

Technische Universität München
Abteilung Nuklearmedizin
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

Staging von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches
Nachweis von synchronen Zweittumoren mit ¹⁸F-FDG-PET/CT

Madeleine Schrank

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

2. apl. Prof. Dr. M. Essler

Die Dissertation wurde am 25.07.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Nuklearmedizin am 12.06.2013 angenommen.

Berichterstatter: Univ-Prof. Dr. med. Markus Schwaiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gustav K. von Schulthess

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Klaus Strobel

Dekan: Univ-Prof. Dr. med. Markus Schwaiger

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2013

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | III |
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Tabellenverzeichnis | VI |
| Abkürzungsverzeichnis | VI |
| | |
| 1 Kopf-Hals-Tumore | 1 |
| 1.1. Epidemiologie | 1 |
| 1.2. Ätiologie und Pathogenese | 4 |
| 1.3. Anatomie und TNM – Klassifikation | 4 |
| 1.4. Klinische Symptomatik | 6 |
| 1.5. Therapie und Prognose | 8 |
| 1.6. Zweitkarzinome bei ORL-Patienten | 9 |
| 1.7. Primärdiagnostik | 10 |
| 1.8. Weitere bildgebende Verfahren (CT/MRT) | 10 |
| 1.9. Problematik der Diagnostik mit morphologischen Bildgebungsverfahren .. | 11 |
| 1.10. Residual- und Rezidivdiagnostik | 11 |
| | |
| 2 ¹⁸F-FDG-PET/CT | 14 |
| 2.1. Allgemein | 14 |
| 2.2. Technische Details | 14 |
| 2.2.1. PET-Komponente | 14 |
| 2.2.2. PET/CT-Kombination | 15 |
| 2.2.3. Bildrekonstruktion | 16 |
| 2.2.4. ¹⁸ F-FDG als Marker des Glukosestoffwechsels im Tumor | 16 |
| 2.2.5. Weitere Radiopharmaka | 18 |
| 2.2.6. Strahlenbelastung | 18 |
| 2.2.7. Technische Probleme | 19 |
| 2.3. PET/CT bei ORL- Plattenepithelkarzinomen | 21 |
| | |
| 3 Zielsetzung der Studie | 27 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4 | Material und Methoden | 28 |
| 4.1. | Patientenkollektiv | 28 |
| 4.2. | Untersuchungsablauf / PET/CT-Protokoll | 28 |
| 4.3. | Auswertung | 29 |
| 4.4. | Statistik und Goldstandard | 29 |
| 5 | Ergebnisse | 30 |
| 5.1. | Lokalisation der Zweitkarzinome | 32 |
| 5.2. | Ausdehnung und Histologie der Zweitkarzinome | 37 |
| 5.3. | Mit FDG-PET/CT nicht entdeckte Zweitkarzinome | 38 |
| 5.4. | Nachweis von Fernmetastasen | 39 |
| 5.5. | Falsch-positive PET/CT-Befunde | 39 |
| 5.6. | Zusammenhang zwischen Lokalisation und Ausdehnung des Primärkarzinoms und Häufigkeit von Zweitkarzinomen | 39 |
| 5.7. | Therapeutische Konsequenzen | 40 |
| 6 | Diskussion | 41 |
| 6.1. | Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Resultaten anderer PET- und PET/CT-Studien | 41 |
| 6.2. | Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Resultaten anderer bildgebender Verfahren (CT, MRT) | 43 |
| 6.3. | Vergleich mit Panendoskopie | 44 |
| 6.4. | Problem der falsch-negativen und falsch- positiven Befunde mit PET/CT | 44 |
| 6.5. | Limitationen der Studie | 46 |
| 7 | Zusammenfassung: ¹⁸ F-FDG-PET/CT im Nachweis synchroner Zweittumore beim primären Staging von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- Hals-Bereich | 46 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 48 |
| 9 | Anhang | 57 |

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Inzidenzen für Mundhöhlenkarzinome
- Abb. 2 Inzidenzen für Larynxkarzinome
- Abb. 3 Skizze des oberen Aerodigestivtraktes
- Abb. 4a/b Rezidiv eines Zungenkarzinoms
- Abb. 5 Bild eines PET/CT-Scanners
- Abb. 6 Beispiel eines PET/CT-Bildes
- Abb. 7 Lymphoepitheliäre Anreicherung
- Abb. 8 Muskuläre Anreicherung
- Abb. 9 T-Staging
- Abb. 10a-c N-Staging
- Abb. 11a/b T- und N-Stadien
- Abb. 12 Beispiel eines Patienten mit zwei synchronen Karzinomen
- Abb. 13 Beispiel eines Patienten mit drei synchronen Karzinomen
- Abb. 14 Weiteres Beispiel eines Patienten mit drei synchronen Karzinomen
- Abb. 15 Therapeutische Konsequenzen

Tabellenverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| Tab. 1 | 5-Jahres-Überlebensrate von HNO-Karzinomen |
| Tab. 2a/b | Ergebnisse für korrektes N-Staging |
| Tab. 3 | Merkmale aller Patienten |
| Tab. 4 | Lokalisationen der Zweitkarzinome |
| Tab. 5 | Details der Patienten mit zwei synchronen Primärkarzinomen |
| Tab. 6 | Details der Patienten mit drei synchronen Primärkarzinomen |
| Tab. 7 | Details der Patienten mit vier synchronen Primärkarzinomen |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|--|
| ^{18}F -FDG | ^{18}F Fluoro-2-Desoxyglukose |
| Abb. | Abbildung |
| ADT | Aerodigestivtrakt |
| CO_2 | Kohlenstoffdioxid |
| CT | Computertomographie |
| CTx | Chemotherapie |
| d. h. | das heißt |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DOPA | Dopamin |
| EANM | European Association of Nuclear Medicine |
| FNAC | Fine Needle Aspiration Cytology |
| GE | General Electric |
| Gl. | Glandula |
| GLUT | Glukosetransporter |
| HLA | Human Leucocyte Antigen |
| HNO | Hals-Nase-Ohr |

| | |
|-------|--|
| HNSCC | Head Neck Squamous Cell Carcinoma |
| HPV | Humane Papillomviren |
| HU | Houndsfield-Units |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IMRT | Intensitätsmodulierte Radiotherapie |
| KM | Kontrastmittel |
| kV | Kilovolt |
| M. | Musculus |
| mA | Milliampere |
| MAR | Metallartefakte |
| MBq | Megabequerel |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mSV | Millisievert |
| n | Anzahl |
| N. | Nervus |
| NADPH | Nicotinamidadenindinukleotidphosphat |
| ND | Neck Dissection |
| NPV | Negative Predictive Value |
| NSCLC | Non Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) |
| ORL | Oto-Rhino-Laryngologie |
| OSEM | Ordered Subset-Expectation Maximisation |
| PE-Ca | Plattenepithelkarzinom |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PPV | Positive Predictive Value |
| RCTx | Radiochemotherapie |
| RNA | Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure) |

| | |
|------|--|
| ROI | Region of Interest |
| RTx | Radiotherapie |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Bronchialkarzinom) |
| SUV | Standard Uptake Value |
| Tab. | Tabelle |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| US | Ultraschall |
| vgl. | vergleiche |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1. Kopf-Hals-Tumore

1.1. Epidemiologie

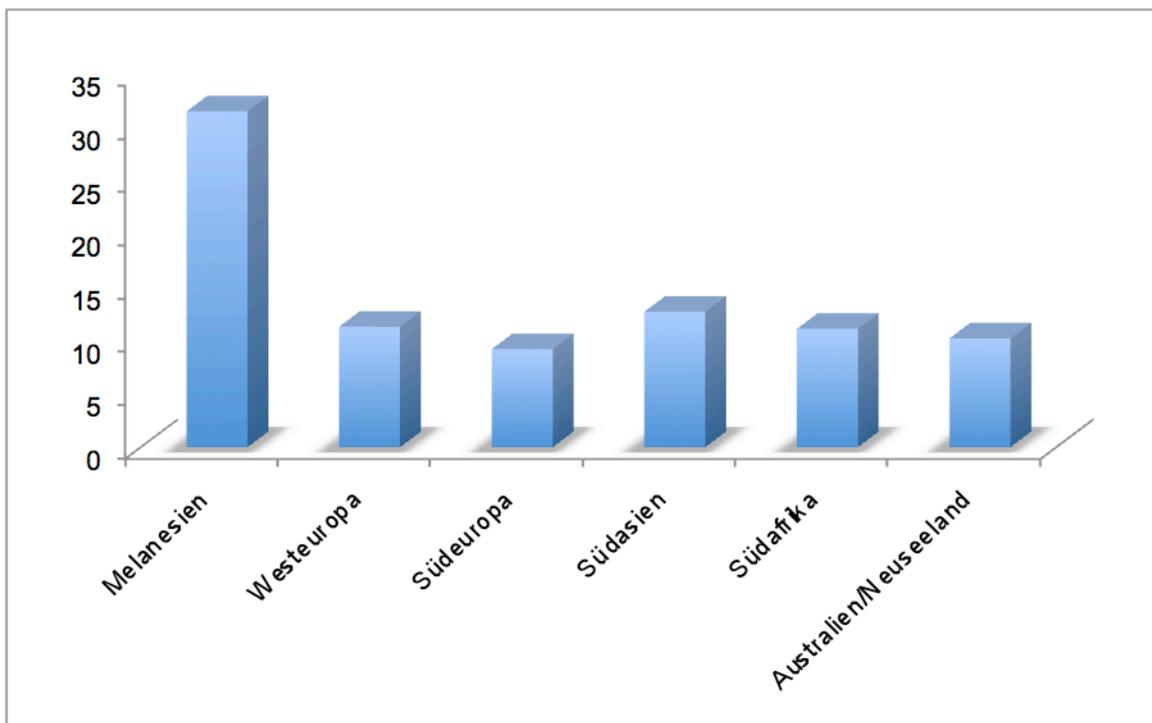
Unter Kopf-Hals-Tumoren versteht man eine Gruppe maligner Tumore, die im HNO-Bereich ihren Ursprung haben. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (94,5 %) handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. [1]

In Europa und den USA stellen die ORL-Tumore ca. 6 % aller neu diagnostizierten Malignome dar. Weltweit werden jährlich mit steigender Tendenz mehr als 650.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. 7/100.000. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Die ORL-Tumore betreffen deutlich häufiger Männer als Frauen, im Verhältnis von ca. 3:1. [2]

Hinsichtlich des Entwicklungsstandes eines Landes konnten ebenfalls Unterschiede festgestellt werden: Die Inzidenz von Kopf-Hals-Karzinomen ist in Entwicklungsländern 1,5-mal höher als in Industriestaaten (vgl. Entwicklungsländer / Industriestaaten: 258 / 164 pro 1.000 Einwohner). Noch signifikanter ist der Unterschied in den Mortalitätsraten, die in Entwicklungsländern mehr als doppelt so hoch ist, wie in Industriestaaten (156 / 70 pro 1.000 Einwohner). [2]

Zusätzlich spielt das Vorhandensein spezieller Risikofaktoren eine große Rolle in der geographischen Verteilung bestimmter Karzinomarten. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel der Inzidenzen ausgewählter Länder und Regionen für das Mundhöhlenkarzinom:

Abb. 1 Inzidenzen für Mundhöhlenkarzinome pro 100.000 Einwohner



Quelle [2]

Weltweit am häufigsten tritt das Mundhöhlenkarzinom in Melanesien (pazifische Inselgruppe nordöstlich von Australien; 31,5 pro 100.000 Männer und 20,2 pro 100.000 Frauen) und Südostasien auf. Verantwortlich hierfür ist das Kauen von Betelnüssen. In West- und Südeuropa sowie im Süden Afrikas hat der Zigaretten- und Alkoholkonsum Einfluss auf die Inzidenzen:

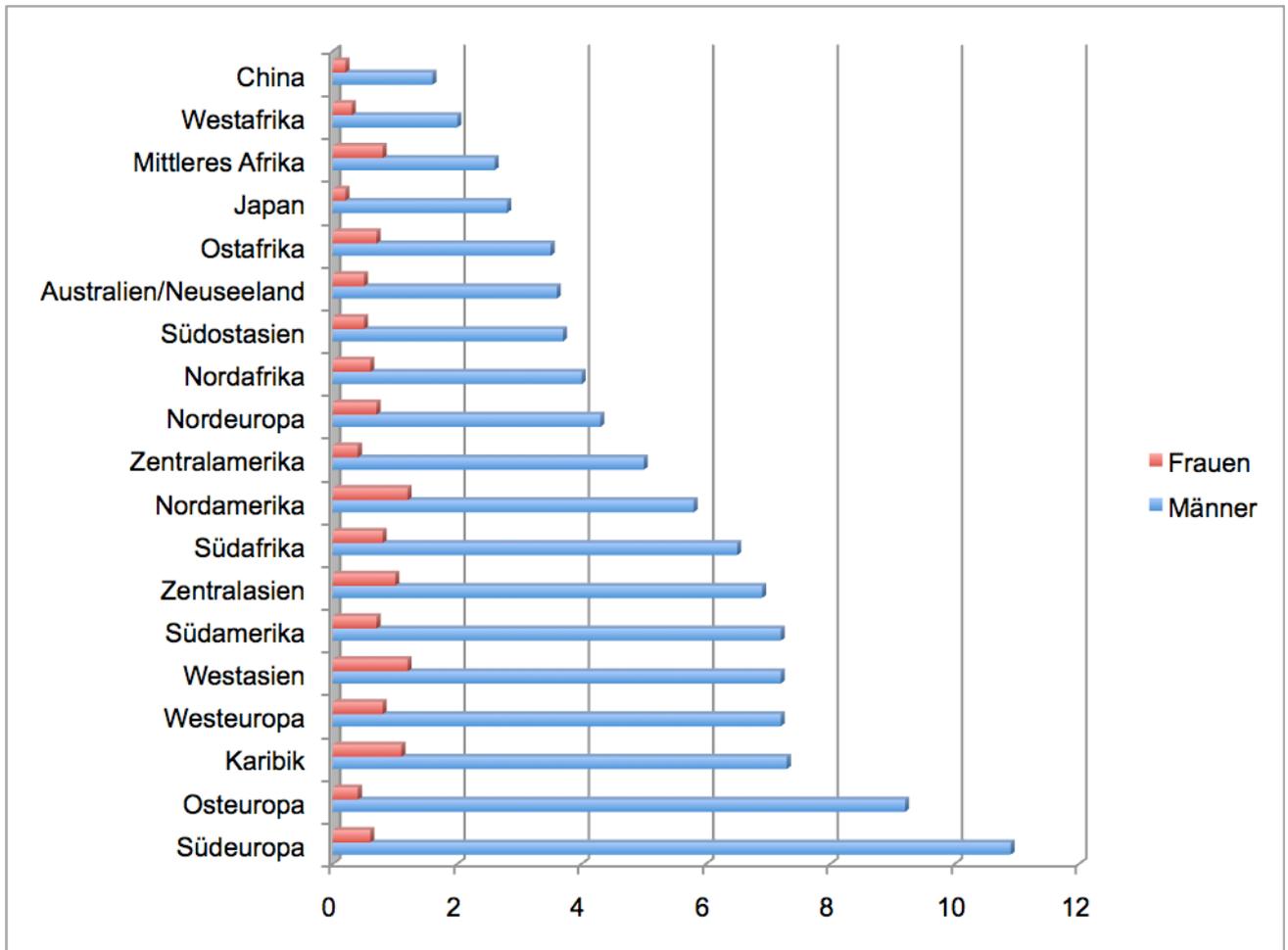
Westeuropa: 11,3, Südeuropa: 9,2, Südafrika: 11,1 pro 100.000 Einwohner

In Australien und Neuseeland ist das häufig auftretende Lippenkarzinom für die hohe Inzidenzrate verantwortlich. Der entscheidende Risikofaktor ist hier die hohe Sonneneinstrahlung. [2]

Das Larynxkarzinom (159.000 Neuerkrankungen, 90.000 Tote weltweit pro Jahr) ist in erster Linie ein Krebs des Mannes. Das Geschlechterverhältnis (fast 7:1) ist größer als bei allen anderen Lokalisationen. Bei Frauen tritt es nur selten auf, vor allem in entwickelten Ländern. Es gibt eine breite geographische Variabilität in der Inzidenzrate dieses Karzinoms. Hoch-Risiko-Länder sind in Südeuropa (Frankreich, Italien, Spanien), Osteuropa (Russland, Ukraine), Südamerika (Uruguay, Argentinien) und Westasien (Türkei, Irak), (siehe Abb. 2). Das Hauptrisiko für das Larynxkarzinom ist der Zigaretten- und Alkoholkonsum.

