund der jahrelangen Einwirkung nutritiv-toxischer Substanzen, wie z.B. Tabakrauch und Alkoholkonsum, auf die Schleimhaut, liegen hier die Limitationen für morphologisch-orientierte Verfahren in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Veränderungen. Problematisch für beide Verfahren, funktionelle und morphologische, ist zudem der Malignitätsnachweis in morphologisch unauffälligen Strukturen bzw. Befunden mit kleinem Durchmesser. In unserem Patientengut zeigte die funktionelle PET-Diagnostik hinsichtlich des primären cervikalen Lymphknotenstagings eine Sensitivität von 71%. Die morphologische Bildgebung erzielte mit einer Sensitivität von 74% ähnliche Resultate. Falsch negative Befunde waren in beiden Verfahren Lymphknoten mit mikroinvasivem Befall und kleinen Metastasendurchmessern ( $\leq 12\text{mm}$ ).

Hinsichtlich der Spezifität ergab die funktionelle Bildgebung mit 86% jedoch deutliche Vorteile gegenüber CT/MRT (57%). Etwas bessere Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität beider Verfahren im Lymphknotenstaging zeigte eine größere prospek-

tive Studie von Adams et al. (1). Von 60 Patienten wurden insgesamt 1284 Lymphknoten untersucht, welche in 117 Fällen einen malignen Befund aufwiesen. Die PET ergab in dieser Studie eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 94% während CT (Sensitivität 82%, Spezifität 85%) und MRT (Sensitivität 80%, Spezifität 79%) etwas darunter lagen und - wie auch in unseren Untersuchungen - insbesondere eine schlechtere Spezifität aufwiesen. Auch die Resultate weiterer Studien (11,17,26,29,33,45) bestätigen Defizite der morphologischen Bildgebung gegenüber der FDG-PET insbesondere hinsichtlich der Spezifität.

Ein weiteres Problem der rein morphologisch orientierten Diagnostik stellt die Rezidivdiagnostik nach vorangegangener Operation oder Bestrahlung dar, da die erhobenen Befunde mit einer erheblichen Veränderung der normalen Anatomie einhergehen. Untersuchungen von Myers et al (42) belegen, dass etwa ein Drittel der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu früh verstirbt, da Rezidivtumoren zu spät erkannt und aufgrund dessen über lange Zeit inadäquat bzw. gar nicht behandelt werden. Unsere Ergebnisse zeigten bei dieser Fragestellung eine Überlegenheit der funktionellen PET-Bildgebung sowohl in Hinblick auf die Sensitivität (FDG-PET: 83%; CT/MRT: 67%) als auch die Spezifität (FDG-PET: 76%; CT/MRT: 52%). Dies deckt sich mit Literaturdaten (17,38,47,56,60), welche ebenfalls annehmen lassen, dass die FDG-PET bei dieser Fragestellung aufgrund oft ausgeprägter posttherapeutischer Veränderungen, wie Weichteilödemen, Nekrosen oder Fibrosen, der morphologisch orientierten Diagnostik überlegen ist.

Darüber hinaus scheint die FDG-PET in einigen Fällen eine diagnostische Ergänzung in der Detektion okkulten Primärtumoren bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen der Halsregion darzustellen. Der Nachweis eines Primärtumors bei bekannter cervikaler Lymphknotenmetastasierung hat eine signifikante prognostische Bedeutung, da die Entfernung des Primarius und auch der Lymphknotenfiliae häufig noch kurativ erfolgen kann. Bezüglich dieser Fragestellung sind unsere Daten aufgrund der limitierten Fallzahl von nur 6 untersuchten Patienten mit einer Sensitivität von 67% für die PET bzw. 50% für CT/MRT eingeschränkt aussagekräftig. Publierte Untersuchungen an größeren Kollektiven (10,24,39,52) zeigten, dass die FDG-PET den morphologischen Untersuchungen in Einzelfällen überlegen ist und in 20% (10) bis 35% (39) der Fälle einen Primärtumor identifizieren kann, bei dem die vorangegangene Diagnostik inklusive der

morphologischen Diagnostik mittels CT/MRT negativ blieb. Eine neuere Studie von Kresnik et al. (29) untersuchte ähnlich wie unsere Arbeitsgruppe, inwieweit die PET im Vergleich zu der morphologischen Bildgebung in der Lage ist, klinisch unbekannte Primarii zu diagnostizieren. Ihre Daten ergeben Sensitivitäten für die PET von 73% bei einer Sensitivität von nur 6% für CT/MRT. Im Gegensatz dazu stehen die Studienergebnisse von Greven et al (21), die von keinem signifikanten diagnostischen Zugewinn in der Primariussuche durch die FDG-PET berichteten.

