

Aus der Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Plastische Operationen
Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Lehrkrankenhaus der Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Wertigkeit der „PET“ im Vergleich zur „MRT“ und „CT“ bei malignen Kopf- und Halstumoren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von
Robert Mironczuk
aus Białystok

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Th. Schrom
2. Prof. Dr. med. B. Hamm
3. Priv.-Doz. Dr. med. S. Knipping

Datum der Promotion: 21.11.2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Charakteristik der Kopf-Hals-Malignome	8
2.1	Unterteilung der Kopf-Hals-Malignome	8
2.2	Häufigkeit und Tumorlokalisation	11
2.3	Klassifikation der malignen HNO-Tumoren (TNM-System)	14
3.	Diagnostik der Kopf-Hals-Malignome	18
3.1	Allgemeine Angaben zur Diagnostik	18
3.2	Morphologische Verfahren (CT, MRT)	20
3.3	Funktionelle Verfahren (PET)	24
4.	Ziele der Arbeit	26
5.	Material und Methoden	27
5.1	Patientenkollektiv	27
5.2	Durchführung der CT/MRT	31
5.3	Durchführung der PET	32
5.4	Histologie	33
5.5	Statistische Auswertung	33
6.	Ergebnisse	36
6.1	Allgemeine Patientendaten	36
6.2	Primärtumordiagnostik (Staging-Diagnostik)	41
6.3	Rezidivtumordiagnostik (Re-Staging-Diagnostik)	47
6.4	CUP-Syndrom-Diagnostik	52
6.5	Lymphknoten-Diagnostik	56
6.6	Kombination der Verfahren	59
6.7	Statistische Beurteilung	61
7.	Diskussion	63

8.	Zusammenfassung	70
9.	Literaturverzeichnis	73
10.	Erklärung	84
11.	Danksagung	85
12.	Lebenslauf	86

Abkürzungsverzeichnis

HNO	Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
CUP	Cancer of Unknown Primary
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
PET	Positronenemissionstomographie
SD	Schilddrüse
F-18-FDG	F-18-Fluor-Deoxy-Glukose
HWT	Halsweichteile
RT	Radiotherapie
RCT	Radiochemotherapie
OP	Operation
o.g.	oben genannte
MBq	Mega-Becquerel
bzw.	beziehungsweise
sog.	so genannt
F	weiblich
M	männlich
TRM	Tumorregister München
HE	Hounsfield-Einheiten
LK	Lymphknoten
Abb.	Abbildung
Ca	Karzinom
ca.	zirka
Z.n.	Zustand nach
KM	Kontrastmittel
pos.	positiv
neg.	negativ
d.h.	das heißt
z.B.	zum Beispiel
TNM	Tumor, Nodes, Metastasen
ev.	eventuell
Rö	Röntgen

Kg	Kilogramm
Mmol	Millimol
Mm	Millimeter
MI	Milliliter
Min	Minuten
ROI	region of interest
PPV	positiv prädiktiver Wert
NPV	negativ prädiktiver Wert
SUV	standard uptake values
insb.	insbesondere
V.a.	Verdacht auf
CIS	Carcinoma in situ
UICC	Union International contre le Cancer

1. Einleitung

Kopf-Hals-Karzinome nehmen den 6. Platz in der Häufigkeit aller bösartigen Tumoren in der Welt ein [77, 95].

In Deutschland erkranken an Kopf-Hals-Karzinome jährlich ca. 10000 Männer und 3400 Frauen. Die jährliche Mortalität in absoluten Zahlen beträgt bei Männern 5387, bei Frauen 1419 Fälle. Die jährliche Letalität, berechnet als Quotient aus den jährlichen Sterbezahlen und den Neuerkrankungen, ergibt bei den Männern 53,2 %, bei den Frauen 41,7 % [21, 42, 47].

Trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und Therapie bleiben Kopf-Hals-Malignome nach wie vor eine große interdisziplinäre Herausforderung. Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich in den letzten dreißig Jahren laut verschiedenen Studien entweder nicht wesentlich gebessert [10, 34, 73], ist auf dem gleichen Niveau geblieben [34] oder hat sich sogar verschlechtert [10, 73]. Die Früherkennung und Präventionsmaßnahmen sind die einzigen nachgewiesenen Einflussfaktoren, die zu einer Verbesserung der Überlebensraten führen [11].

Zu den Kopf-Hals-Malignomen gehören die bösartigen Erkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes. Histologisch betrachtet handelt es sich dabei fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome (ca. 90%) [30, 95]. Aufgrund der spezifischen Lage beeinflussen die Kopf-Hals-Karzinome bei ihrer Progression viele wichtige Körperprozesse negativ. Am gefährlichsten ist die Beeinträchtigung der lebenswichtigen Funktionen wie Atmung und Nahrungsaufnahme. Die Einschränkung oder der Ausfall der Sprechfunktion, sowie der Sinnesfunktionen wie Hören, Sehen, Schmecken und Riechen, führt durch erschwerte Kommunikationsmöglichkeiten zur deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Der Befall von Gesichtsnerven bzw. der Gesichtsmuskulatur mit nachfolgender Beeinträchtigung des mimischen Gesichtsausdrucks oder zusätzliche Verluste an Gesichtsmuskeln und Gesichtsknochen machen ein normales Leben nahezu unmöglich. Alle diese Aspekte sind u.a. für eine deutlich eingeschränkte Teilnahme der Tumorpatienten am sozialen Leben verantwortlich [20, 65, 99].