Bevölkerungsgruppen mit dem höchsten Risiko sind also dort zu finden, wo beide Gewohnheiten zusammen kommen. [2]

Abb. 2 Inzidenzen für Larynxkarzinome pro 100.000 Einwohner



Quelle [2]

Nasopharynxkarzinome sind mit 80.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit eher selten (0,7 % aller Malignome). Allerdings ist die geographische Verteilung auffällig. In Südchina beispielsweise ist die Inzidenz besonders hoch, aber auch in Südostasien, Nordostindien, Nordafrika und bei den Inuits in Kanada und Alaska ist die Rate überdurchschnittlich hoch. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (M:F = 2,3:1). Der Verdacht, dass hier ursächlich eine genetische Komponente zugrunde liegt, erhärtet sich, wenn man zum Beispiel Migrationspopulationen aus China oder Nordafrika betrachtet. Auch sie, ebenso wie ihre Kinder, weisen ein erhöhtes Risiko auf, an einem Nasopharynxkarzinom zu erkranken. [2] In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Haplotypen des

humanen Leukozytenantigensystems (HLA-System) und einer Prädisposition zum Nasopharynxkarzinom nachgewiesen werden. [3,4]

1.2. Ätiologie und Pathogenese

Chronischer Alkoholkonsum und Zigarettenrauchen sind die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von Kopf-Hals-Tumoren. Beide Genussgifte haben nicht nur einen additiven Effekt, sondern erhöhen das Karzinomrisiko multiplikativ. Alkoholabusus prädisponiert insbesondere zur Entwicklung von Karzinomen in Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx sowie im supraglottischen Larynx. Intensives Zigarettenrauchen führt bevorzugt zur Entwicklung von Larynxkarzinomen. [5,6]

Als weitere ätiologische Faktoren werden berufsbedingte Umweltgifte wie Asbest, Holzstaub, Zement- und Teerprodukte, Metalldämpfe sowie Lösungsmittel in der Pathogenese der Kopf-Hals-Karzinome vermutet. [7,8]

Larynxkarzinome können sich aus einer Larynxpapillomatose entwickeln. Auch das humane Papillomavirus (HPV) der Typen 6 und 11 kann an der Entstehung eines Larynxkarzinoms beteiligt sein. Ähnliche Assoziationen bestehen beim Tonsillenkarzinom mit dem HPV Typ 16. [9]

Beim Nasopharynxkarzinom spielt die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus eine ätiologische Rolle. Diesen Virus kann man nicht in normalen Epithelzellen des Nasopharynx nachweisen, dafür aber in allen Tumorzellen, sowie in dysplastischen Vorstufen. [10]

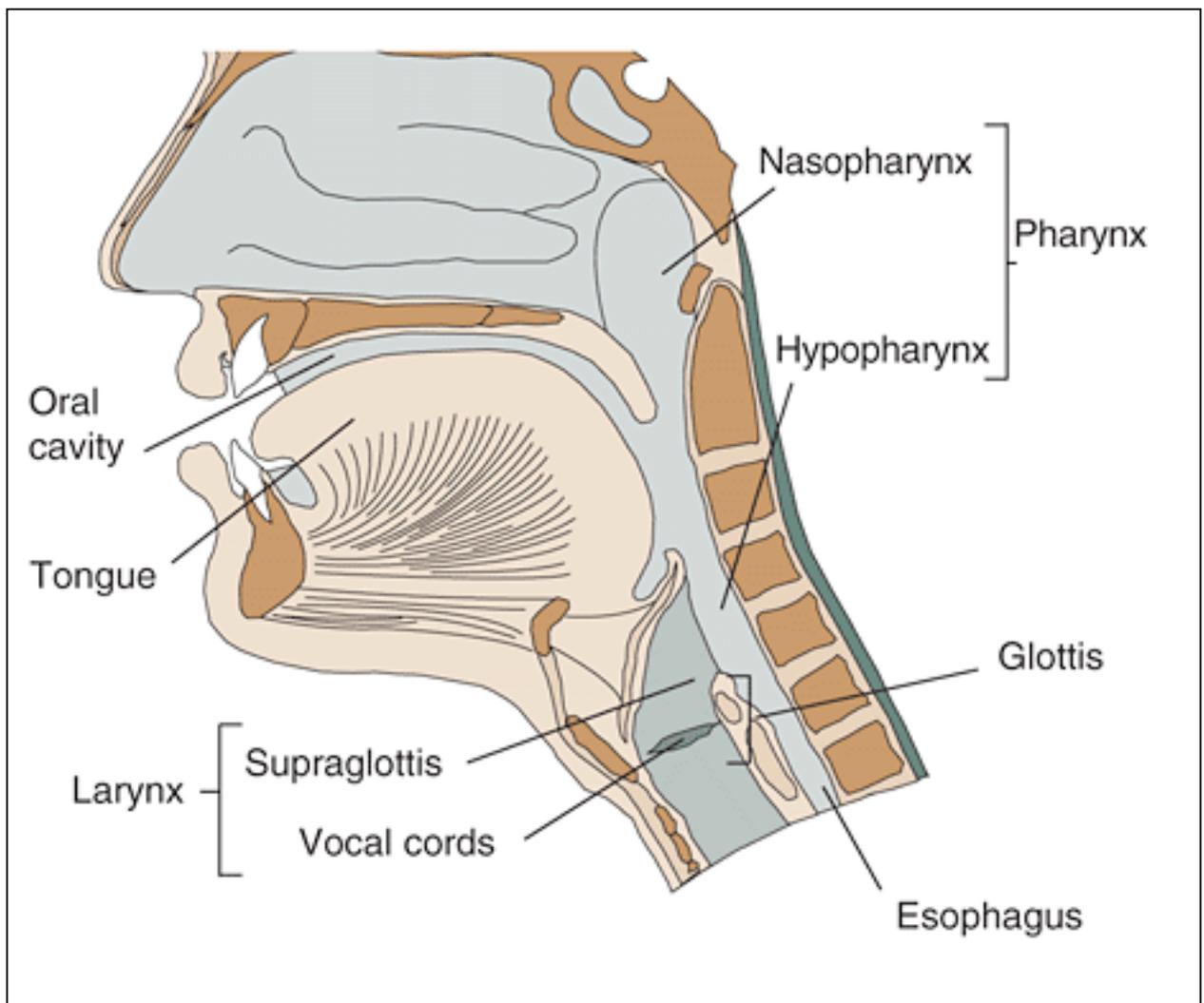
Über 66 % der HNO-Tumor-Patienten stellen sich in einem fortgeschrittenen Stadium vor. Etwa die Hälfte davon erkrankt in den ersten zwei Jahren nach der Therapie an einem Rezidiv. [11] Ca. 25 % der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen. [12]

1.3. Anatomie und TNM - Klassifikation

Der Oberbegriff „Kopf-Hals-Region“ bezeichnet unterschiedliche Subregionen. Eine wichtige Subregion ist der obere aerodigestive Trakt, ein mukosaler Schlauch vom Lippenrot bis zum zervikalen Ösophagus inklusive der nasalen und

paranasalen Atemwege. Die ICD-10-Klassifikation der WHO unterscheidet weiter zwischen oralen, pharyngealen, sinunasalen und laryngealen Malignomen. Den pharyngealen Raum kann man weiter unterteilen in Oropharynx, bestehend aus Tonsillenregion, weichem Gaumen, Zungengrund (distal des Sulcus terminalis) und hinterer Pharynxwand, in Nasopharynx, welcher dem Raum zwischen Nasenhöhle und Rachen entspricht, und in Hypopharynx, bestehend aus der Sinus-Piriformis-Region, der Postcricoid-Region und den inferioren, posterioren und lateralen Pharynxwänden. Laryngeale Malignome können entweder supraglottisch, d.h. im Vestibulum laryngis, glottisch, oder subglottisch, also unterhalb der Stimmbänder lokalisiert sein (siehe Abb. 3). [13,14]

Abb. 3 Skizze des oberen Aerodigestivtraktes



Quelle National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA); www.niaaa.nih.gov

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Systematik des TNM-Systems der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) und ist für jede Tumorlokalisation gesondert definiert. Bei der Bestimmung des T-Stadiums spielt nicht nur die Ausdehnung in Zentimeter, sondern auch die Beteiligung benachbarter Strukturen eine Rolle.

Während sich die Einteilung des T-Stadiums in Oro- und Hypopharynx primär an der Ausdehnung in Zentimeter orientiert, wird bei der Klassifizierung in Nasopharynx und Larynx hauptsächlich die Infiltrationsart und –tiefe benachbarter Strukturen berücksichtigt. Bei Larynxkarzinomen wird noch einmal in Supraglottis, Glottis und Subglottis unterteilt. Eine wichtige Rolle spielt hier zusätzlich die Stimmlippenbeweglichkeit. Bei der N-Klassifikation ist nur die des Nasopharynx gesondert definiert (siehe T- und N-Klassifikation nach der UICC im Anhang).

1.4. Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik von HNO-Tumoren kann je nach Lokalisation sehr unterschiedlich ausfallen. Es kann schon früh zu Symptomen wie z.B. Heiserkeit beim Glottiskarzinom kommen, wohingegen beispielsweise relativ große Tumore des Sinus piriformis auf Grund seiner Nachgiebigkeit noch völlig asymptomatisch sein können. [15]

Bei der Symptomatik des Nasopharynxkarzinoms können vier Grundformen unterschieden werden:

- Respiratorisch (behinderte Nasenatmung)
- Otologisch (Paukenerguss mit Schalleitungsschwerhörigkeit)
- Regionär-metastatisch (hochsitzende Halslymphknotenvergrößerungen)
- Ophthalmo-neurologisch (einseitige Neuralgien und/oder Hirnnervenausfälle)

Die Symptomatologien wurden von einigen Autoren zu Syndromen zusammengefasst. Hier eine Übersicht der drei wichtigsten Syndrome:

„Seitennischentrias“ nach Zange:

- Einseitige Trigeminusneuralgie
- Tubenverschluss
- Lymphknotenmetastase

„Trottersche“ Trias:

- Schwerhörigkeit
- Trigeminusneuralgie
- Behinderte Nasenatmung

„Sechssersyndrom“:

- Trottersche Trias
- Lymphknotenmetastase
- Kieferklemme

In der Frühphase dominiert bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (bis zu 50 %) der rhinologisch-otologische Symptomenkomplex. Hierzu zählen einseitige Schalleitungsschwerhörigkeit, einseitiger Schnupfen, einseitige seröse oder blutig-seröse Nasensekretion und einseitige hochsitzende Halsschmerzen. Sollte ein Patient eines oder mehrere dieser Symptome nennen, so sollte immer durch eine ausführliche Diagnostik ein Nasenrachenmalignom ausgeschlossen werden.

Frühe Karzinome der Mundhöhle und des Oropharynx unter 1 cm können völlig asymptomatisch sein und als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Beschwerden von Oropharynx-Karzinomen können zum Beispiel starke Schmerzen beim Schlucken und verwaschene, kloßige Sprache sein. Eine einseitige Größenzunahme der Tonsille, Induration des Zungengrundes, Hypoglossusparese, Kieferklemme, Fötör ex ore, blutig tingiertes Sputum und ins Ohr ausstrahlende Schmerzen sind typische Zeichen des Oropharynxmalignoms. Nicht selten ist eine regionale Halslymphknotenmetastase das erste auffallende Krankheitszeichen (bis zu 20 %). [15]

Dies ist auch häufig beim Hypopharynx-Karzinom der Fall. Ferner können hier Dysphagie und Schmerzen beim Schlucken, Heiserkeit und Atembehinderung bei direktem Befall des Kehlkopfes oder des N. recurrens auftreten.

Bei Befall des Larynx ist die genaue Lokalisation ausschlaggebend. Ist die Glottis betroffen, besteht fast immer eine persistierende und zunehmende Stimmstörung bzw. Heiserkeit, welche eine Frühdiagnose ermöglicht. Bei supraglottischen Tumoren sind unbestimmte Halsschmerzen, Dysphagie oder Odynophagie als Erstsymptome häufig, aber meist verbunden mit fortgeschrittenem Tumorwachstum. Bei Epiglottiskarzinomen fehlen oft jegliche Symptome. Bei subglottischen Tumoren kann Dyspnoe das Erstsymptom sein. Als Spätsymptome bei fortgeschrittenen Tumorstadien sind der inspiratorische Stridor mit Dyspnoe, blutiger Auswurf und / oder schmerzhaftes, hochgradiges Schluckbehinderungen anzusehen. [15]

1.5. Therapie und Prognose

Die Therapieschwerpunkte bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten verschoben: weg vom primär chirurgischen Ansatz hin zu einer Kombination aus Operation, prä- oder postoperativer Bestrahlung und neoadjuvanter oder Induktionschemotherapie. Die Entscheidung, welche Therapie vorzunehmen ist, erfolgt in Abhängigkeit von histologischer Diagnose, Tumorlokalisierung, -ausdehnung, Begleiterkrankungen und Allgemeinzustand des Patienten. Generell wird bei lokal begrenzten Karzinomen (T1, T2, N0) eine komplette Resektion angestrebt, ggf. ergänzt durch eine adjuvante Strahlentherapie. Da viele Tumore erst in fortgeschrittenen Stadien (\geq T3, N+) diagnostiziert werden, ist die kombinierte Radiochemotherapie in kurativer Intention eine sehr häufig durchgeführte primäre Therapie. Liegen bereits Fernmetastasen vor, kommt in der Regel eine palliative Chemotherapie zum Einsatz. [16]

Mit der Einführung neuerer Bestrahlungstechniken, wie der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate verbessert. Unter Ausnutzung aller Therapieoptionen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I bis zu 90 % und fällt bis Stadium IV auf unter 30 % ab (siehe Tabelle 1). [17]

Tab. 1 5-Jahres-Überlebensrate von HNO-Karzinomen

| | 5-Jahres-Überlebensrate [%] |
|--------------------|------------------------------------|
| Stadium I | 75-90 |
| Stadium II | 40-70 |
| Stadium III | 20-50 |
| Stadium IV | 10-30 |

Quelle [17]

Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert darüber hinaus je nach Lokalisation und Stadium von über 90 % beim glottischen Larynxkarzinom bis zu ca. 56 % bei Mundhöhlenkarzinomen. [17]

1.6. Zweitkarzinome bei ORL-Patienten

Vor über 100 Jahren beschrieb bereits Theodor Billroth, dass Patienten, die bereits an einem Primärtumor leiden oder litten, einen zweiten Primärtumor entwickeln können. Diese Erkenntnis wurde seither in vielen Studien und Berichten bestätigt. Aufgrund des weit verbreiteten Alkohol- und Nikotinabusus bei Patienten mit HNO-Tumoren, neigen diese in besonderem Masse zur Entwicklung von Zweittumoren. Das Phänomen der multifokalen, syn- und metachronen Karzinogenese bezeichnete Slaughter bereits 1953 als „field cancerization“ des oberen Aerodigestivtraktes. [18]

1964 beschrieb Ju Ergebnisse einer Studie mit 2700 Autopsien, von denen 340 Patienten aufgrund einer Kopf-Hals-Neoplasie verstarben. Bei 6 % der 2.700 Patienten konnte ein Zweittumor nachgewiesen werden, während der Anteil von Zweitkarzinomen bei den Patienten mit ORL Karzinomen deutlich höher war (15,5 %). [19] Die Prävalenz von Zweit - Plattenepithelkarzinomen liegt nach Obduktionsergebnissen zwischen 3,7 und 15,5 %. [20] In der Untergruppe der Hochrisikopatienten werden jährlich bei 4 % der Patienten Zweitkarzinome entdeckt. [21]

Man unterscheidet synchrone und metachrone Zweittumore. Synchron bedeutet, dass die Diagnose des Zweittumors innerhalb von vier Wochen nach Diagnose des Primärtumors gestellt wird. Metachrone Zweittumore werden erst im Zeitraum danach diagnostiziert. Metachrone Tumore betreffen sehr häufig den Ösophagus oder die Lunge, wohingegen synchrone Zweittumore eher als klinisch

asymptomatische Läsionen im ORL-Bereich auftreten. [22,23] Auch das Alter scheint bei der Entwicklung von Zweitkarzinomen eine Rolle zu spielen. Jones et al. stellten in ihrer Studie fest, dass 43 % der Patienten, die an einem Zweittumor litten noch unter 60 Jahre waren. Auch die 15-Jahres-Ueberlebensrate liegt bei Patienten mit Zweittumor nur noch bei 20 %, während sie bei der Gruppe ohne Zweitkarzinom mit 44 % deutlich besser ist. [22]

Neben dem genauen Staging des Primärtumors ist die Erfassung von Zweitkarzinomen essentiell und hat meist entscheidenden Einfluss auf Therapie und Prognose. Deshalb ist es sehr wichtig, mit bildgebenden Verfahren Zweitkarzinome sicher und in einem frühen Stadium zu erfassen.