Besonders wertvolle Information bringt die Zusammenschau beider Ergebnisse. Eine Studie von Sercarz et al. hat gezeigt, dass diese Schnittbildüberlagerungen brauchbare und klinisch relevante Ergebnisse bringen. Er beschreibt zwei Patientenfälle, bei denen das Malignom erst nach Kombination beider bildgebender Verfahren identifiziert und therapiert werden konnte (55). Ein solches PET-CT steht inzwischen im Klinikum Großhadern und befindet sich im Einsatz.

Neben diesen hier erwähnten Einsatzgebieten der FDG-PET-Untersuchung hat sie eine wichtige Rolle in der Therapieverlaufskontrolle. Da Kopf-Hals-Tumoren oft erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt werden, stehen als therapeutische Maßnahmen neben der Operation häufig Chemotherapie oder perkutane Radiatio zur Diskussion. Die schlechte Prognose dieser Patienten erfordert ein diagnostisches Instrument, welches in der Lage ist, den Therapieerfolg möglichst frühzeitig abzuschätzen bzw. vitale Tumorreste oder ein Rezidiv nach Therapie baldmöglichst zu erkennen. PET-Verlaufsuntersuchungen unter Therapie zeigten eindeutig eine Abnahme der Glukoseutilisation im Fall einer Remission im Gegensatz zu einer unveränderten oder sogar ansteigenden FDG-Aufnahme therapieresistenter Tumoren (20,22,27,47,54). Der optimale Zeitpunkt entsprechender posttherapeutischer Kontrolluntersuchungen muss jedoch in weiterführenden Studien noch geklärt werden.

Eine Korrelation zwischen FDG-Uptake und verschiedenen tumorbiologischen Parametern wurde mehrfach postuliert und bereits hinsichtlich einiger Größen nachgewiesen. Zwei Studien (22,41) berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen Proliferationsrate und FDG-Uptake maligner Kopf-Hals-Tumoren und stützten somit die Annahme, dass der Glukose-Uptake von Plattenepithelkarzinomen mit der proliferativen Aktivität der Tumoren zusammenhängt. Der unmittelbare Zusammen-

hang zwischen Glukoseaufnahme und Proliferation wurde von Barsh (6) in Frage gestellt. In unserem Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen FDG-Uptake und der TumorgroÙe oder dem Malignitätsgrad hergestellt werden, obwohl das FDG-Uptake im Mittelwert tendenziell einen Zusammenhang erkennen lieÙ. Je größer der Tumordurchmesser bzw. höher der Malignitätsgrad, desto höher im Mittel die FDG-Aufnahme. Eine signifikante Korrelation zwischen histologischem Differenzierungsgrad und der FDG-Aufnahme maligner Kopf-Hals-Tumoren konnte bisher allerdings nicht schlüssig belegt werden (33,41,47). Lediglich Slevin et al. (56) wiesen eine Korrelation zwischen histologischem Grading und FDG-Uptake nach.



## 8. Zusammenfassung

Ein korrektes Staging von Kopf-Hals-Tumoren ist entscheidend für die Prognose der Patienten und das weitere therapeutische Vorgehen. Derzeit liegt die wirklich effektive Krebsbehandlung nur in der frühzeitigen operativen Intervention, welches durch eine frühzeitige, nicht-invasive und zuverlässige Diagnose effizienter gemacht werden könnte. Unklaren Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich können benigne und maligne Tumoren als Ursache zugrunde liegen. Ziel der Diagnoseverfahren ist die frühestmögliche Klärung der Dignität. Falls dies auf nicht-invasivem Wege durch die üblichen radiologischen und diagnostischen Methoden nicht möglich ist, steht zur definitiven Dignitätsbestimmung die Histologiegewinnung – sehr häufig in Intubationsanästhesie.

In einer klinisch prospektiven Studie wurde die Wertigkeit der FDG-PET bezüglich präoperativer Primärdiagnostik, zervikalem Lymphknotenstaging, Rezidivdiagnostik und Primariussuche bei zervikalen Lymphknotenmetastasen überprüft und die Ergebnisse mit der morphologischen Bildgebung (CT/MRT) korreliert.