Eine enorme Wichtigkeit bei der Therapie von Kopf-Hals-Malignomen besitzen die Früherkennung und Frühbehandlung. Die Früherkennung ist einerseits von der Kooperation des Patienten selbst, andererseits von der Qualität der Diagnostik abhängig. Auch die Tumorlokalisierung hat einen Einfluss auf die Überlebensrate. So sind die Über-

lebensraten der Lippen-, Ohren- und glottischer Kehlkopfkarzinome aufgrund ihrer frühen Symptomatik besser als die der Karzinome des Oro- oder Hypopharynx [20, 42]. Ein wichtiger Aspekt der Früherkennung bildet eine präzise und zuverlässige Diagnostik. Einen Teil dieser Diagnostik machen moderne bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie, Computertomographie, Positronenemissionstomographie oder Sonographie aus. Mittels dieser Untersuchungen ist es möglich, nicht nur Primär- oder Rezidivtumoren, sondern auch lokoregionäre - und Fernmetastasen auf nicht invasive Weise zu identifizieren. Sie ermöglichen durch eine präzise Erfassung der Tumorausdehnung eine effektive Therapieplanung und tragen damit zur Verbesserung der Überlebensraten von Patienten bei [15, 58, 64, 68]. Die o.g. bildgebenden Methoden sind aber nicht frei von Mängeln.

Die morphologischen bildgebenden Verfahren (MRT, CT) sind trotz ihrer hervorragenden Erfassung der anatomischen und pathologischen Körperstrukturen immer noch nicht imstande, sicher zwischen benigner und maligner Veränderung zu differenzieren. Die in der Literatur beschriebenen Sensitivitätsraten berechtigen leider nicht dazu, die o.g. Untersuchungen als ein Axiom für die Dignitätsbestimmung des Tumors anzuerkennen. Die Sensitivitätsraten der morphologischen bildgebenden Verfahren (MRT, CT) liegen laut bisherigen Publikationen im Bereich zwischen 50 und 95 %, daher sind zur sicheren Diagnostik histopathologische Untersuchungen notwendig [13, 14, 44, 66, 69, 80].

Die funktionelle Erfassung und Dignitätsbestimmung von Tumoren mittels PET stößt auf Probleme anderer Art. Die PET erkennt durch die Detektion von Arealen mit erhöhtem Glukosemetabolismus alle hypermetabolischen Prozesse des Körpers, ohne Rücksicht auf die Dignität des Areals zu nehmen. Dabei werden oft Entzündungen, Muskelhyperaktivitäten oder degenerative Prozesse als falsch positive Befunde interpretiert. In der Literatur wird die Sensitivität der PET zwischen 70 und 100% angegeben, sodass auch hier jeder pathologische Befund histologisch bestätigt werden muss [13, 14, 32, 44, 66, 69, 71, 80].

Die Sonographie ist trotz all ihrer Vorteile (nicht invasiv, schnell machbar, keine Strahlenbelastung, billig) für die Darstellung vieler Tumoren nicht geeignet (Oro-, Hypopharynxtumore, Larynxtumore) (42, 54, 58).

Diese Arbeit stellt die Wertigkeit, die klinische Relevanz und demgemäß die Nutzbarkeit der PET im Vergleich zu MRT/CT in der Erfassung und Dignitätsbestimmung der Kopf-

Hals-Karzinome dar. Zusätzlich wird die Wertigkeit einer Kombination beider Methoden untersucht.

2. Charakteristik der Kopf-Hals-Malignome

2.1 Unterteilung der Kopf-Hals-Malignome

Zu den Kopf-Hals-Malignomen gehören bösartige Erkrankungen des Aerodigestivtraktes, der Halsweichteile sowie maligne Veränderungen der Speicheldrüsen und der Kopf- und Halshaut. Hirntumoren sind normalerweise aus dieser Gruppe ausgeschlossen. In Bezug auf anatomische Strukturen werden Kopf-Hals-Malignome in Malignome der Lippen und Mundhöhle, der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen, des Rachens, des Kehlkopfs, des Gehörgangs und Mittelohres, der Kopfspeicheldrüsen und der Kopf- und Halshaut unterteilt. Malignome der Halsweichteile umfassen meist Halslymphknotenmetastasen bekannter Tumoren, Lymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom), Lymphome sowie Schilddrüsenkarzinome. Eine weitere Unterteilung in Bezirke und Unterbezirke ist aus Sicht der Ausbreitungswege und Metastasierung in die regionären Lymphknoten besonders bei Pharynx- und Larynxkarzinomen wichtig. Hinsichtlich der anatomischen Bezirke im Pharynx werden Nasopharynx-, Oropharynx- und Hypopharynxmalignome, im Larynx entsprechend supraglottische, glottische und subglottische Malignome unterschieden [27, 50, 61, 79].