1.7. Primärdiagnostik

Zur Primärdiagnostik gehört neben der allgemeinen Anamnese stets Inspektion und Palpation des Kopf-Hals-Bereichs inklusive der einsehbaren Mundhöhle. In vielen Zentren wird bei Patienten mit HNSCC routinemäßig eine Panendoskopie durchgeführt. Diese umfasst eine starre Endoskopie des Mund- / Rachenraumes einschließlich des Ösophagus, der Trachea und des zentralen Bronchialsystems. Panendoskopische Studien über synchrone oder metachrone Plattenepithelkarzinome sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen mit Prävalenzen zwischen 1,4 % und 17 %. [24] Mit der in vielen Zentren standardmäßig durchgeführten kontrastmittelverstärkten Spiral-CT des Halses können ein Teil der Zweitkarzinome im ORL-Bereich erkannt werden. Manche Autoren plädieren für eine standardmäßige Durchführung einer Thorax-CT, um die häufig auftretenden Zweitkarzinome in der Lunge erkennen zu können. [21]

1.8. Weitere bildgebende Verfahren (CT / MRT)

Die CT ist seit Jahren die meist verwendete Schnittbildgebung von ORL Tumoren. Sie zeichnet sich durch ihre kurze Untersuchungszeit und gute Verfügbarkeit aus. Bei ORL Tumoren wird zunehmend die MRT eingesetzt. 2002 untersuchten Greess et al. die Vor- und Nachteile der CT und MRT im Kopf-Hals-Bereich. Die MRT hatte Vorteile in Bezug auf die Bestimmung der Infiltrationstiefe und anatomische Ausdehnung der Raumforderung, sowie hinsichtlich des submukösen Wachstums. Die CT war limitiert in der Detektion von Tumoren, die

kein Kontrastmittel aufnahmen (ca.15 %). In diesen Fällen war die MRT durch den besseren Weichteilkontrast überlegen. Zusätzlich lassen sich mit MRT die Infiltration der Dura und des Cerebrums besser als mit der CT darstellen. [25]

Eine weitere Studie von Peters et al. beschäftigt sich mit der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren mittels CT und MRT. 50 konsekutive Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhielten sowohl eine CT- als auch eine MRT-Untersuchung nach standardisierten Untersuchungsprotokollen. Als Referenzstandard diente die Histologie. Es resultierte eine Übereinstimmungsrate CT / Histologie für die Gesamtheit der Tumoren für das Tumorstaging von 86 %, für die MRT betrug sie 87,2 %. Tendenziell ist die MRT der CT in der Beurteilung des T-Stadiums überlegen. Die Diagnostik der Lymphknotenstationen wurde mit beiden bildgebenden Verfahren bei einer Übereinstimmungsrate CT / Histologie von 76,5 % und 68,8 % für die MRT als nicht zufriedenstellend eingeschätzt. Aus den vorliegenden Ergebnissen wird der primäre Einsatz der CT zur Diagnostik von Tumoren der orofazialen Region, des Hypopharynx, des Larynx und deren Lymphknotenstationen empfohlen. Bei Patienten mit Tumoren der Mundhöhle mit metallischen Zahnfüllungen sollte primär eine MRT-Untersuchung erfolgen. [26]

1.9. Problematik der Diagnostik mit morphologischen Bildgebungsverfahren

Die Differentialdiagnose zwischen Tumordinfiltration (z.B. submuköses Wachstum) und perifokaler Entzündung kann auch mit modernsten radiologischen Verfahren schwierig sein. Zusätzlich erschweren die engen anatomischen Verhältnisse im ORL-Gebiet die Diagnostik. Bei der oft funktionellen Bedeutung auch geringgradiger Organüberschreitungen oder Infiltration relevanter Strukturen können minimale Unterschiede im Tumorwachstum eine fundamentale Änderung der therapeutischen Strategie bewirken. [25]

1.10. Residual- und Rezidivdiagnostik

In Anbetracht der vielfältigen Therapieoptionen spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle im Nachweis von Residual- oder Rezidivtumoren. Frühere Studien haben gezeigt, dass die ¹⁸F-FDG-PET der CT und MRT im posttherapeutischen Restaging überlegen ist. Die Sensitivität und Spezifität der ¹⁸F-FDG-PET im Nachweis von Tumorrezidiv oder -persistenz liegt mit ca. 88-100

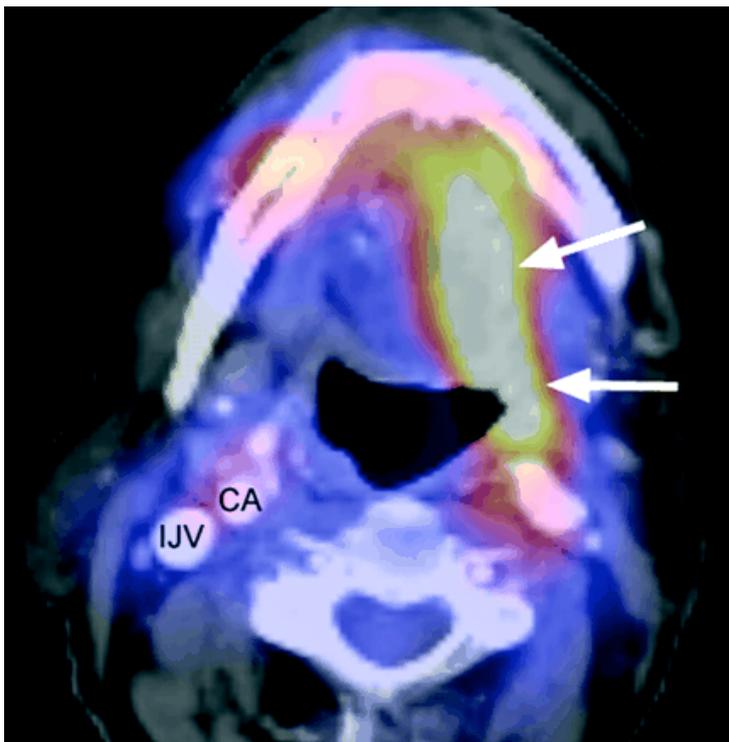
% und 75-100 % deutlich über der der CT (79-92 %) und der MRT (50-57 %). [27, 28, 29] Diese Überlegenheit der PET beruht auf dem Nachweis von Anomalien im Stoffwechsel und nicht in der Anatomie, welche nach chirurgischen Eingriffen und / oder einer Strahlentherapie deutlich verändert sein können. Die Abbildungen 4a und 4b zeigen ein Fallbeispiel, das genau diese Problematik der CT aufzeigt.

Abb. 4a/b Rezidiv eines Zungenkarzinoms



Abb. 4a 63-jähriger männlicher Patient mit lokalem Rezidiv eines Zungenkarzinoms sechs Monate nach chirurgischer Resektion mit negativen Resektionsrändern (R0). Das axiale Kontrastmittel-verstärkte CT-Bild zeigt einen Schnitt auf Höhe der Mundhöhle mit leichter Asymmetrie des Weichteilgewebes entlang des Mundbodens und Gewebshyperplasie links (Pfeilspitzen).

Abb. 4b Fusioniertes PET/CT-Bild der selben Schnittebene



Erhöhte metabolische Aktivität (Pfeile; SUV max. 7,7), die mit dem Weichteilgewebe des CT-Bildes korrespondiert. Der Rezidivverdacht wurde in der anschließenden Biopsie bestätigt. [31]

CA carotid artery; **IJV** internal jugular vein

Die momentanen Empfehlungen zur posttherapeutischen Kontrolle beinhalten nach wie vor ein Baseline-CT oder –MRT vier bis sechs Wochen nach Abschluss der Therapie. [30] Zunehmend wird jedoch insbesondere an Zentren wo ein PET/CT verfügbar ist sowohl Staging als auch Restaging mit PET/CT durchgeführt.

2. ^{18}F -FDG-PET/CT

Abb. 5 Bild eines PET/CT-Scanners



2.1. Allgemein

Im März 2001 ist am Universitätsklinikum Zürich europaweit das erste PET/CT für den klinischen Routinebetrieb installiert worden. Seit seiner Einführung gehört die PET/CT nun zu den international am stärksten wachsenden bildgebenden Methoden überhaupt, mit 500 bis 1000 neu installierten Geräten im Jahr 2004. Das PET/CT wird überwiegend für das Staging, Restaging und bei der Rezidivdiagnostik von onkologischen Patienten eingesetzt. [32,33]

2.2. Technische Details

2.2.1. PET-Komponente

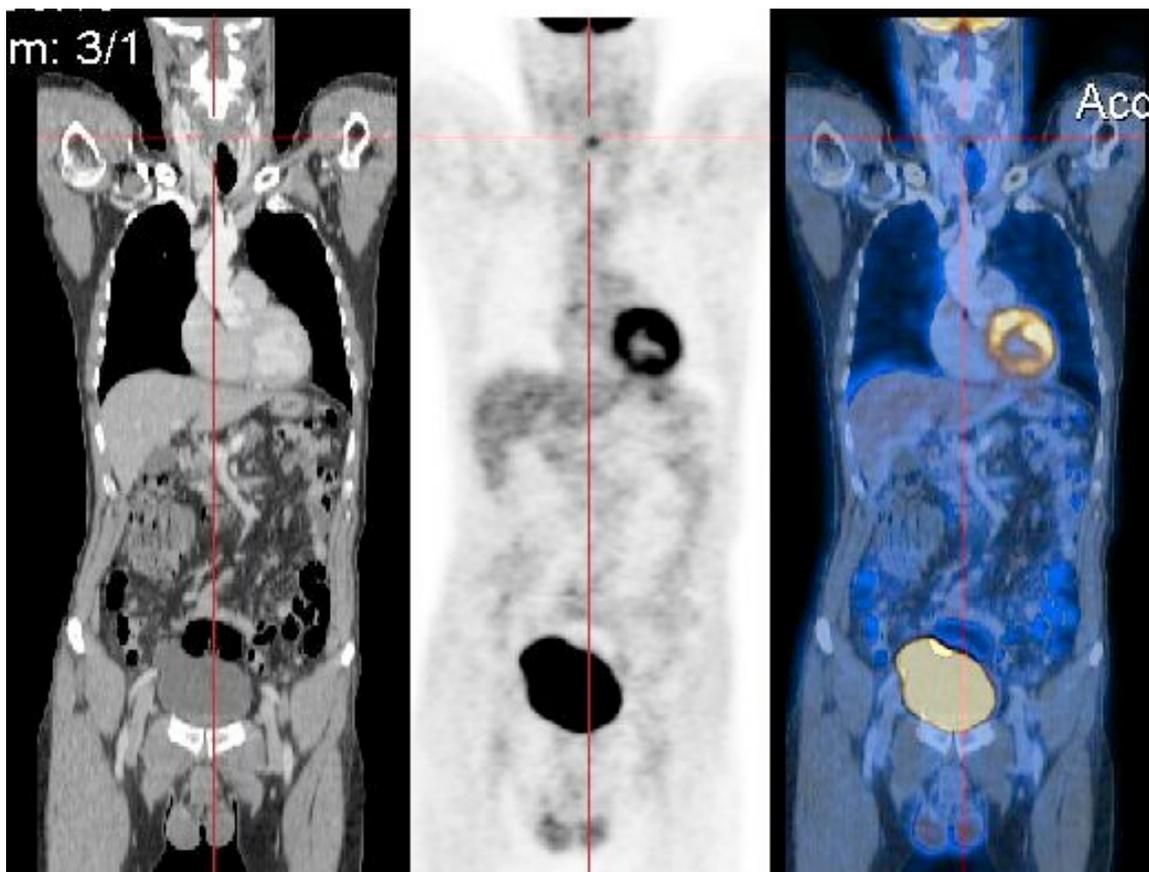
Die Positronenemissionstomographie (PET) wurde 1975 von den zwei amerikanischen Physikern Michel Ter-Pogossian und Michael E. Phelps erfunden. Sie liefert Informationen, die sich grundsätzlich von anderen radiologischen Bildgebungsverfahren unterscheiden. [34] Basierend auf dem Prinzip der Szintigraphie arbeitet die PET mit Positronen-emittierenden Radionukliden, welche an ein Radiopharmakon mit z. B. FDG gebunden sind. Das beim Zerfall auftretende Positron tritt in unmittelbarer Umgebung mit einem Elektron in Wechselwirkung und es werden zwei Gammastrahlen im 180° -Winkel entsandt.

Das Prinzip der PET-Untersuchung besteht darin, Koinzidenzen zwischen je zwei genau gegenüberliegenden Detektoren aufzuzeichnen. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieser registrierten Zerfallsereignisse kann auf die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Körperinneren geschlossen und eine Serie von Schnittbildern errechnet werden.

2.2.2. PET/CT-Kombination

Mit der PET allein kann nur beschränkt Information über die Anatomie gewonnen werden; die Fusion der PET mit der CT erweist sich daher als sehr sinnvoll. Erst mit Hilfe der anatomischen Information der CT-Bilder können so genannte „hot spots“ anatomisch präzise lokalisiert werden. Dies führt insbesondere zu einer höheren Spezifität, aber auch zu einer höheren Sensitivität der Diagnose, wodurch die PET/CT eine präzisere Methode als ihre beiden Komponenten allein darstellt (vgl. Abb. 6). [33]

Abb. 6 Beispiel eines PET/CT-Bildes



PET/CT: links CT, Mitte PET, rechts Fusionsbild

Ein weiterer Vorteil der Kombination von PET und CT besteht darin, dass die CT-Daten für die Schwächungskorrektur der PET Information benutzt werden können. Diese Methode der Schwächungskorrektur verringert die Untersuchungsdauer um ca. 25 - 30 % im Vergleich zur herkömmlichen Methode, bei der eine externe Strahlenquelle zur Schwächungskorrektur eingesetzt wird. [32] Bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches wird am Universitätsspital Zürich, wo die Daten für diese Studie erhoben wurden heute meistens ein „one-stop-shop“ Protokoll angewendet: Zuerst wird eine low-dose Teilkörperuntersuchung durchgeführt, dann die korrespondierende Teilkörper-PET und zum Schluss eine kontrastmittelverstärkte diagnostische Hals-CT. Dies setzt voraus, dass ein leistungsfähiges Spiral-CT im PET/CT-Gerät integriert ist. [32]

2.2.3. Bildrekonstruktion

Die Rekonstruktion der Bilder erfolgt nach einem iterativen Rekonstruktionsprinzip. Hier wird aus den gemessenen Aktivitätsprofilen die räumliche Aktivitätsverteilung geschätzt. Die einzelnen Projektionszeilen werden aus der Schätzung rückwärts berechnet. Das berechnete Bild wird immer wieder neu mit den berechneten Aktivitätsprofilen verglichen, bis die Abweichungen zwischen gemessenen und errechneten Profilen minimal sind. [35] Dieses Verfahren ist wegen der notwendigen Iterationen durch hohe Rechenzeiten belastet. Erst mit der zunehmenden Rechnerleistung und verbesserten Algorithmen vom Typ der „ordered subset-expectation maximisation“ (OSEM) wurde die iterative Rekonstruktion zum heute eingesetzten Standardverfahren.

2.2.4. ^{18}F -FDG als Marker des Glukosestoffwechsels im Tumor

Das „working horse“ unter den klinisch verwendeten PET-Radiopharmaka ist die ^{18}F -Fluordesoxyglukose (^{18}F -FDG). Als Glukose-Analogen besteht es aus dem radioaktiven, Positronen-emittierenden Isotop des Fluor (^{18}F), das bei einer chemischen Reaktion an das Glukosemolekül gebunden wird und dort eine Hydroxylgruppe ersetzt. Hergestellt wird das radioaktive Fluor in einem Zyklotron, in welchem in einer Kernreaktion ^{18}O -Sauerstoff in ^{18}F -Fluor umgewandelt wird. [35]

¹⁸F-Fluordesoxyglukose wird über Glukosetransporter, von den Zellen wie Glukose aufgenommen und dann von der Hexokinase zu ¹⁸F-FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Dieses kann dann aber aufgrund des Fluoridatoms an C2 nicht weiter verstoffwechselt werden und da die Zellmembran für phosphoryliertes ¹⁸F-FDG impermeabel ist, reichert sich FDG intrazellulär an. Die Verteilung von FDG im Körper erlaubt somit Rückschlüsse auf Glukosemetabolismus und -aufnahme verschiedener Gewebe. [36]

In malignen Zellen ist der Verbrauch von Glukose gesteigert. Dies konnte an Hand der Überexpression von Glukosetransportern, vor allem von GLUT-1 sowie von glykolytischen Enzymen nachgewiesen werden. [37] Bereits 1924 formulierte der Biochemiker und Arzt Otto Heinrich Warburg eine Hypothese, die besagt, dass Krebszellen bevorzugt ihre notwendige Energie aus der anaeroben Glykolyse gewinnen und daher Sauerstoff nicht unbedingt für das Krebswachstum notwendig sei. Andere Autoren, wie Robert A. Gatenby [38] halten die aerobe Glykolyse für einen wichtigen Bestandteil des Tumormetabolismus, vor allem bei metastasierenden Zellen. Unabhängig von der Stoffwechselart sind die sezernierten Endprodukte Säuren: CO₂ und Laktat. Ein Abfall des extrazellulären pH-Wertes ist somit unvermeidbar und wurde lange als toxische Konsequenz der gesteigerten Glykolyse angenommen. Neuere Untersuchungen, die sich mit Karzinogenese und Tumor-pH beschäftigten, fanden heraus, dass das saure Milieu offenbar besonders das normale Parenchym und nicht die malignen Zellen schädigt, so dass sich der invasive Tumor auf diese Weise einen Überlebensvorteil verschafft. [39] Neben der Azidose spielt die Vermehrungsfreudigkeit der Tumorzellen ebenfalls eine entscheidende Rolle im gesteigerten Glukosebedarf. So wird über den Pentosephosphatweg zusätzlich Glukose verbraucht, um die für die DNA- und RNA-Synthese notwendigen Bausteine wie NADPH und Ribose bereitzustellen. Es ist offensichtlich, dass die Glukoseaufnahme direkt mit der Tumorprogression korreliert und somit indirekt mit dem Patienten-Outcome zusammenhängt. [38]

Im PET/CT werden im klinischen Alltag Läsionen hinsichtlich Malignität sowohl subjektiv, d.h. visuell, als auch semiquantitativ mit dem sogenannten „standardized uptake value“ (SUV) beurteilt. Bei der Berechnung des SUV wird

sowohl die injizierte Dosis FDG als auch das Körpergewicht des Patienten berücksichtigt und wie folgt berechnet:

$$\text{SUV} = \text{ROI counts} / \text{Injizierte Dosis} \times \text{Körpermasse}$$

ROI steht für „region of interest“ und „ROI counts“ werden in Megabequerel pro Milliliter injizierter Dosis angegeben, die Dosis in Megabequerel und das Gewicht in Gramm. Bei Läsionen mit einem SUV über 2,5 bis 3,0 besteht in der Regel der Verdacht auf Malignität, sofern man klinische Informationen berücksichtigt, da auch entzündliche Herde ähnlich hohe SUVs aufweisen können. [40]

Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von F-18-Verbindungen von etwa 110 Minuten müssen die Verbindungen mindestens ein Mal pro Tag hergestellt werden. Die Versorgung von PET-Scannern ohne Zyklotron kann von einem Zentrum aus geschehen, wobei die Transportzeit sinnvollerweise nicht mehr als zwei Halbwertszeiten, bei F-18 also weniger als vier Stunden betragen sollte. [35]

2.2.5. Weitere Radiopharmaka

Neben ¹⁸F-FDG werden noch zahlreiche andere Radiopharmaka eingesetzt, wie zum Beispiel ¹¹C-Cholin oder ¹⁸F-Cholin bei der Prostata-Karzinom-Diagnostik, ¹⁸F-6-Fluoro-DOPA zur Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren oder ¹⁸F-Fluorid zur Erkennung von Knochenmetastasen. Für die Diagnostik von ORL-Karzinomen wird im klinischen Alltag derzeit praktisch ausnahmslos FDG eingesetzt.