In einem Zeitraum von Januar 1998 bis September 1999 wurden 115 Patienten (n=115) (102 m; 13 w) mit der Verdachtsdiagnose eines HNO-Tumors mittels FDG-PET (ECAT EXAT HR+, Siemens, Deutschland) und CT bzw. MRT untersucht. Ihr Alter lag zwischen 31 und 87 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren. Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus 72 Patienten zur Primärtumordiagnostik, 37 Patienten zur Rezidivtumordiagnostik und 6 Patienten zur Primariussuche. Bei allen Patienten wurde aus den verdächtigen Gebieten Histologien gewonnen. Die Befunde der Bildgebungen wurden mit den Ergebnissen der Histopathologie bezüglich Primär- bzw. Rezidivtumor und Lymphknotenstatus korreliert.

Es zeigte sich bei der Primärtumordiagnostik für den Nachweis des Primarius eine Sensitivität und Spezifität von 85% bzw. 100% für die PET und 88% bzw. 75% für CT/MRT. Die Treffsicherheit lag bei 86% für die PET und 87% für CT/MRT. Für das primäre Lymphknotenstaging berechnete sich die Sensitivität und Spezifität zu 71% bzw. 86% für die PET und zu 74% bzw. 57% für CT/MRT. Die Treffsicherheit lag bei 77% für die PET bzw. 68% für die morphologische Bildgebung. In 23 Fällen lagen pT1-Tumoren mit Durchmesser <12 mm vor, welche dem Nachweis durch CT/MRT in 8 Fällen bzw. durch PET in 10 Fällen entgingen. Bezüglich der Rezidivdiagnostik

(n=37) ergaben sich sowohl für die Sensitivität (83%), die Spezifität (76%) als auch die Treffsicherheit (78%) höhere Werte für die PET im Vergleich zu CT/MRT (Sensitivität: 67%; Spezifität 52%; Treffsicherheit: 57%). Bei 4/6 Patienten mit CUP-Syndrom konnte ein Primarius anhand der Bildgebung gefunden werden (3/4 mittels PET, 2/4 mittels CT/MRT), bei 2/6 Patienten konnte auch im weiteren klinischen Verlauf kein Primärtumor nachgewiesen werden.

Wir stellen fest, dass die FDG-PET ein funktionelles Schnittbildverfahren ist, das sich in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren generell durch eine hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnet. Sie ist ein Verfahren, das sich in der Medizin etabliert und für bestimmte Fragestellungen bewährt hat. Dazu gehört auch die Dignitätsbestimmung von Kopf-Hals-Tumoren. Vor allem bei der Beurteilung von Rezidivtumoren nach vorausgegangener Therapie und/oder Bestrahlung ist die PET ein sehr hilfreiches diagnostisches Instrument. Auch bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen kann diese funktionelle Schnittbilduntersuchung wertvolle Informationen liefern. Ihre Schwäche liegt in der fehlenden anatomischen Detailinformation: Die anatomischen Strukturen können von der PET nicht annähernd so gut wiedergegeben werden, wie es bei den klassischen Schnittbildverfahren, der Computer- oder Magnetresonanztomographie, möglich ist. Deswegen ist insbesondere in der präoperativen Diagnostik eine Korrelation der PET-Daten mit der morphologischen Bildgebung wie CT bzw. MRT erforderlich, gerade bei kleinen Läsionen. Ziel weiterführender prospektiver Studien sollte daher eine standardisierte Überlagerung morphologischer und funktioneller Bildgebung bzw. Evaluation mit kombinierten PET/CT-Scannern im Sinne eines Fusionimaging sein. Einige dieser Kombinationsgeräte (PET-CT) sind derzeit im Einsatz. Studien werden klären, ob sich die diagnostische Treffsicherheit kombinierter Bildgebungen gegenüber derjenigen jedes einzelnen Verfahren steigern lässt.

Derzeit liegt die wirklich effektive Krebsbehandlung nur in der frühzeitigen operativen Intervention, welches durch eine frühzeitige, nicht-invasive und zuverlässige Diagnose effizienter gemacht werden könnte. Jedes einzelne Verfahren hat seine eigenen Vor- und Nachteile. Durch die Kombination dieser Methoden erhält man eine höhere Voraussagefähigkeit über Dignität und Ausmaß der tumorösen Erkrankungen. Eine Anwendung aller Verfahren auf alle Patienten mit Verdacht auf Malignome im Kopf-Hals-Bereich ist in der alltäglichen Klinik sowohl aus zeitlichen als auch aus wirtschaftlichen

Gründen nicht praktikabel. Deswegen sollte jedes Verfahren seinen Stärken entsprechend eingesetzt werden.