2.2.6. Strahlenbelastung

Die PET/CT-Untersuchung geht je nach Untersuchungsprotokoll mit einer Strahlenexposition von etwa 20-25 mSv einher. Dieser Wert setzt sich aus der Röntgenstrahlenbelastung der CT Untersuchung und der Strahlenbelastung durch die Injektion des Radiopharmakons zusammen. Die effektive Strahlenexposition ist für ¹⁸F-FDG maßgeblich durch die Halbwertszeit des Positronenstrahlers ¹⁸F bedingt und beträgt demnach 0,02 mSv / MBq. [41] Da den Patienten durchschnittlich 350 MBq injiziert wurden, betrug die durchschnittliche Belastung pro PET-Scan 7 mSv. Sie entspricht damit einer typischen Szintigraphie wie z.B. der Skelettszintigraphie (740 MBq, 6 mSv) oder auch etwa der doppelten bis dreifachen Dosis der natürlichen Strahlenexposition, der die europäische Bevölkerung im Durchschnitt ausgesetzt ist (ca. 3 mSv pro Jahr). [42]

2.2.7. Technische Probleme und physiologische Anreicherungen von FDG

Es gibt einige Fehlerquellen, die zu Bild-Artefakten führen können. Hierunter zählen konzentriertes CT-Kontrastmittel, Metallimplantate, physiologische Bewegungen des Patienten wie Atmung und Darmmotilität sowie physiologische Anreicherungen in lymphoepithelialen Geweben, Muskeln und entzündlich veränderten Geweben. Sie alle können im Rahmen der CT-basierten Schwächungskorrektur zu verfälschten SUV-Werten führen.

Da Kontrastmittel wie Iod und Barium die Photonenenergie der PET-Gammastrahlung praktisch nicht, die CT-Strahlenenergie jedoch stark abschwächen, können Fehler in der Schwächungskorrektur entstehen. Wie eine 2003 veröffentlichte Studie von Dizendorf et al. zeigt, ist dieses Problem offenbar nur dann relevant, wenn das Röntgenkontrastmittel Dichten im Bereich oberhalb von 200 HU der Hounsfield-Skala erreicht. [43] Demnach wird momentan empfohlen, zur Kontrastierung des Darmes verdünntes, oral verabreichtes Kontrastmittel für die zur Schwächungskorrektur erstellten CT-Daten zu verwenden. Bei Untersuchungen, die auch intravenöses Kontrastmittel verwenden, sollten die Kontrastmittel-verstärkten CT-Daten nicht zur Schwächungskorrektur verwendet werden, da stark kontrastierte Gefäße, wie z. B. die Aorta Artefakte in den PET-Bildern induzieren können. [33]

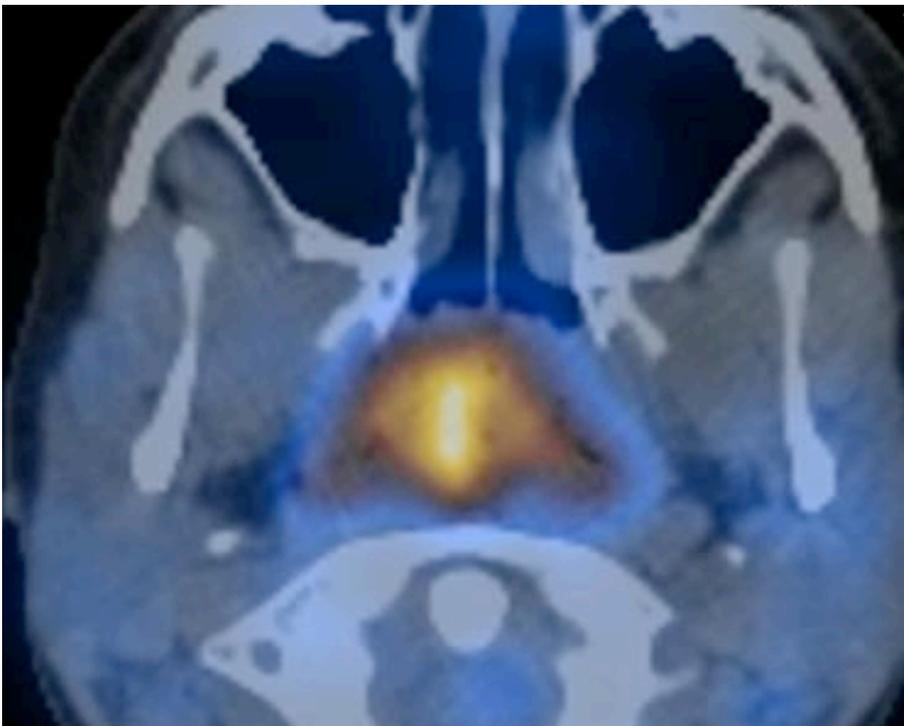
Es kann zu falsch hoher PET-Aktivität kommen, so dass die Aussagekraft im Bereich von Zahnimplantaten herabgesetzt sein kann. Neuere Studien haben bereits Ansätze gefunden, auch dieses Problem zu beheben. Wie Schäfers et al. 2006 in einer Phantomstudie zeigen konnte, ist es mit Hilfe eines Korrekturalgorithmus für Metallartefakte (MAR), der ursprünglich aus der CT-Bildgebung stammt, möglich, den maximalen Fehler von 1.000 HU bzw. 30 % auf 230 HU bzw. 6 % zu reduzieren. Dieses Ergebnis wurde daraufhin in ausgewählten Patienten verifiziert. [45]

Eine dritte potentielle Fehlerquelle stellt die physiologische Atmung dar. Besonders im Bereich des Zwerchfells kommt es durch unterschiedliche Messpunkte des PET und des CT zu Unstimmigkeiten. Während PET-Daten in der Regel in atemfreien Intervallen, also in der end-expiratorischen Position des Zwerchfells erstellt werden, werden CT-Daten normalerweise bei maximaler

Inspiration gewonnen. Dies führt zu einem miss-match zwischen den zwei Datensätzen, wodurch Läsionen in diesem Bereich fehlerhafte Aktivitäten aufweisen können. Eine Analyse dieses Problems hat gezeigt, dass es mit den modernen schnellen Computertomographen am besten ist, die Aufnahme während der Atembewegung durchzuführen, nachdem die Auslenkung des Zwerchfells für gewöhnlich klein ist und die Position während der PET-Aufnahme im Mittel relativ gut mit der CT-Aufnahme überein stimmt. [46] Um dieses Problem in den Griff zu bekommen, kann die PET/CT Untersuchung mit modernen Scannern mit „Atemgating“ durchgeführt werden. [47]

Zu sogenannten „physiologischen“ Anreicherungen kann es insbesondere in lymphoepithelialen Geweben des Naso- und Oropharynx, der Gaumenmandeln oder am Zungengrund kommen:

Abb. 7 Lymphoepitheliäre Anreicherung



Physiologische Anreicherung in lymphoepithelialelem Gewebe eines jungen Patienten

Auch muskuläre Anreicherungen können zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Betroffen sind hier vor allem der Mundboden, die Zungenmuskulatur und die Gesichtsmuskulatur bei besonders nervösen Patienten oder solchen, die während der Aufnahme sprechen:

Abb. 8 Muskuläre Anreicherung



Physiologische Anreicherung in der Gl. submandibula (langer Pfeil) und im M. mylohyoideus (kurzer Pfeil)

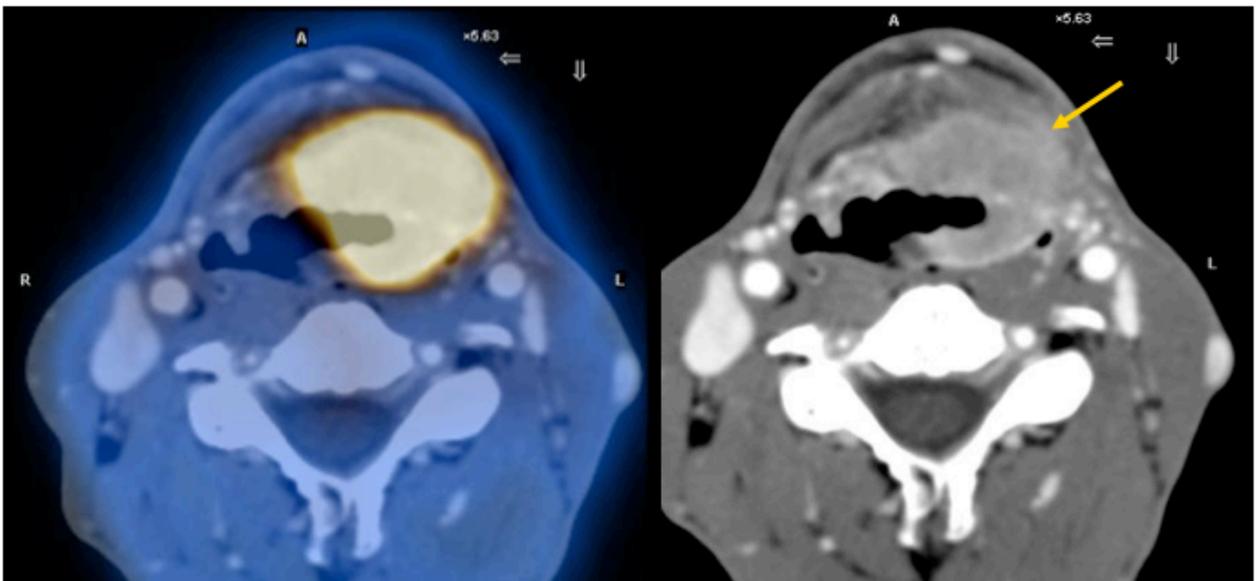
Aber auch postoperative Veränderungen in Form von entzündlichen Reaktionen können zu einer Mehranreicherung und somit zu falsch-positiven Ergebnissen führen. [44]

2.3. PET/CT bei ORL-Plattenepithelkarzinomen

Jede moderne Tumorthherapie erfordert eine Stadieneinteilung gemäß dem TNM-Schema (siehe Anhang).

Die FDG-PET/CT wird in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zunehmend eingesetzt. Beim Primärstaging ist die korrekte Darstellung des Ausmaßes des Primärtumors, das T-Staging, Aufgabe der CT. Die PET/CT kann zusätzlich Aufschluss über die exakte Lokalisation und Aktivität des Tumors geben.

Abb. 9 T-Staging

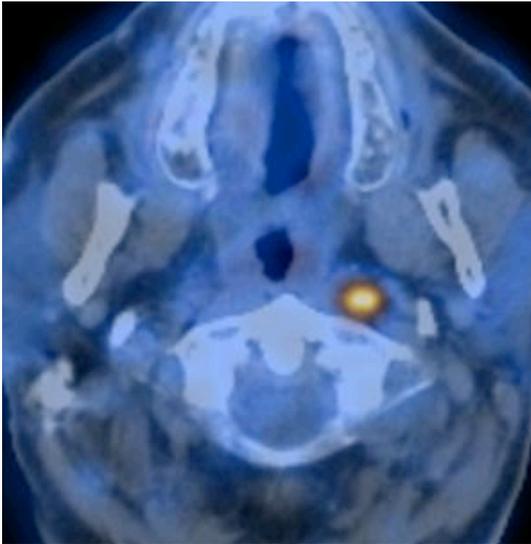


Gelber Pfeil Infiltration der infrahyoidalen Muskulatur → T4-Stadium

Durch die zusätzlichen anatomischen Informationen ist die PET/CT gegenüber der PET allein deutlich überlegen. Allerdings können sehr kleine (T1) und oberflächlich wachsende Tumore der PET/CT-Diagnose aufgrund des zu kleinen Tumolvolumens entgehen. [48]

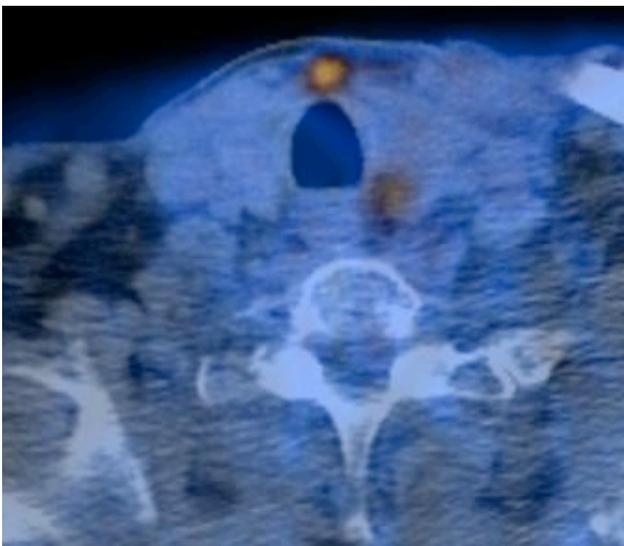
Ein weiteres Ziel der PET/CT ist die Beurteilung des Lymphknotenstatus im Kopf-Hals-Bereich, das N-Staging. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein wichtiger prognostischer Faktor, denn er kann die Gesamt-Überlebensrate um ca. die Hälfte verringern. [49] Deshalb ist ein akkurates zervikales Lymphknoten-Staging des Halses, aber auch des Mediastinums essentiell. Der große Vorteil der PET/CT-Bildgebung gegenüber den morphologischen Verfahren ist die Möglichkeit, auch Metastasen in nicht pathologisch vergrößerten Lymphknoten nachweisen zu können. Die Abbildungen 10a – c zeigen einen Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom und multiplen Lymphknotenmetastasen:

Abb. 10a N-Staging



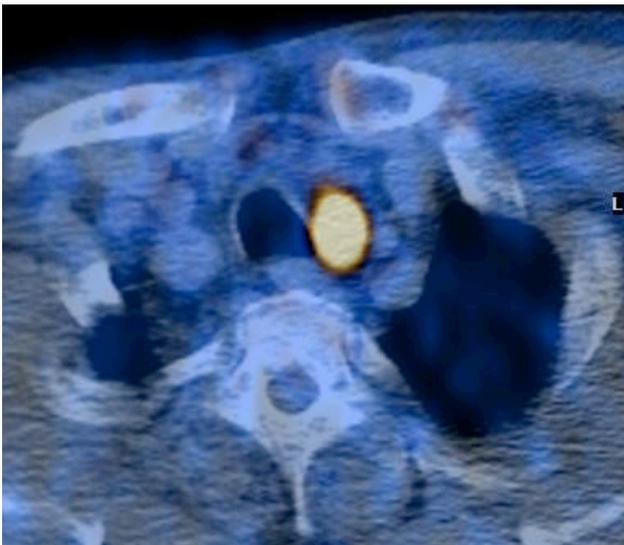
Lateraler retropharyngealer Lymphknoten (Rouviere's Lymphknoten)

10b



Prätrachealer Lymphknoten

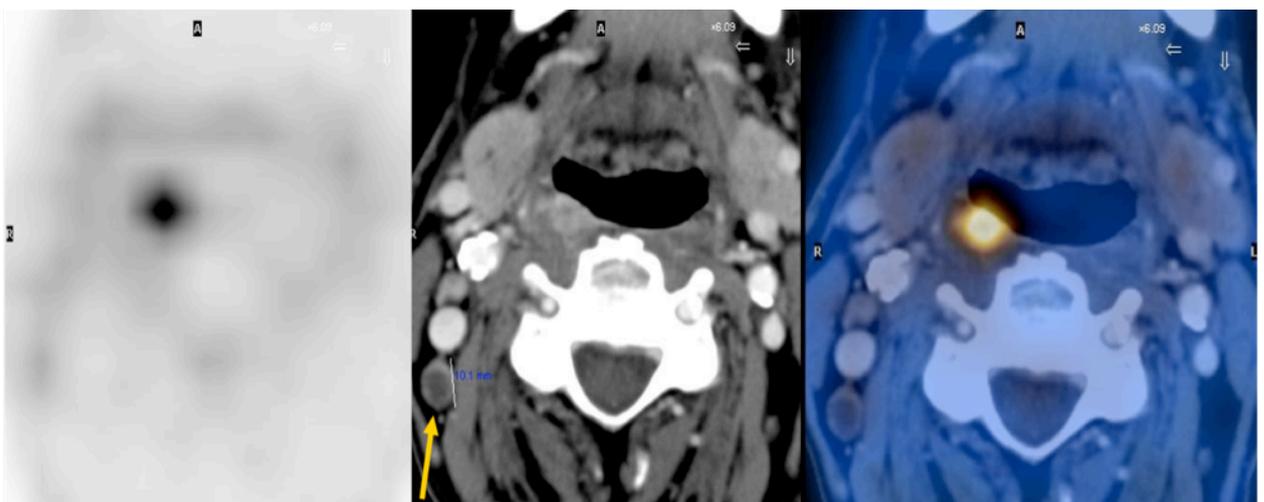
10c



Mediastinaler Lymphknoten

Falsch-negative PET-Befunde können bei nekrotischen Lymphknoten auftreten, die nur eine kleine Randzone mit vitalem Tumorgewebe vorweisen. Dies wird besonders häufig bei Plattenepithelkarzinomen der Tonsille oder des Zungengrundes beobachtet. [50] Durch die Kombination aus PET und KM-CT kann dieses Problem unserer Erfahrung nach gelöst werden. Viele falsch-negative Befunde können durch eine kontrastmittelverstärkte CT des Kopf-Hals-Bereiches vermieden werden. Dies wurde in unserer Studie bei den letzten 160 Patienten ins Protokoll mit aufgenommen und im Anschluss an die PET/CT-Untersuchung durchgeführt. (siehe Abb. 11)

Abb. 11 Metastase in einem nekrotischen Lymphknoten (gelber Pfeil)



Stöckli et al. untersuchten 2008 in einer prospektiven Studie an 76 konsekutiven Patienten (47 Männer, 29 Frauen, mittleres Alter: 59,6 Jahre) mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen die Präzision der PET/CT im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren (Spiral-CT, Kontrastmittel-verstärkte CT, Ultraschall) im Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen (Veröffentlichung der Zahlen im Rahmen des jährlichen Kongresses der EANM 2008). Tabelle 2a fasst die Ergebnisse für korrektes N-Staging (N0 versus N+) zusammen:

Tab 2a Ergebnisse für korrektes N-Staging

| | ND | PET/CT | CT | US | US/FNAC |
|-----|-----------|---------------|-----------|-----------|----------------|
| N0 | 20 % | 25 % | 19 % | 21 % | 26 % |
| N1 | 16 % | 15 % | 25 % | 24 % | 21 % |
| N2a | 5 % | 7 % | 7 % | 3 % | 3 % |
| N2b | 47 % | 33 % | 34 % | 44 % | 41 % |
| N2c | 8 % | 15 % | 9 % | 6 % | 6 % |
| N3 | 4 % | 5% | 6 % | 3 % | 3 % |

ND neck dissection, **US** Ultraschall, **FNAC** fine needle aspiration cytology

In Bezug auf die Sensitivität und Spezifität wurde nur zwischen N0 und N+ unterschieden. Stöckli et al. kamen zu folgenden Ergebnissen:

Tab. 2b Ergebnisse für korrektes N-Staging

| | PET/CT | CT | US | US/FNAC |
|-------------|---------------|-----------|-----------|----------------|
| Sensitivity | 87 % | 89 % | 89 % | 89 % |
| Specificity | 77 % | 54 % | 57 % | 86 % |
| PPV | 95 % | 89 % | 89 % | 96 % |
| NPV | 56 % | 54 % | 57 % | 86 % |

PPV positive predictive value, **NPV** negative predictive value

Eine weitere wichtige Frage an die PET/CT ist der Nachweis oder Ausschluss von Fernmetastasen (M-Stadium). Da die PET/CT im Gegensatz zum konventionellen CT und MRT eine Ganzkörpermethode ist, eignet sie sich in besonderem Maße für die Erkennung von Fernmetastasen. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben bereits 10 % der Patienten Fernmetastasen. Die Häufigkeit steigt mit dem T-Stadium und der Größe und Anzahl betroffener Lymphknoten. [51] Patienten mit Lymphknotenmetastasen im unteren Halsbereich oder in der supraclaviculären Region haben ein höheres Risiko Fernmetastasen zu entwickeln. [50] Erfahrungsgemäß sind Fernmetastasen in erster Linie in der Lunge oder dem Knochen zu erwarten. Lebermetastasen treten bei ORL Karzinomen äußerst selten auf.

Die PET/CT bekommt zunehmende Bedeutung bei der Beurteilung des Therapieansprechens und der Rezidivdiagnostik von ORL Tumoren.

Der frühe Nachweis rezidivierender Kopf-Hals-Tumore hat entscheidenden Einfluss auf die klinische Prognose. Patienten, deren Rezidiv in einem frühen Stadium entdeckt und operiert wird, haben eine 70 % tumorfreie Zwei-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten deren Rezidiv im bereits fortgeschrittenen Stadium operiert wird. Hier liegt die tumorfreie Zwei-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 22 %. [52] In der Tumornachsorge werden standardmäßig konventionelle bildgebende Methoden (CT, MRT) eingesetzt. Eine über mehrere Monate stabile Läsion weist auf eine Narbe hin, während

Größenprogredienz und Kontrastmittelaufnahme Hauptkriterien für ein Tumorrezidiv sind. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die FDG-PET/CT einen hohen negativen Vorhersagewert (ca. 97 %) bei der Rezidivdiagnostik von ORL Tumoren besitzt. Wichtig ist, dass die PET/CT in einem Mindestzeitabstand von 6 - 8 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie durchgeführt werden sollten, um falsch positive Befunde durch therapieinduzierte Entzündungen zu vermeiden. [53]

Fukui et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es mittels FDG-PET/CT früher und mit größerer Sicherheit möglich ist, einen Residualtumor oder ein Rezidiv zu erkennen, als mit der CT allein. [54]

3. Zielsetzung der Studie

Patienten mit ORL –Plattenepithelkarzinomen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Zweitkarzinom zu erkranken. Der Nachweis und das Staging von Zweitkarzinomen ist von besonderer Bedeutung, da das Vorhandensein eines Zweitkarzinoms einen signifikanten Einfluss auf die Therapie hat und Zweitkarzinome nach wie vor ein Grund für die schlechte Gesamt-Überlebensrate der Patienten sind.

Das Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit der FDG-PET/CT zum Nachweis synchroner Zweitkarzinome beim primären Staging zu erarbeiten und den Einfluss auf die Therapie zu untersuchen.

Insbesondere sollte folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

- 1) Wie gut ist die PET/CT im Nachweis synchroner Zweitkarzinome beim Staging von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Halsbereichs?
- 2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors und Häufigkeit von Zweitkarzinomen?
- 3) Welche therapeutischen Konsequenzen zieht die Diagnose eines Zweitkarzinoms nach sich?

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

In einer retrospektiven Analyse wurden seit der Einführung des PET/CT-Scanning am USZ von März 2001 bis Oktober 2007 die Krankengeschichten von insgesamt 620 Patienten mit HNO-Tumoren ausgewertet. Diese Patienten kamen mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom des Kopf-Halsbereichs und wurden im Rahmen des initialen Stagings mittels ^{18}F -FDG-PET/CT untersucht.

Aufgrund des Mangels an Nachsorgeinformationen oder unvollständigen Daten mussten 31 Patienten ausgeschlossen werden, so dass insgesamt 589 Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten (147 Frauen; 442 Männer). Das Durchschnittsalter betrug 61,5 Jahre (Altersspanne: 32 bis 97 Jahre). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den örtlichen Richtlinien des Ethikkomitees für retrospektive Erhebungen durchgeführt.

4.2. Untersuchungsablauf / PET/CT-Protokoll

Die gesamten Daten wurden mit einem kombinierten PET/CT In-line-System (Discovery LS, Discovery STE, oder Discovery RX, GE, Milwaukee, WI) gewonnen. Diese Systeme vereinen einen PET-Scanner mit einem Mehrschicht-Spiral-CT und erlauben die Aufnahme von PET- und CT-Bildern in einer Sitzung.

Die Untersuchung erfolgte nach vierstündiger Nahrungskarenz und ca. 60 Minuten nach der Injektion einer Standarddosis von 350 - 400 MBq ^{18}F -FDG. 15 Minuten vor der FDG-Injektion wurde orales CT-Kontrastmittel (Micropaque Scanner, Guerbet, Aulnay-soubois, Frankreich, oder Gastrografin, Bayer-Schering, Berlin, Deutschland) verabreicht. Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht. Folgende CT-Parameter kamen zur Anwendung: 80 mA Röhrenstrom, 140 kV Spannung, 0,5 s Rotationszeit, 4,25 mm Schichtdicke, mindestens 867 mm Scanlänge mit 22,5 s Untersuchungsdauer. Der Patient wurde aufgefordert, den Atem für die Dauer der Aufnahme in Atemmittellage anzuhalten.

Direkt im Anschluss erfolgte die PET-Aufnahme. Pro Bettposition wurde drei Minuten gescannt. Bei einer Überlappung von einer Schichtdicke waren von den Knien bis zum Kopf acht bis neun Bettpositionen erforderlich. Die Aquisitionszeit betrug 24-27 Minuten. Die CT-Daten wurden zur Schwächungskorrektur

verwendet, während die Bilder mit Hilfe des iterativen Algorithmus (OSEM) rekonstruiert wurden. An der Auswertestation (AW, GE Health Care) wurden die CT und PET- Bilder mit einer dedizierten Software fusioniert und in drei Raumebenen (axial, sagittal, coronar) rekonstruiert. Zusätzlich wurde bei 160 Patienten intravenös Kontrastmittel gegeben und eine diagnostische CT von der Schädelbasis bis zum Aortenbogen durchgeführt.

4.3. Auswertung

Die PET/CT-Originalbefunde wurden retrospektiv bezüglich der Detektion von Zweitkarzinomen durchsucht. In 44 Fällen, in denen der Originalbefund zu ungenau formuliert war, wurden die originalen FDG-PET/CT-Daten aus dem Archiv zurückgeladen und von einem Doppelfacharzt der Radiologie / Nuklearmedizin (K.S.) erneut analysiert. Dieser hatte über zehn Jahre Erfahrung in onkologischer CT-Befundung, und über vier Jahre Erfahrung in der Befundung kombinierter PET/CT-Bilder von Kopf-Hals-Tumorpatienten. Zudem war der Reader „geblindet“ in der Hinsicht, dass ihm die Befunde der klinischen Untersuchungen, wie Panendoskopie und anderer bildgebender Verfahren, wie CT und MRT nicht bekannt waren.

Bei allen Patienten wurden die schwächungskorrigierten PET-Bilder verwendet. Als tumorsuspekt wurden Herde eingestuft, die aufgrund der erhöhten FDG-Anreicherung, klar vom umliegenden Gewebe abgrenzbar waren. Als zusätzliche Information diente die morphologische Information der Niedrigdosis-CT. So wurde beispielsweise ein solitärer FDG-aktiver Herd in der Lunge als Zweittumor identifiziert, während multiple, gut voneinander abgrenzbare, solide Knoten in der Lunge als Metastasen interpretiert wurden. [55]

4.4. Statistik und Goldstandard

Die numerische und korrelierende Statistik wurde anhand des Computerprogramms Microsoft Excel, Version 2002 erstellt (Microsoft Corporation).

Bestand der Verdacht auf einen zweiten Primärtumor, wurden weitere Untersuchungen eingeleitet. Bei der Mehrheit der Patienten wurde eine Panendoskopie mit Biopsie auffälliger Läsionen durchgeführt. Patienten mit dem

Verdacht eines zentralen Bronchialkarzinoms wurden der Pulmonologie zur flexiblen Bronchoskopie mit Biopsie überwiesen. Patienten mit einer verdächtigen Läsion im Ösophagus oder Magen wurden der Gastroenterologie zur Durchführung einer flexiblen Oesophago-Duodenoskopie überwiesen. In den meisten Fällen stand ein zytologischer (n=12) oder histologischer (n=48) Befund der zweitkarzinomverdächtigen Läsionen zur Verfügung. Bei den restlichen Läsionen (n=12) dienten bildgebende Verfahren und ein klinisches Follow-up über mindestens sechs Monate als Goldstandard.

5. Ergebnisse

Die PET/CT erhob den Verdacht auf 72 Zweittumore bei 64 Patienten, wobei schließlich 56 Zweitkarzinome bei 44 Patienten bestätigt werden konnten. Alle Zweitkarzinome wurden bioptisch gesichert.

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors war die Mundhöhle mit 38,4 %, gefolgt von Oropharynx (25,3 %) und Hypopharynx (15,1 %). Mit 37,2 % war das T2-Stadium am häufigsten vertreten, zusammen mit dem N2-Stadium, das mit 57,4 % deutlich an erster Stelle stand (siehe Abbildung 11a und b).

Abb. 11a T-Stadien

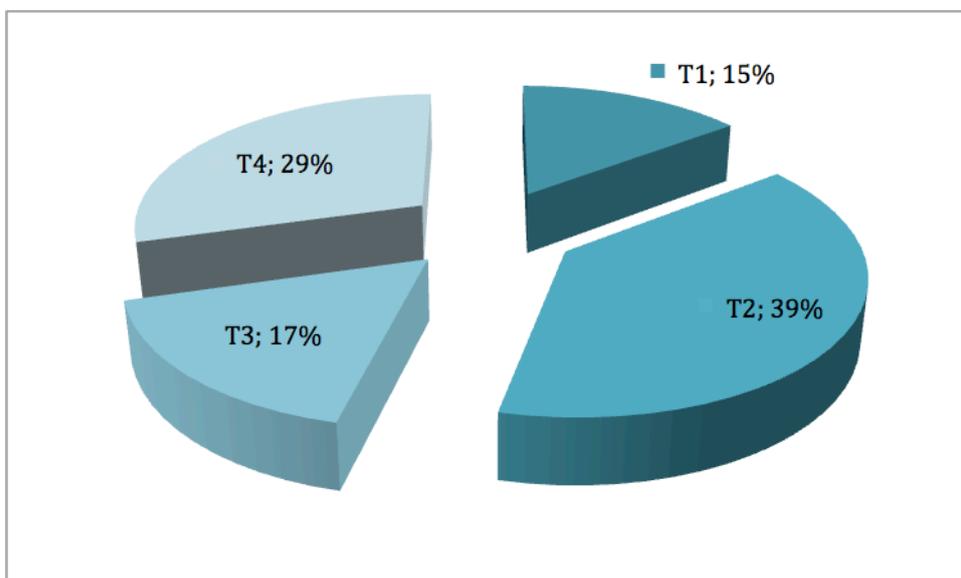
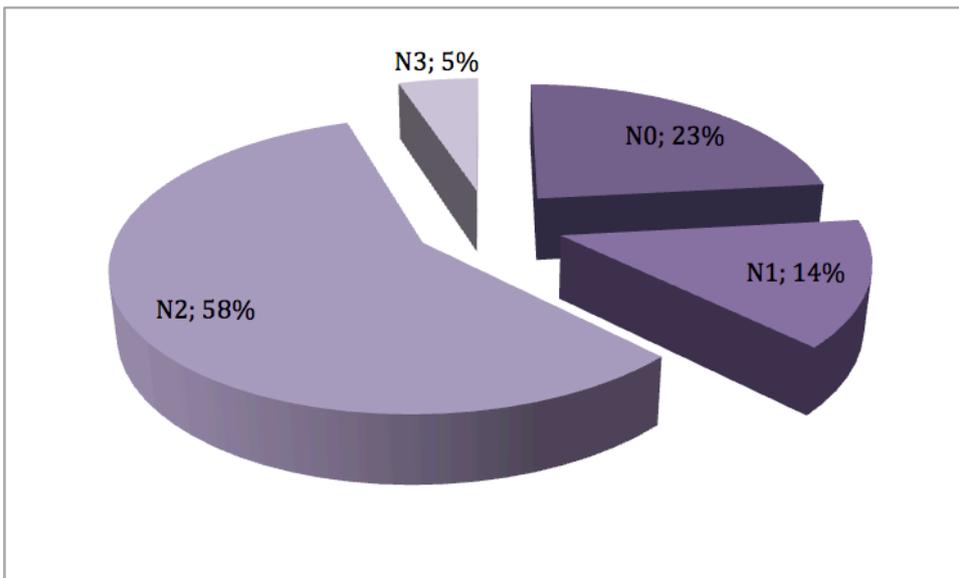


Abb. 11b N-Stadien



In Tabelle 3 sind die Merkmale aller Patienten zusammengefasst:

Tab. 3 Merkmale aller Patienten

| | |
|-------------------------------------|--------------|
| Frauen | 147 (25,0 %) |
| Männer | 442 (75,0 %) |
| Alter (Jahre) | |
| Median | 61,5 |
| Spanne | 32 – 97 |
| Lokalisation des primären Karzinoms | |
| Nasopharynx | 29 (4,9 %) |
| Mundhöhle | 226 (38,4 %) |
| Oropharynx | 149 (25,3 %) |
| Hypopharynx | 89 (15,1 %) |
| Larynx | 61 (10,4 %) |
| unbekannt | 27 (4,6 %) |
| Andere | 8 (1,4 %) |

5.1. Lokalisation der Zweitkarzinome

52 (93 %) der Zweitkarzinome wurden im Aerodigestivtrakt gefunden. 26 (46 %) befanden sich in der Lunge, 15 (27 %) im Kopf-Halsbereich, fünf (9 %) im Ösophagus, fünf (9 %) kolorektal und eins (2 %) im Magen. Vier der Zweittumoren waren außerhalb des Aerodigestivtraktes lokalisiert. Hierbei handelte es sich um ein Lymphom, ein Mammakarzinom, ein malignes Thymom und ein Nierenzellkarzinom. Die genauen Lokalisationen der Zweitkarzinome sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tab. 4 Lokalisationen der Zweitkarzinome

| Lokalisation | | Zahl der Karzinome |
|-------------------|-----------|--------------------|
| Aerodigestivtrakt | | 46 |
| Oberer | | 15 |
| Unterer | Ösophagus | 5 |
| | Lunge | 26 |
| Außerhalb des ADT | | 10 |
| Magen | | 1 |
| Kolorektal | | 5 |
| Thymus | | 1 |
| Brustdrüse | | 1 |
| Niere | | 1 |
| Lymphom | | 1 |