Die Zukunft wird kombinierten Scannern gehören, die im Sinne eines Fusionimaging funktionelle und morphologische Datensätze überlagern, um so nicht nur die Anatomie detailliert abzubilden, sondern auch die Dignität eines Befundes mit einer sehr hohen Treffsicherheit zu verifizieren.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET with conventional imaging modalities (CT,MRI,US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1255-60.
2. Bailar JC, Gornik HL. Cancer undefeated. New England J Medicine 1997; 22: 1569-74.
3. Bailet JW, Sercarz JA, Abemayor E, Anzai Y, Lufkin RB, Hoh CK. The use of positron emission tomography for early detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma in postradiotherapy patients. Laryngoscope 1995; 105: 135-139.
4. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward Ph. Positron emission tomography: A new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. Laryngoscope 1992; 102: 281-288.
5. Barrie JR, Knapper WH, Strong EW. Cervical nodal metastases of unknown origin. Amer J Surg 1970; 120: 466-470.
6. Barsh GS, Cunningham DD. Nutrient uptake and control of animal cell proliferation. J Supramol Struct 1977; 7: 61-77.
7. Berghaus A, Rettinger G, Böhme G. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Hippokrates Verlag Stuttgart, 1996.
8. Böcker W, Denk H, Heitz U. Pathologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1997.

9. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, Thoms J, Kröger S, Werner JA, Mester J, Clausen M. F-18-FDG-PET zur Detektion des okkulten Primärtumors bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen der Halsregion. *Laryngo-Rhino-Otol* 1999; 78: 445-449.
10. Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, Rodenburg LJ. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 112-115.
11. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, Nikkels PG, Roodenburg JL, Boering G, Vaalburg W, Vermey A. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with [<sup>18</sup>F]-FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36: 211-216.
12. Clarke RW, Stell PM. Squamous carcinoma of head and neck in the young adult. *Clin Otolaryngol* 1992; 17: 18-23.
13. Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical nodal metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Amer J Surg* 1994; 168: 395-399.
14. de Gruyter W. *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch*, 257. Auflage, Berlin, 1994.
15. Debes A. Primärstaging bei Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes. Dissertation. Mainz, 1996.
16. Denoix PF. Sur l'organisation d'une statistique permanente du cancer. *Bull Int Nat Hyg* 1944 ; 180 : 457-461.
17. Dresel S, Schwenzler K, Brinkbäumer K, Schmid R, Szeimies U, Pöpperl G, Hahn K. [F-18]FDG imaging of head and neck tumors: Comparison of hybrid PET, dedicated PET and CT. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 172-178.

18. Ganzer U, Arnold W. Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie 1996.
19. Glynne-Jones RGT, Anand AK, Young TE, Berry RJ, Phill D. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. *J Rad Oncol Biol Phys* 1990; 18: 289-294.
20. Greven KM, Williams DW, Keyes J, McGuirt WF, Watson NE, Randall ME, Raben M, Geisinger KR, Cappellari JO. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74: 1355-1359.
21. Greven KM, Keyes JW, Williams DW, McGuirt WF, Joyce WT. Occult primary tumors of the head and neck. *Cancer* 1999; 86: 114-118.
22. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, van Kaick G. Positron emission tomography (PET) for the evaluation of tumor proliferation and for therapy monitoring in head and neck tumors. *Radiologie* 1992; 32: 296-301.
23. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser Ch, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, Rudat V, van Kaick G. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: Relation of Positron Emission Tomography to Flow Cytometrie. *J Nucl Med* 1991; 32: 1548-1555.
24. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999; 109: 880-885.
25. Hunter GJ, Choi NC, McCloud TC, Fischman AJ. Lung tumor metastasis to breast detected by fluorine-18-fluoro-deoxyglucose PET. *Nucl Med* 1993; 34: 1571-1573.

26. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB, Hanafee WN, Maddahi J, Chaiken L, Bailet J, Phelps ME, Hawkins RA, Abemayor E. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993; 196: 27-35.
27. Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, Ogasawara T, Yoshida M, Ishii Y, Yonekura Y. FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasm. *J Nucl Med* 1999; 40: 1132-1137.
28. Kleinsasser O. Tumoren des Larynx und Hypopharynx, New York, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987.
29. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wieser S, Heinisch M, Unterweger O, Raunik W, Kumnig G, Gomez I, Grünbacher G, Lind P. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 816-821.
30. Kuwert T, Matheja P, Vollet G, Schäfers M, Schober O. Kosten-Nutzen-Gesichtspunkte. *Radiologie* 1996; 36: 337-344.
31. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
32. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, Steuer-Vogt MK, Schwenzler K, Sautier W, Chucholowski M, Eckel R, Faas I, Wilmes E, Ehrenfeld M, Arnold W, Kastenbauer E, Hölzel D. Klinische und epidemiologische Daten zu Malignomen des Kopf-Hals-Bereichs. *Laryngo-Rhino-Otologie* 2002; 81 (7): 499-508.
33. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, Ziegler S, Kruschke C, Arnold W, Schwaiger M. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36: 1747-1757.

34. Leicher C, Grunnet ML, Zimmerman A. Primary lateral sclerosis in a child. *Neurology*. 1989; 39(11): 1530-1532.
35. Leipzig B, Winter ML, Hokanson JA. Cervical nodal metastases of unknown origin. *Laryngoscope* 1981; 91: 593-598.
36. Mancuso AA, Drane WE, Mukherji SK. The promise FDG in diagnosis and surveillance of head and neck cancer. *Cancer* 1994; 74: 1193-1195.
37. Mann W, Welkoborsky HJ, Maurer J. Kompendium Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich. New York, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1997.
38. McGuirt WF, Greven K, Williams D, Keyes JW, Watson N, Cappellari JO, Geisinger KR. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998; 20: 208-215.
39. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998; 20: 739-744.
40. Ministerium für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales. Krebs im Mund- und Rachenraum. Information für die Ärztinnen und Ärzte 2001.
41. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodesoxyglucose imaging: A method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. *Cancer* 1988; 61: 1776-1781.
42. Myers E, Leffall L. Head and neck oncology: Diagnosis, treatment and rehabilitation. Boston: Little Brown; 1991.
43. Newinger H. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) – eine neue, diagnostische Methode. Physikalische und technische Voraussetzungen. *Akt Radiol* 1993; 3: 140-143.



44. Niederhagen B, Leipner N, Berge S, von Lindern JJ, Appel T. The value of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the head and neck. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2000; 4: 217-221.
45. Nowak B, Di Martina E, Jänicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, Reinartz P, Büll U. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 312-318.
46. Pöpperl G, Lang S, Dagdelen O, Jäger L, Tilling R, Hahn K, Tatsch K. Korrelation von FDG-PET und MRT/CT mit der Histopathologie in Primärdiagnostik, Lymphknotenstaging und Rezidivdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 714-720.
47. Rege S, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME, Hawkins RA. Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: Quantitation with PET. *Radiology* 1993; 189: 807-812.
48. Reißer CH, Eichhorn K, Herold-Mende Ch. Glukose uptake in malignant tumors of the head and neck. *HNO* 1999; 47: 712-717.
49. Reißer CH, Haberkorn U, Strauss LG. Stoffwechselfdiagnostik bei HNO-Tumoren – eine PET-Studie. *HNO* 1992; 40: 225-231.
50. Schade G, Krupski G, Leuwer R. Topodiagnostik im Kopf-Hals-Bereich: Erste Erfahrungen im Vergleich sonographischer Panoramadarstellungen mit CT und MRT. *Laryngo-Rhino-Otologie* 2001; 6: 329-34.
51. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Müller S, Sciuk J. Die Positronenemissionstomographie zur Primärtumorsuche bei Halslymphknotenmetastasen mit unbekanntem Primärtumor. *HNO* 1996; 44: 254-257.