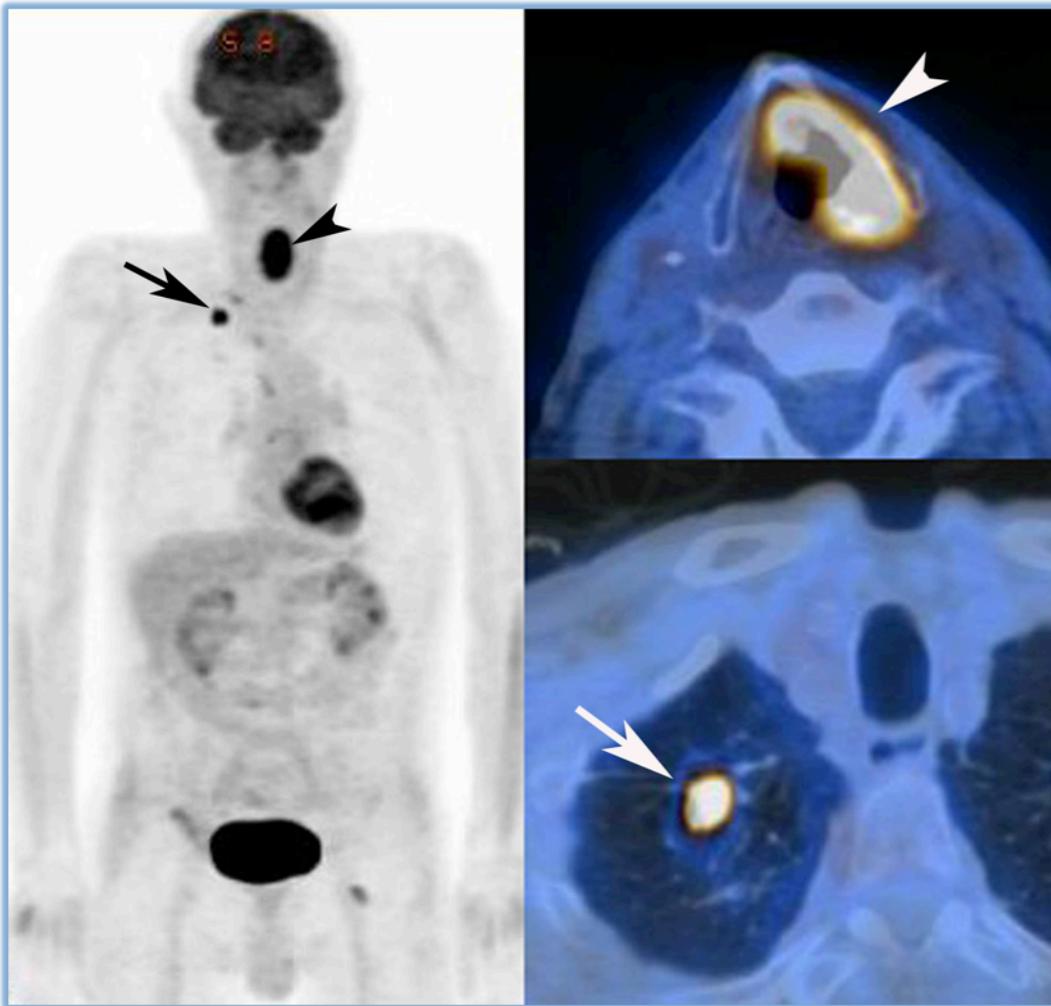
35 Patienten hatten ein Zweitkarzinom (Tab.5, Abb. 12), sechs Patienten hatten drei synchrone Primärtumore (Tab. 6, Abb. 13, 14) und drei Patienten hatten vier synchrone Karzinome. (Tab. 7).

Tab. 5 Details der Patienten mit zwei synchronen Primärkarzinomen

| Pat.# | Primärkarzinom | Therapie des Primärkarzinoms | Zweitkarzinom | Zusätzliche Therapie nachdem Zweitkarzinom(e) entdeckt wurde(n) |
|-------|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| 1 | Larynx | Kurative RTx | NSCLC (Adeno-Ca) | Keine (progressives Lungen-Ca, inoperabel) |
| 2 | Oropharynx | Palliative RTX | Magen (Adeno-Ca) ^a | Keine (Pat.verstarb während RTx) |
| 3 | Mundhöhle | Resektion | NSCLC (PE-Ca) | CTx |
| 4 | Mundhöhle | Kurative RTx | NSCLC (PE-Ca) | Lappenresektion |
| 5 | Oropharynx | Kurative RCTx | NSCLC (PE-Ca) | Lappenresektion |
| 6 | Mundhöhle | Kurative RCTx | Oropharynx (PE-Ca) | Erweitertes Bestrahlungsfeld |
| 7 | Mundhöhle | Palliative CTx | NSCLC (PE-Ca) | Keine |
| 8 | Mundhöhle | Kurative RCTx | NSCLC (Adeno-Ca) | Resektion + mediastinale Lymphadenektomie |
| 9 | Mundhöhle | CTx | NSCLC (Adeno-Ca) | Palliative CTx an Stelle von kurativer Resektion |
| 10 | Mundhöhle | Resektion | Hypopharynx (PE-Ca) | RCTx Hypopharynx |
| 11 | Hypopharynx | Kurative RCTx | Ösophagus (PE-Ca) | Kurative RCTx Ösophagus |
| 12 | Hypopharynx | Palliative CTx | Rektum (Adeno-Ca) | Keine |
| 13 | Larynx | Kurative RCTx | NSCLC (Adeno-Ca) | Lappenresektion |
| 14 | Mundhöhle | Resektion | Mundhöhle (PE-Ca) | Kurative RCTx |
| 15 | Mundhöhle | Kurative RCTx | Follikuläres Lymphom | Keine |
| 16 | Mundhöhle | Resektion + neck dissection | NSCLC (PE-Ca) | Palliative RTxe Brustwand |
| 17 | Mundhöhle | Resektion | NSCLC (PE-Ca) | Unbekannt |
| 18 | Mundhöhle | Resektion | Mundhöhle (PE-Ca) | Kurative RCTx |
| 19 | Oropharynx | CTx, RTx | NSCLC (PE-Ca) | RTx des NSCLC, CTx |
| 20 | Mundhöhle | Resektion | Brustdrüse (Adeno-Ca) | Ablatio + Lymphadenektomie, adjuvante CTx |
| 21 | Oropharynx | Kurative RTx | NSCLC (PE-Ca) | Keine |
| 22 | Hypopharynx | Kurative RTx | NSCLC (PE-Ca) | Keine |
| 23 | Oropharynx | Kurative RTx | NSCLC (PE-Ca) | Unbekannt |
| 24 | Hypopharynx | Kurative RCTx | Mundhöhle (PE-Ca) | Resektion |
| 25 | Mundhöhle | Resektion + adj. RTx | NSCLC (Adeno-Ca) | Lappenresektion |
| 26 | Mundhöhle | Kurative RCTx | Rektum (Adeno-Ca) | Resektion |
| 27 | Mundhöhle | Unbekannt | Rektum (Adeno-Ca) | Unbekannt |
| 28 | Hypopharynx | Palliative CTx | SCLC | CTx des SCLC |
| 29 | Oropharynx | Kurative RCTx | NSCLC (PE-Ca) | Resektion |
| 30 | Mundhöhle | Kurative RTx | NSCLC (PE-Ca) | Kein Follow-Up |
| 31 | Larynx | Resektion | NSCLC (PE-Ca) | Resektion |
| 32 | Larynx | Resektion + neck dissection | NSCLC (PE-Ca) | Lappenresektion, mediastinale Lymphadenektomie, RTx |
| 33 | Mundhöhle | RTx | Ösophagus (Adeno-Ca) ^a | RTx Ösophagus |
| 34 | Mundhöhle | Resektion + neck dissection | NSCLC (Adeno-Ca) | Resektion + mediastinale Lymphadenektomie |
| 35 | Ursprung unbekannt | Tonsillektomie, Radioimmunotherapie | Niere (Klarzell-Ca) | Nephrektomie |

RTx Radiotherapie, **CTx** Chemotherapie, **RCTx** Radiochemotherapie, **PE-Ca** Plattenepithekarzinom, **NSCLC** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **SCLC** kleinzelliges Lungenkarzinom, ^a Nicht entdeckt im PET

Abb. 12 Beispiel eines Patienten mit zwei synchronen Karzinomen

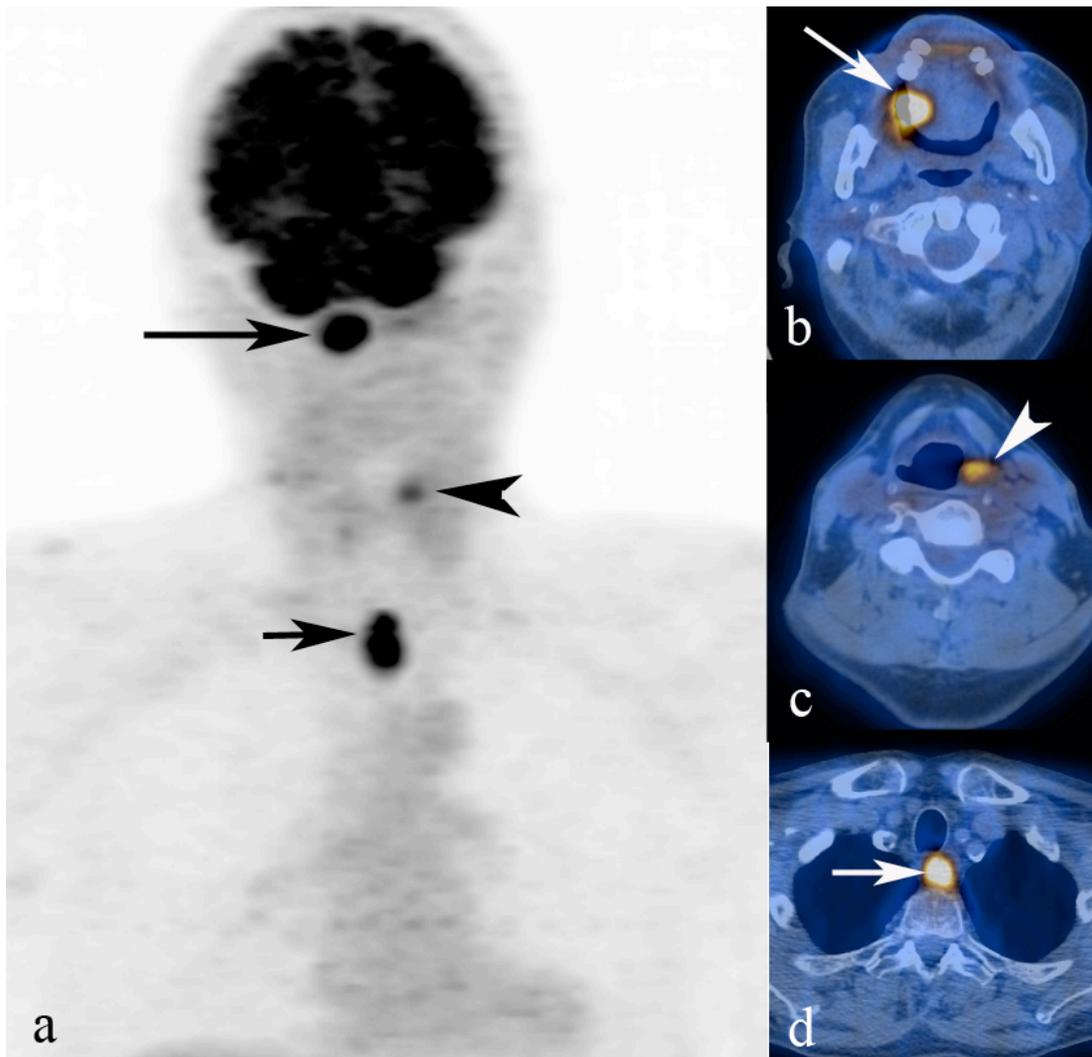


73-jähriger männlicher Patient mit nachgewiesenem Mundbodenkarzinom (T2 N1). Die FDG-PET/CT-Bilder zeigen den Primärtumor (Pfeilspitze) und die fokale FDG-Anreicherung im rechten Lungenoberlappen (langer Pfeil), die zytologisch als nicht-kleinzelliges Adenokarzinom der Lunge gesichert wurden.

Tab. 6 Details der Patienten mit drei synchronen Primärkarzinomen

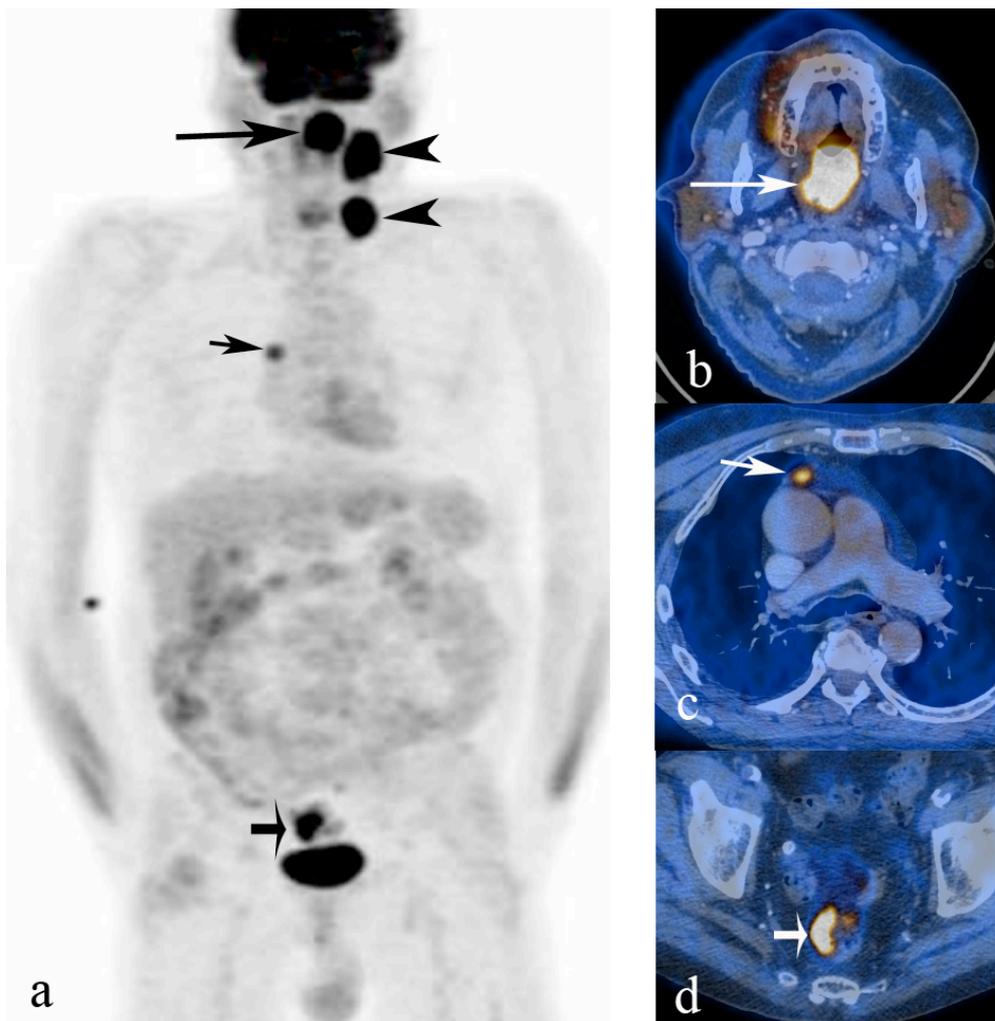
| Pat. # | Primärkarzinom | Therapie des Primärkarzinoms | Zweitkarzinom | Drittkarzinom | Zusätzliche Therapie nachdem das Zweit- und Drittkarzinom entdeckt wurden |
|--------|----------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|
| 36 | Mundhöhle | Resektion | Hypopharynx (PE-Ca) | NSCLC (PE-Ca) | RTx Hypopharynx + Thorax |
| 37 | Mundhöhle | Resektion, neck dissection, RCTx | Hypopharynx (PE-Ca) | Ösophagus (PE-Ca) | RCTx Hypopharynx + Ösophagus |
| 38 | Oropharynx | Kurative RTx | Rektum (Adeno-Ca) | Thymuskarzinom (PE-Ca) | Resektion des Rektum- und Thymus-Cas |
| 39 | Mundhöhle | Palliativ | NSCLC (PE-Ca) | Ösophagus (Adeno-Ca) ^a | Keine |
| 40 | Oropharynx | Resektion | NSCLC (PE-Ca) ^a | Ösophagus (Adeno-Ca.) | Bilaterale Lungenlappenresektion und mediastinale Lymphadenektomie |
| 41 | Oropharynx | Keine | Ösophagus (PE-Ca) | Ösophagus (Adeno-Ca.) | Keine |

Abb. 13 Beispiel eines Patienten mit drei synchronen Primärkarzinomen



64-jähriger männlicher Patient mit nachgewiesenem Plattenepithelkarzinom der rechten Seite der Zunge (**Bild a, b** langer Pfeil) ohne Lymphknotenmetastasen. Zusätzlich Nachweis einer FDG-positiven Läsion im Sinus piriformis links (**Bild a, c** Pfeilspitze), die als synchrones Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx diagnostiziert wurde. Die FDG-Anreicherung im proximalen Ösophagus (**Bild a, d** kurzer Pfeil) wurde als weiteres synchrones Plattenepithelkarzinom diagnostiziert.

Abb. 14 Weiteres Beispiel eines Patienten mit drei synchronen Primärkarzinomen



67-jähriger männlicher Patient mit gesichertem Oropharynxkarzinom. Die FDG-PET/CT-Bilder zeigen den fortgeschrittenen Primärtumor (**Bild a, b** langer Pfeil) mit multiplen ipsilateralen Lymphknotenmetastasen (**Bild a** Pfeilspitzen). Zusätzlich fokale FDG-Anreicherung im vorderen Mediastinum (**Bild a, a** kurzer Pfeil), die histologisch als Thymuskarzinom gesichert wurde. Darüber hinaus FDG-positive Läsion (**Bild a, d** breiter Pfeil) im Rektum, die in der Histologie als Rektumkarzinom nachgewiesen wurde.

5.2. Ausdehnung und Histologie der Zweitkarzinome

25 (45 %) synchrone Karzinome befanden sich im bereits fortgeschrittenen Stadium ($>T2$ und/oder $N+$ und/oder $M1$). 31 (55 %) Zweitkarzinome wurden in einem niedrigen Stadium ($T1/2$, $N0$, $M0$) diagnostiziert. In der Mehrheit der Fälle war die Therapie in kurativer Absicht möglich. Nur zwei Patienten hatten bereits Fernmetastasen: ein Patient mit einem fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinom und einem synchronen, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom wies

Leber- und Knochenmetastasen auf; ein weiterer Patient mit einem Tonsillenkarzinom und einem synchronen Ösophaguskarzinom hatte Lymphknotenmetastasen des Stadiums M1a. Weiterhin wurde ein follikuläres Lymphom in Stadium IV entdeckt, das keiner Behandlung bedurfte und ein synchrones kleinzelliges Bronchuskarzinom im fortgeschrittenen Stadium (extended disease), das chemotherapeutisch behandelt wurde. Von den 56 synchronen Malignomen waren 38 (68 %) Plattenepithelkarzinome und 15 (27 %) Adenokarzinome. Sowohl in der Lunge, als auch im Ösophagus überwogen die Plattenepithelkarzinome mit 77 % (Lunge) und 60 % (Ösophagus), während sich im HNO-Bereich ausschließlich Plattenepithelkarzinome und im Kolorektum ausschließlich Adenokarzinome fanden.

Tab. 7 Details der Patienten mit vier synchronen Primärkarzinomen

| Pat. # | Primärkarzinom | Therapie des Primärkarzinoms | Zweitkarzinom | Drittkarzinom | Viertkarzinom | Zusätzliche Therapie durch den Nachweis der Zweit-, Dritt- und Viertkarzinome |
|--------|----------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--|---|
| 42 | Hypopharynx | Kurative RCTx | Mundhöhle (PE-Ca) | Oropharynx (PE-Ca) | Rektum (Adeno-Ca) | RCTx Mundhöhle + Oropharynx, neoadj. RTx, mesorektale Resektion, adj. CTx |
| 43 | Hypopharynx | Kurative RTx | Mundhöhle (PE-Ca) ^a | Hypopharynx (PE-Ca) | Hypo-pharynx (PE-Ca) | Erweiterung des Bestrahlungsfeldes |
| 44 | Mundhöhle | Resektion | Hypo-pharynx (PE-Ca) | Oropharynx, rechte Seite (PE-Ca) | Oropharynx, linke Seite (PE-Ca) ^a | Resektion |

5.3. Mit FDG-PET/CT nicht entdeckte Zweitkarzinome

Neun synchrone Tumore wurden mittels Endoskopie und nicht durch PET/CT entdeckt. Unter den falsch-negativen PET-Befunden waren vier kleine (T1) Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs: eins in der Mundhöhle, zwei im Oropharynx und eins im Hypopharynx. Sie wurden zufällig in der Panendoskopie entdeckt. Ebenfalls durch Panendoskopie entdeckt wurden zwei kleine Adenokarzinome des Ösophagus (T1N0 und T2N0) sowie zwei bronchiale Plattenepithelkarzinome (beide T1N0), die im PET/CT nicht sichtbar waren. Ein Siegelringzellkarzinom des Magens, das keine FDG-Aufnahme zeigte, wurde

zufällig endoskopisch beim Legen einer Magensonde entdeckt.

5.4. Nachweis von Fernmetastasen

Bei 28 Patienten (4,8 %) wurden Fernmetastasen gefunden. Diese befanden sich an folgenden Lokalisationen: Lunge (n=15)

Knochen (n=4)

Leber (n=3)

Peritoneum (n=1)

Drei Patienten hatten in mehr als einem Organ Metastasen und zwei Patienten hatten Fernmetastasen von anderen bereits bekannten Primärtumoren (Nicht-kleinzelliges-Lungenkarzinom, Mammakarzinom).

5.5. Falsch-positive PET/CT-Befunde

„Falsch-positive“ Befunde (n=22) resultierten hauptsächlich aus FDG-Anreicherungen im Magen-Darmtrakt, aufgrund von benignen oder präkanzerösen Polypen (n=8), die lokal FDG aufnehmen, ähnlich wie kleine Kolonkarzinome. Ein weiterer Grund waren physiologische Anreicherungen im Kopf-Hals-Bereich (n=5). Vor allem das lymphatische Gewebe der Tonsillen und die Zungenmuskulatur können asymmetrisch FDG aufnehmen und so das Aussehen kleiner Karzinome imitieren.

Weitere Ursachen falsch-positiver PET/CT-Befunde waren physiologische Anreicherungen im Magen-Darmtrakt (n=2), entzündliche Herde in der Lunge (n=4), im Rektum (n=1) und im Ösophagus (n=1), bzw. FDG-Aktivität in einem gutartigen Schilddrüsenknoten (n=1).

Insgesamt beträgt die Prävalenz synchroner Zweittumore bezüglich des Goldstandards in unserer Studie 9,5 %. Die FDG-PET/CT konnte diese mit einer Sensitivität von 84 % nachweisen. Der positive Vorhersagewert betrug 65 %.

5.6. Zusammenhang zwischen Lokalisation und Ausdehnung des Primärkarzinoms und Häufigkeit von Zweitkarzinomen

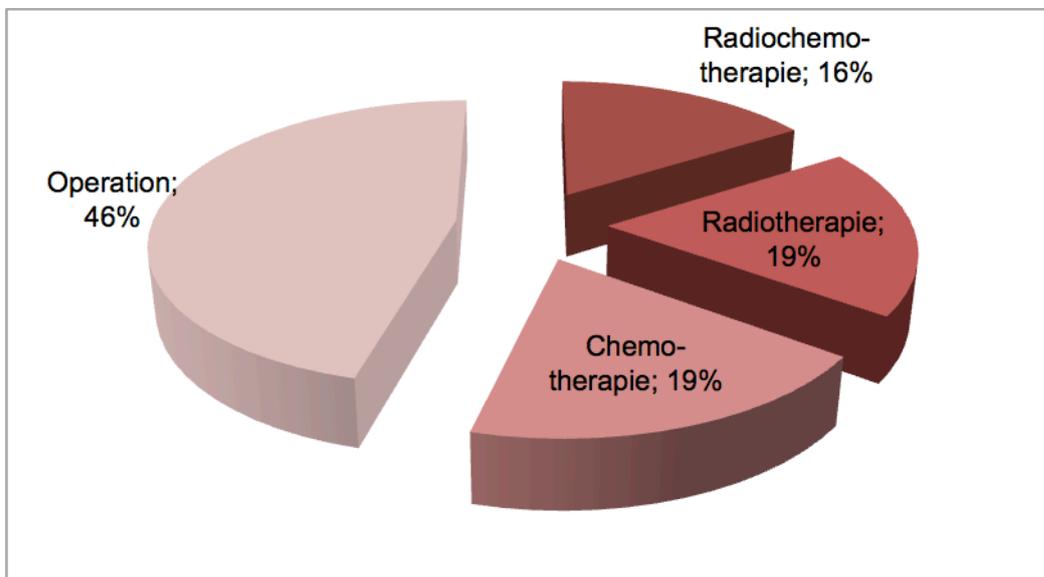
Bezüglich Lokalisation und Stadium konnte kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Zweitkarzinomen hergestellt werden. Bei Patienten mit drei oder

sogar vier synchronen Karzinomen traten die Primärkarzinome gleichmäßig in allen Stadien (einschließlich T1N0) auf. Auch bei der Lokalisation des Primärkarzinoms konnte keine Häufung festgestellt werden.

5.7. Therapeutische Konsequenzen

Bei 32 von 40 Patienten (80 %) mit Zweitkarzinom wurde der Therapieplan aufgrund des Nachweises eines synchronen Zweitkarzinoms geändert. Für 15 Patienten bedeutete dies eine zusätzliche Operation, bei sechs Patienten entschied man sich für eine ergänzende Radiotherapie und bei fünf der 32 Patienten für eine zusätzliche Radiochemotherapie. Sechs Patienten erhielten eine ergänzende Chemotherapie. (siehe Abb. 11)

Abb. 15 Therapeutische Konsequenzen



6. Diskussion

6.1. Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Resultaten anderer PET - und PET/CT-Studien

Unsere Studie an einer großen Patientengruppe zeigt, dass die PET/CT in der Lage ist, synchrone Zweittumore beim initialen Staging nachzuweisen.

Es gibt bisher nur wenige Studien, die sich mit der Diagnostik von Zweitkarzinomen mittels FDG-PET oder FDG-PET/CT auseinandergesetzt haben: Fleming et al. beschrieben 123 Patienten, die eine FDG-PET/CT zum initialen Staging von ORL-Tumoren erhielten. Im PET/CT wurde der Verdacht auf 10 synchrone Primärtumore (8,1 %) geäußert: Drei dieser Befunde waren falsch-positiv aufgrund von Entzündungen. Bei einem Patienten erwies sich eine Anreicherung als papilläres Schilddrüsenkarzinom und bei sechs Patienten konnte der Karzinomverdacht bestätigt werden (je ein NSCLC, Lymphom, Mammakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Prostatakarzinom). Die Prävalenz von Zweitkarzinomen lag in dieser Studie bei 4,9 %, was somit deutlich unter unserer Prävalenz (9,5 %) lag. Interessanterweise befanden sich nur zwei der nachgewiesenen Zweittumore im Aerodigestivtrakt (33,3 %), im Gegensatz zu 93 % in unserem Kollektiv. Die zwei Studien sind nur schwer miteinander zu vergleichen, da die Patientengruppe in Flemings Studie deutlich inhomogener war, als in unserer Studie. Flemings Kollektiv bestand nur zu etwa 76 % aus Plattenepithelkarzinom-Patienten, während 24 % der Patienten Tumore anderer Histologie (nicht-kleinzellige Karzinome, Speicheldrüsen- und Schilddrüsenkarzinome, Lymphome, Melanome und andere) aufwiesen. [56]

Schwartz et al. untersuchten 33 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen mittels FDG-PET und fand drei synchrone Tumore: Lunge, Ösophagus und Kolon. Dies führte zu einer Prävalenz von 9,1% und somit zu einem ähnlichen Wert wie in unserem Patientenkollektiv. [57] Schmid et al. führten bei 84 ORL-Tumor-Patienten eine FDG-PET/CT durch und fanden zwei verdächtige Herde: einer erwies sich als Lungenkarzinom und einer als Kolonpolyp, was zu einer niedrigen Prävalenz für Zweitkarzinome von 1,2 % führt. Im selben Jahr (2003) führte diese Gruppe eine weitere Studie durch, diesmal mit 34 Patienten die an einem Plattenepithelkarzinom in der Mundhöhle litten. Hier konnten vier Zweitkarzinome nachgewiesen werden: Lunge (n=2), Prostata (n=1) und Kolon (n=1). Dies ergibt

eine Prävalenz von synchronen Zweittumoren von 12 %. [58]

Die Mehrheit der Zweitkarzinome in unserer Studie befanden sich in der Lunge, von denen Plattenepithelkarzinome die häufigste Histologie darstellten. Wax et al. verglichen die FDG-PET-Bildgebung mit dem Röntgen-Thorax und der Thorax-CT in Bezug auf synchrone Lungenherde bei 59 unbehandelten ORL-Plattenepithelkarzinom-Patienten. Bei 15 Patienten konnten verdächtige Läsionen gefunden werden, von denen zehn weiter untersucht wurden: zwei wurden als falsch-positiv gewertet, wohingegen bei acht Patienten ein Zweittumor nachgewiesen werden konnte: ein kleinzelliges und sieben nicht-kleinzellige Lungenkarzinome. Nach dieser Studie schien die FDG-PET beim Staging anderen bildgebenden Methoden überlegen zu sein insbesondere gegenüber der Bronchoskopie, wenn es um den Nachweis von Zweitkarzinomen sowie Metastasen in der Lunge ging. [59 - 61]

Atabek et al. beschrieben eine Gesamtprävalenz von Bronchialkarzinomen bei Patienten mit ORL-Plattenepithelkarzinomen von 5,4 %. [62]

In Bezug auf Lungenmetastasen führten Senft et al. 2008 eine prospektive multizentrische Untersuchung mit Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen und Risikofaktoren durch. Es konnte gezeigt werden, dass das mittels Thorax-CT durchgeführte prätherapeutische Screening nach Fernmetastasen durch die FDG-PET verbessert werden kann. [63]

Die zweithäufigsten synchronen Primärkarzinome in unserer Studie waren Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Die Pathogenese multipler PE-Karzinome im oberen Aerodigestivtrakt wurde bereits 1953 von Slaughter et al. und ihrer Theorie der „field cancerization“ beschrieben. [18]

Im Kolon wurden mit der PET/CT erwartungsgemäß mehrere (17/589 = 3 %) FDG-aktive Herde gefunden. Da es sich bei fokalen Anreicherungen im Darm um benigne oder maligne Tumore handeln kann wird im Allgemeinen empfohlen, solche Befunde mittels Koloskopie weiter abzuklären. Dies bestätigen auch unsere Ergebnisse, da bei fünf Patienten ein invasives Kolonkarzinom und bei weiteren acht FDG-aktiven Läsionen präkanzeröse Polypen nachgewiesen werden konnten. Diese Zahlen entsprechen den Resultaten von Kamel et al., der eine große Zahl an PET/CT-Studien (3.281 Patienten) retrospektiv evaluierte und in 3

% fokale Darmanreicherungen fand: 19% davon waren maligne, 42 % präkanzeröse Läsionen, 17 % waren entzündliche Anreicherungen und 8 % benigne Tumoren, 13 % waren „physiologisch“. [64]

Eine weitere Studie von Kim et al. [65] evaluierte die Wertigkeit der FDG-PET/CT im Nachweis synchroner Karzinome und Fernmetastasen jeglicher Histologie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Bei 14 von 349 untersuchten Patienten konnte ein Zweittumor nachgewiesen werden. Daraus resultiert eine Prävalenz von 4 %, welche weit unter unserer (9,4 %) liegt. Parallelen finden sich jedoch in den Lokalisationen der Zweitkarzinome. Ähnlich wie in unserer Studie befanden sie sich bei Kim et al. mehrheitlich in der Lunge (50 %) und im ORL-Bereich. Mit insgesamt 24 falsch-positiven Ergebnissen liegt der positive Vorhersagewert dieser Studie ähnlich niedrig bei 62,9 % (im Vgl. zu unserem PPV von 65 %). Deswegen plädiert auch Kim et al. für zusätzliche diagnostische Mittel, wie Thorax-CT, CT des Abdomens und Endoskopie, um diese falsch-positiven Ergebnisse auszuschließen. Hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen liegt unser Ergebnis mit 4,8 % weit unter dem von Kim et al. (7,4 %). Dies trifft auch auf eine andere vergleichbare retrospektive Studie von Dietl et al. zu. [66] Hier wurden rund 600 Patienten mit ORL-Karzinomen untersucht, von denen 114 (19 %) Fernmetastasen innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 25,7 Monaten entwickelten.

Für diese Diskrepanz in den Ergebnissen gibt es keine eindeutige Erklärung, da in unserer Studie weder die Nachbeobachtungsdauer zu kurz war, noch die Stadien des Primärkarzinoms im Schnitt niedriger waren, als zum Beispiel bei Kim et al.:

| | | |
|----------|---------------------------|------------------------|
| [Kim: | T1-2/T3-4 = 206/143 (1,4) | N0/N+ = 128/221 (0,6) |
| Schrank: | T1-2/T3-4 = 304/258 (1,2) | N0/N+ = 137/452 (0,3)] |

6.2. Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit Resultaten anderer bildgebender Verfahren (CT, MRT)

Einige Autoren, darunter Loh et al., plädieren für eine standardmäßige Thorax-CT beim Staging von Kopf-Hals-Tumoren. In ihrer Studie lag die Prävalenz von Zweitkarzinomen in der Lunge bei 10,8 % (Lungenmetastasen mit eingeschlossen). Ihren Ergebnissen nach scheinen Primärtumore im Oropharynx,

Hypopharynx und in der Supraglottis ein höheres Risiko für positive CT-Funde zu bergen, als solche, die in Mundhöhle, Glottis oder unbekanntem Ursprung entstanden. [67] Vergleichende Studien zwischen MRI, CT und PET/CT bezüglich der Erkennung von Zweitkarzinomen bei ORL Patienten liegen unseres Wissens derzeit nicht vor.

6.3. Vergleich mit Panendoskopie

In einer früheren Panendoskopie-Studie (Stoeckli et al.), die ebenfalls am Universitätsklinikum Zürich durchgeführt wurde, fanden sich die meisten synchronen Zweitkarzinome (60 %) im oberen Aerodigestivtrakt. [23] Unsere jetzige Studie zeigte allerdings, dass die Mehrheit (71 %) der Karzinome des Aerodigestivtraktes im unteren Teil zu finden waren: Ösophagus, Lunge, Magen oder Darm. Das ist dadurch zu erklären, dass einige Lungen- und Ösophaguskarzinome in der Endoskopie übersehen wurden, besonders bei peripheren Lokalisationen und submukösem Wachstum. In der Studie von Stoeckli et al. handelte es sich bei allen falsch-negativen Funden um periphere Lungenmalignome, Lokalisationen, wo die Panendoskopie an ihre Grenzen stößt.