52. Schmid DT; Stoeckli SJ; Bandhauer F; Huguenin P; Schmid S; von Schulthess GK; Goerres GW. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2003; 113(5):888-891.
53. Schultze J, Asmus R, Baron Y, Schröder C. *CT Thorax und Abdomen*, München, Urban & Schwarzenberg, 1992.
54. Seifert E, Schadel A, Haberkorn U, Strauss LG. Use of positron emission tomography to evaluate the effectiveness of chemotherapy in patients with head and neck cancer. *HNO* 1992; 40: 90-93.
55. Sercarz JA, Bailet JW, Abemayor E, Anzai Y, Hoh CK, Lufkin RB. Computer Coregistration of Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Images in Head and Neck Cancer. *A J Otorhinolar* 1998; 19 (2): 130-135.
56. Slevin NJ, Collins CD, Hastings DL, Waller ML, Johnson RJ, Cowan RA, Birzgalis AR, Farrington WT, Swindell R. The diagnostic value of positron emission tomography (PET) with radiolabelled fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 548-554.
57. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lipmann SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N engl J Med* 1993; 328: 184-194.
58. Werner JA. Aktueller Stand der Versorgung des Lymphabflusses maligner Kopf-Hals-Tumoren. *Eur Arch Otorhinolaryng (Suppl.)* 1998; 1: 1-85.
59. Wittekind, C.; Greene, F.L.; Hutter, R.V.P.; Klimpfinger, M.; Sobin, L.H. *TNM-Atlas, Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours* 5. Ausgabe, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2004.

60. Wong W, Chevretton E, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R, Baddeley H, Tierney P, Maisey M. A prospective study of FDG-PET imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 209-214.

## 10. Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran danke ich Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Klinikum Großhadern, an dessen Klinik ich die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit erhielt.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. Stephan Lang für die kompetente, umfangreiche Betreuung und für die Überlassung des interessanten Themas. Außerdem möchte ich mich für seine tatkräftige Unterstützung und v.a. für seine Geduld bei der Korrektur der Arbeit danken.

Ferner gilt mein Dank, Herrn PD Dr. med. Reinhold Tilling und Frau Dr. med. Gabriele Pöpperl, die durch Ihre Erfahrungen auf dem Gebiet der Positronenemissionstomographie entscheidend zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Durch Ihre Hilfe bei der Auswertung, Organisation und Durchführung der PET-Messungen konnte diese Arbeit erst vervollständigt werden.

Weiterhin bin ich Herrn Dr. med. Lorenz Jäger zu großem Dank verpflichtet, der die Auswertungen der radiologischen Bilder übernahm.

Außerdem danke ich natürlich den Kolleginnen und Kollegen der HNO-Klinik, die mich bei der Durchführung und Vollendung meiner Arbeit unterstützt haben.

München 2004

Olcay Dagdelen

## 11. Lebenslauf

### Angaben zur Person:

Name, Vorname: Dagdelen, Olcay  
Geburtsdatum: 28.02.1975  
Geburtsort: Esme / Türkei  
Geschlecht: männlich  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: verheiratet seit 01.07.1999

### Schulausbildung:

09/81-08/85 Grundschulen an der Klenzestr. / München  
09/85-07/94 Klenze-Gymnasium in München  
07/94 Abitur

### Studium:

10/94-10/97 Medizinstudium an der Universität Leipzig  
09/96 Ärztliche Vorprüfung  
08/97 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/97-12/00 Medizinstudium an der Ludwig Maximilians Universität München  
09/99 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1999/2000 Praktisches Jahr:  
1. Innere Medizin, Kardiologie am Klinikum Großhadern, München  
2. Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde am Klinikum Großhadern, München  
3. Chirurgie am Städtischen Krankenhaus München Harlaching  
12/00 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
02/01-07/02 Arzt im Praktikum an der HNO-Klinik des Zentralklinikums Augsburg  
Seit 01.08.2002 Assistenzarzt an der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik am Zentralklinikum Augsburg. Direktor der Klinik: Prof. Dr. Dr. med. F.X. Brunner

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der erlaubten Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und werden nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Diese Dissertation wurde weder in gleicher, noch in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

München, Juli 2004

Olcay Dagdelen

Dateiname:           Dissertationsarbeit\_PET  
Verzeichnis:        D:\Doktorarbeit  
Vorlage:            C:\Dokumente und Einstellun-  
                      gen\Olcay\Anwendungsdaten\Microsoft\Vorlagen\Normal.dot  
Titel:                Nicht-invasive Dignitätsbestimmung von HNO-Tumoren mit-  
                      tels Positronenemissionstomographie  
Thema:  
Autor:               Dagdelen, Olcay  
Stichwörter:  
Kommentar:  
Erstelldatum:       22.07.2004 10:25  
Änderung Nummer:   19  
Letztes Speicherdatum:   05.11.2004 8:44  
Zuletzt gespeichert von:   hnodag  
Letztes Druckdatum:   05.11.2004 9:53  
Nach letztem vollständigen Druck  
  Anzahl Seiten:     78  
  Anzahl Wörter:    13.187 (ca.)  
  Anzahl Zeichen:   83.083 (ca.)