Hierdurch wird der zusätzliche Nutzen der FDG-PET/CT und die Limitationen der Panendoskopie offensichtlich. Es sei zudem darauf hingewiesen, dass selbst wenn ein Lungenkarzinom bereits endoskopisch diagnostiziert wurde, eine FDG-PET/CT-Untersuchung sinnvoll ist, um die genaue Ausbreitung des Bronchialkarzinoms – insbesondere den Befall der mediastinalen Lymphknoten - vor der Therapieentscheidung zu erkennen. Bei allen histologisch bewiesenen Bronchuskarzinom-Patienten wird am Universitätsklinikum Zürich standardmäßig ein Staging mit PET/CT durchgeführt.

6.4. Problem der falsch-negativen und falsch-positiven Befunde mit PET/CT

Obwohl sich die PET/CT als sehr präzises bildgebendes Verfahren erwies, zeigt die vorliegende Studie auch die Nachteile dieser Methode: aufgrund der beschränkten räumlichen Auflösung können kleine, oberflächlich wachsende Tumore im Aerodigestivtrakt mit der FDG-PET/CT übersehen werden. Anhand dieser Erkenntnis kann die PET/CT die Endoskopie in dieser Patientengruppe nicht ersetzen. Vielmehr sollten die Panendoskopie und die PET/CT als sich

ergänzende Methoden angesehen werden.

Es gibt eine Vielfalt maligner Tumoren, die FDG-negativ sein können und infolgedessen im FDG-PET/CT übersehen werden können. Darunter zählen bronchoalveoläre Karzinome, neuroendokrine Tumoren, niedriggradige Sarkome oder Siegelringzell-Adenokarzinome. [68 - 70] Unserer Erfahrung nach kann diese Einschränkung zumindest teilweise mit Hilfe des CT-Teils der PET/CT-Studie überwunden werden, indem die CT verdächtige morphologische Veränderungen aufzeigt.

Die PET/CT führt zu einer beträchtlichen Zahl an "falsch-positiven" Ergebnissen, vor allem in Regionen, wo sich physiologischerweise Glukose anreichern kann, wie zum Beispiel im ORL Bereich und im Darm. Auch in Körperregionen, wo häufig Entzündungen vorkommen, wie z.B. im Bereich der Tonsillen können falsch-positive Befunde entstehen. Diese Befunde machen häufig zusätzliche Diagnostik sowie invasive, kostspielige Eingriffe notwendig und können zu Verunsicherungen beim Patienten führen. [55] Insbesondere in der Tumornachsorge kann es durch entzündlich verändertes Gewebe durch zum Beispiel Bestrahlung zu falsch-positiven Befunden kommen. [71]

Wenn man der Ursache dieser falsch-positiven Befunde im Kopf-Hals-Bereich nachgeht, lassen sich etwaige Unklarheiten relativ einfach durch endoskopische Kontrollen klären. Unseren Erfahrungen nach hängt die Zahl falsch-positiver Befunde auch mit der Lernkurve des Nuklearmediziners zusammen, so dass mit zunehmender Erfahrung die Zahl falsch-positiver Befunde substantiell reduziert werden kann. Generell spricht eine symmetrische, leichte FDG-Aufnahme eher für einen benignen Prozess, wohingegen asymmetrisch hohe Aktivität häufig auf einen malignen Tumor hinweist. Im Vergleich zu den Originalbefunden waren unsere erfahrenen Reader in der Lage die Zahl der Falsch-Positiven von 25 auf 22 zu senken.

Auch wenn präkanzeröse Polypen des Kolons in unserer Studie zu den falsch-positiven Ergebnissen zählen, macht es dennoch Sinn diese zu entfernen, um so das Risiko für den Patienten zu senken, einen invasiven Tumor zu entwickeln.

6.5. Limitationen der Studie

Unsere Studie hat Einschränkungen. So war es nicht möglich, alle PET/CT-Befunde mit der Panendoskopie zu vergleichen. Darüber hinaus wurde während der Studie ein Scanner ausgewechselt, so dass die Aufnahmetechnik nicht bei allen Patienten die selbe war, was aber auf die Detektion von Zweitkarzinomen keinen wesentlichen Einfluss gehabt haben dürfte. Zusätzlich wurde auch unser PET/CT-Protokoll für Kopf-Hals-Karzinome während des Untersuchungszeitraums angepasst und abgeändert. Es wurde ein kontrastmittelverstärktes Hals-CT hinzugefügt, was vielleicht die Präzision erhöht hat, aber keinen zu großen Einfluss auf den Nachweis und die Charakterisierung der Zweitkarzinome gehabt haben sollte. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns können wir nicht mit Sicherheit sagen, welche der entdeckten Karzinome vor der PET/CT bereits bekannt oder klinisch verdächtig waren.

7. **Zusammenfassung:** ¹⁸F-FDG-PET/CT im Nachweis synchroner Zweitumore beim initialen Staging von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich

Die PET/CT ist in der Lage eine beträchtliche Zahl an synchronen Primärtumoren (8,0 %) beim initialen Staging bei Patienten mit ORL-Plattenepithelkarzinomen nachzuweisen. Unsere Resultate zeigen, dass die Mehrheit der Zweitkarzinome in einem frühen Stadium entdeckt wurden, so dass sie kurativ behandelt werden konnten. Besonders die Läsionen in der Lunge konnten bei vielen Patienten in einem resektablen Stadium diagnostiziert werden. Bei 80% der Patienten führte der Nachweis eines Zweitkarzinoms zu einer Therapieänderung. Die Mehrzahl der Zweitkarzinome wurde reseziert.

Es wird immer noch diskutiert, bei welchen ORL-Patienten die FDG-PET/CT standardmäßig zum Staging eingesetzt werden soll. [72] Wird die FDG-PET/CT in Betracht gezogen, empfehlen wir die Durchführung vor der Panendoskopie, da sich die PET/CT durch ihre hohe Sensitivität ideal dazu eignet, die endoskopische Biopsie zu lenken. Für diesen zeitlichen Ablauf spricht auch, dass eine vorgängige Biopsie falsch-positive Befunde im PET/CT verursachen kann. Deswegen ist die Kombination aus FDG-PET/CT und PET/CT-gesteuerter Endoskopie vielleicht die sensitivste Methode, synchrone Tumoren in einem frühen behandelbaren Stadium

aufzuspüren. Ob dieser Ansatz das Ergebnis hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate und der Kosteneffizienz verbessern kann, muss in der Zukunft allerdings noch genauer überprüft werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Gellrich N-C, Gutwald R, Winterer J, Henne K, Digel W, Maier W, Schipper J, Henß H: Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Kopf-Hals-Tumoren. Tumorzentrum Freiburg, 2004, 1. Auflage, S.5
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2005;55;74-108
3. Burt RD, Vaughan TL, McKnight B, Davis S, Beckmann AM, Smith AG, Nisperos B, Swanson GM, Berwick M: Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(11):879-87
4. Lu SJ, Day NE, Degos L, Lepage V, Wang PC, Chan SH, Simons M, McKnight B, Easton D, Zeng Y, et al.: Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region. *Nature*. 1990;2;346(6283):470-1
5. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr.: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;1;48(11):3282-7
6. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J: Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer*. 1986;15;57(2):391-5
7. Elwood JM, Pearson JC, Skippen DH, Jackson SM: Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer*. 1984 Nov;34(5):603-12
8. Maier H, Tisch M, Enderle G, Dietz A, Weidauer H: Occupational exposure to paint, lacquer and solvents, and cancer risk in the area of the upper aerodigestive tract. *HNO*. 1997 Nov;45(11):905-8

9. Hoffmann M, Lohrey C, Hunziker A, Kahn T, Schwarz E: Human papillomavirus type 16 E6 and E7 genotypes in head-and-neck carcinomas. *Oral Oncol.* 2004 Mai;40(5):520-4
10. Abdulmir AS, Hafidh RR, Abdulmuhaimen N, Abubakar F, Abbas KA: The distinctive profile of risk factors of nasopharyngeal carcinoma in comparison with other head and neck cancer types. *BMC Public Health.* 2008 Dez;8:400
11. Pantvaidya GH, Agarwal JP, Deshpande MS, Rangarajan V, Singh V, Kakade A, D'Cruz AK: PET-CT in recurrent head neck cancers: A study to evaluate impact on patient management. *J Surg Oncol.* 2009 Feb 23.
12. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS: Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck.* 2001 Dez;23(12):1056-60
13. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F: UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer, 2002
14. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D: Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2001 Dez;345(26):1890-900
15. Gellrich N-C, Gutwald R, Winterer J, Henne K, Digel W, Maier W, Schipper J, Henß H: Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Kopf-Hals-Tumoren. Tumorzentrum Freiburg, 2004, 1. Auflage:14-25
16. Zimmermann R, Budach W, Dammann F, Einsele H, v. Ohle C, Preßler H, Ruck P, Wehrmann M, Zenner HP: Therapieempfehlungen des ITZ Tübingen: Pharynx- und Larynxtumoren. Dez. 2003
17. Semple CJ, Sullivan K, Dunwoody L, Kernohan WG: Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer: past, present, and future. *Cancer Nurs.* 2004 Nov-Dez;27(6):434-41
18. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953 Sep;6(5):963-8

19. Ju DM: A study of the behavior of cancer of the head and neck during its late and terminal phases. *Am J Surg.* 1964 Okt;108:552-7
20. Warren S, Gates O: Multiple malignant tumors: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;51:1358–414
21. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK: Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:467–76
22. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR: Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75:1343–53
23. Hsairi M, Luce D, Point D, Rodriguez J, Brugere J, Leclerc A: Risk factors for simultaneous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1989;11:426–30
24. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S: Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:208–12
25. Greess H, Lell M, Römer W, Bautz W: Indications and diagnostic sensitivity of CT and MRI in the otorhinolaryngology field. *HNO.* 2002 Jul;50(7):611-25
26. Peters G, Bloching M, Frimmel H, Spielmann RP: Neue Befundungsstrategien bei der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren mittels CT und MRT. *RoeFo* 2002; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
27. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, et al.: Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997;19:666–674
28. Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, et al.: Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 4:1355 –1359

29. Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, et al.: Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJNR* 1998;19:1189 –1196
30. Som PM, Lawson W, Urken ML: The posttreatment neck: clinical and imaging considerations. In: Som PM, Curtin HD, eds. *Head and neck imaging*, 4th ed. St. Louis, MO: Mosby, 2003:2239 –2272
31. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM: Role of 18FFDG PET/CT in the Treatment of Head and Neck Cancers: Posttherapy Evaluation and Pitfalls. *AJR* 2005; 184:589-597
32. Strobel K, Veit-Haibach P, Hany TF: Über den sinnvollen Einsatz der PET/CT in der Onkologie. *Schweiz;Med Forum* 2007;270-277
33. Von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF: Integrated PET/CT: Current applications and future directions. *Radiology* 2006 Feb; 238(2); 405-422
34. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA: A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*. 1975 Jan;114(1):89-98
35. Elser H: Leitfaden Nuklearmedizin – Praktische Anleitung und Prüfungswissen für Medizinisch-Technische Assistenten in der Radiologie (MTAR). Hafner-Grab J, Knoch T, Müller-Schauenburg W, Nagel A, ReinelU, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2003, 2. Auflage
36. Plathow C, Weber WA: Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med*. 2008 Jun;49:43S-63S
37. Kim JW, Dang CV: Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res*. 2006 Sep 15;66(18):8927-30
38. Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA: Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med*. 2008 Jun;49:24S-42S.

39. Schlappack OK, Zimmermann A, Hill RP: Glucose starvation and acidosis: effect on experimental metastatic potential, DNA content and MTX resistance of murine tumour cells. *Br J Cancer*. 1991 Oct;64(4):663-70
40. Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ: Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med*. 1996 Jun;37(6):950-5
41. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53, Pergamon Press, 1987
42. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 61, Pergamon Press, 2007
43. Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C: Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med*. 2003 Mai;44(5):732-8
44. Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF: Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions,, and in changes resulting from treatment. *AJR Am J Roentgenol*.2002;179.1337-1343
45. Schäfers KP, Raupach R, Beyer T: Combined 18F-FDG-PET/CT imaging of the head and neck. An approach to metal artifact correction. *Nuklearmedizin*. 2006;45(5):219-22
46. Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler TC, Von Schulthess GK: Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology*. 2003 Mar;226(3):906-10
47. Boucher L, Rodrigue S, Lecomte R, Bénard F: Respiratory gating for 3-dimensional PET of the thorax: feasibility and initial results. *J Nucl Med*. 2004 Feb;45(2):214-9
48. Pöpperl G, Lang S, Dagdelen O, Jäger L, Tiling R, Hahn K, Tatsch K: Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary

diagnosis, lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer. *Rofo*. 2002 Jun;174(6):714-20

49. O'Brien CJ, Smith JW, Soong SJ, Urist MM, Maddox WA: Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival. *Am J Surg*. 1986 Oct;152(4):456-63
50. Von Schulthess GK: Molecular anatomic imaging: PET-CT and SPECT-CT integrated modality. Kapitel 34: FDG-PET-CT in head and neck cancer; 290-5; Lippincott Williams & Willkins Verlag, 2006, 2. Auflage
51. Schöder H, Yeung HW: Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med*. 2004 Jul;34(3):180-9
52. Goodwin WJ Jr.: Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 Mar; 110: 1-18
53. Rege SD, 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 Dez;189(3):807-12
54. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, Meltzer CC: Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. *Radiographics*. 2005 Jul-Aug;25(4): 913-30
55. Gorospe L, Raman S, Echeveste J, Avril N, Herrero Y, Hernandez S: Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2005 Aug;26(8):671-87
56. Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, Schuller DE: Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2007 Jul;117(7):1173-9

57. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, Eary J: Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Nov;129:1173-8
58. 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 Mai;113(5):888-91
59. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H: Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jun;128(6):703-7
60. Brouwer J, Senft A, de Bree R, Comans EF, Golding RP, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR: Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is there a role for (18)FDG-PET? *Oral Oncol.* 2006 Mär;42(3):275-80
61. Ng SH, Chan SC, Liao CT, Chang JT, Ko SF, Wang HM, Chin SC, Lin CY, Huang SF, Yen TC: Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of (18)F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology.* 2008 Nov;50(11):969-79
62. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S, Rush BF Jr, Dasmahapatra KS: Lung cancer in patients with head and neck cancer. Incidence and long-term survival. *Am J Surg.* 1987 Okt;154(4):434-8
63. Senft A, de Bree R, Hoekstra OS, Kuik DJ, Golding RP, Oyen WJ, Pruijm J, van den Hoogen FJ, Roodenburg JL, Leemans CR: Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: a prospective multicenter trial. *Radiother Oncol.* 2008 Mai;87(2):221-9
64. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K, Schiesser M, Fried M, Padberg B, Schneider D, Stoeckli SJ, von Schulthess GK, Stumpe KD: Significance of

incidental ¹⁸F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl Med.* 2004 Nov;45(11):1804-10

65. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY: Combined ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2007 Oct;18(10):1698-703
66. Dietl B, Marienhagen J, Schaefer C, Pohl F, Kölbl O: Frequency and distribution pattern of distant metastases in patients with ENT tumors and their consequences for pretherapeutic staging. *Strahlenther Onkol.* 2007 Mär;183(3):138-43
67. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC: A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck.* 2005 Nov;27(11):990-4
68. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Tokunaga M, Inoue T, Endo K: FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas. *J Comput Assist Tomogr.* 1999 Jul-Aug;23(4):603-8
69. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr: False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mai;182(5):1129-32
70. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, Imai Y, Kadoya M: Evaluation of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. *Ann Nucl Med.* 2006 Nov;20(9):597-604
71. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/pharyngeal cancer. *Head Neck.* 2001;23:933–941.

72. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S: Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002 Apr;24(4):345-9

9. Anhang

9.1. Nasopharynxkarzinome

9.1.1. T-Klassifikation

T1 Tumor auf den Nasopharynx begrenzt

T2 Tumor breitet sich auf Weichteile des Oropharynx und/oder der Nasenhöhle aus

T3 Tumor infiltriert Knochenstrukturen und / oder Nasennebenhöhlen

T4 Tumor mit intrakranieller Ausbreitung und/oder Befall von Hirnnerv(en), Fossa infratemporalis, Hypopharynx, Augenhöhle, Spatium masticatorium

9.1.2. N-Klassifikation

N1 Metastase(n) in unilateralen Lymphknoten über der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung

N2 Metastase(n) in bilateralen Lymphknoten über der Supraklavikulargrube, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung

N3a Metastase(n) in Lymphknoten größer 6 cm oberhalb der Supraklavikulargrube

N3b Metastase(n) in der Supraklavikulargrube

9.2. Larynxkarzinome

9.2.1. T-Klassifikation

Supraglottis

T1 Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit

T2 Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis oder Glottis oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (z.B. Schleimhaut von Zungengrund, Vallecula) ohne Fixation des Larynx

T3 Tumor auf den Larynx begrenzt mit Stimmlippenfixation, und/oder Tumor mit Infiltration des Postkrikoidbezirks, des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)

T4 Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus (z.B. Trachea, Prävertebralbaum, Schilddrüse)

Glottis

T1 Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt, mit normaler Beweglichkeit

T2 Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis und / oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit, ohne Fixation

T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Invasion der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion d. Schildknorpels

T4 Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus (z.B. Trachea, Prävertebralbaum, Schilddrüse)

Subglottis

T1 Tumor auf die Subglottis begrenzt

T2 Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippe(n) aus; diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit (ohne Fixation)

T3 Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation

T4 Tumor infiltrierte durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus (z.B. Trachea, Prävertebralbaum, Schilddrüse)

9.3. Oro- / Hypopharynxkarzinome

9.3.1. T-Klassifikation

T1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung

T3 Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung

T4 Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen (z.B. Larynx, Schilddrüse, Ösophagus)

9.3.2. N-Klassifikation für Larynx-, Oropharynx- und Hypopharynxkarzinome

N1 Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung

N2a Metastase(n) in solitärem ipsilateralen 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

Quelle Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F: UICC TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer, 2002