Histologisch betrachtet handelt es sich bei HNO-Karzinomen überwiegend um Plattenepithelkarzinome (ca. 90%). Adeno- und adenozytische Karzinome, maligne Lymphome oder lymphoepitheliale Karzinome bilden die Minderheit [30, 95]. Maligne Tumoren der Haut des Kopf-Hals-Bereiches beinhalten meistens Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome und Melanome.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Typisierung und Häufigkeit von Primärtumoren des Larynx und Hypopharynx im Zeitraum 1962-1992 nach Meyer-Breiting dar [30].

Histologischer Typ	Anzahl	Anteil (%)
Carcinoma in situ	46	3,14
Plattenepithelkarzinome (G1-G3)	1219	83,27
Undifferenzierte Karzinome (G4)	42	2,87
Verruköse und Papilläre Karzinome	121	8,27
Spindelkarzinome	8	0,55
Lymphoepitheliale Karzinome	2	0,14
Adenokarzinome	8	0,55
Mukoepidermoidkarzinome	1	0,07
Adenoidzystische Karzinome	4	0,27
Sarkome	9	0,61
Maligne Lymphome	3	0,20
Morbus Hodgkin	1	0,07

Tabelle 1: Histologische Verteilung der Malignome des Hypopharynx und Larynx im Zeitraum 1962-1992 nach Meyer-Breiting.

Des weiteren wird nach dem Differenzierungsgrad des Karzinoms unterschieden. Die Verteilung nach Broders berücksichtigt den Anteil der differenzierten Zellen am Gesamttumor [30]. Hier werden entsprechende Grade unterschieden:

Grad I mit einem Anteil von mehr als 75% differenzierter Zellen

Grad II mit einem Anteil von mehr als 50-75% differenzierter Zellen

Grad III mit einem Anteil von mehr als 25-50 % differenzierter Zellen

Grad IV mit einem Anteil von weniger als 25 % differenzierter Zellen.

Das WHO-Grading (für Plattenepithel- und Adenokarzinome) beinhaltet mikroskopische Zellmerkmale wie Hornperlen, Keratinisierung, Interzellularbrücken, Mitosen oder Kern- und Zellpolymorphie. Abhängig von der Häufigkeit dieser Erscheinungen werden die Karzinome als gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2), schlecht differenziert (G3) und undifferenziert (G4) klassifiziert [25, 30, 95].

Der Differenzierungsgrad korreliert sehr oft mit der Metastasierungstendenz der bösartigen epithelialen Tumoren [74, 94].

Man unterteilt die Kopf-Hals-Malignome in Primär-, Rezidiv- und CUP-Karzinome [5, 42, 50, 52, 79].

Die Karzinome, die erstmals diagnostiziert werden, gehören zur Gruppe der Primärkarzinome. Eine besondere „Untergruppe“ dieser Malignome bilden die sog. Residualtumoren (Resttumoren). Der Terminus bezieht sich auf die nicht vollständig durch die Therapie entfernten oder vernichteten Tumorzellen und betrifft alle Karzinome, die in unmittelbarer zeitlicher Nähe nach beendeter Therapie wiederentdeckt werden.

Die Malignome, die trotz vollständiger operativer Entfernung oder vollständiger Eradikation durch Radio- oder Radiochemotherapie ein erneutes lokoregionäres Wachstum aufweisen, gehören zu den sog. Rezidivkarzinomen. Die Rezidivkarzinome sind im Vergleich zu den Primärkarzinomen durch schlechtere Überlebensraten gekennzeichnet [42, 47]. Aufgrund der deutlich veränderten postoperativen oder postradiogenen anatomischen Verhältnisse sind sie schwerer zu diagnostizieren [53].

Die primär unbekannt, diagnostisch oft nicht zu erfassenden Tumoren, die sich mit einer histologisch gesicherten Metastase am Kopf oder Hals manifestieren, bilden die Gruppe des CUP-Syndroms (Cancer of Unknown Primary- Syndrom)[33].

Den wichtigsten prognostischen Faktor betreffs der Überlebensraten der Karzinompatienten bildet die Tatsache des Vorhandenseins oder Fehlens des Halslymphknotenbefalls. Die durchschnittliche 5-Jahres- Überlebensrate bei nicht befallenen Lymphknoten beträgt mehr als 50%, während es bei metastatischem Befall nur ca. 30 % ist [1, 14, 18].

Die Tumoren des Aerodigestivtraktes entstehen meistens an der Schleimhautoberfläche. Exogene Noxen führen hier zu unterschiedlich ausgeprägten dysplastischen Veränderungen, die die gesamte Schleimhaut betreffen können. Zu den exogenen Noxen gehören u.a. solche Substanzen wie Tabak, Alkohol, Konservierungsstoffe, Stäube (Holzstaub, Stäube bei Leder- und Textilverarbeitung), Industriedämpfe und Gase (Farben, Lacke), sowie organische und anorganische Reagenzien (Nickel -, Chromverbindungen, Nitrosamine, Pestizide, Formaldehyds). In so einem Fall spricht man von „Feldkanzerisierung“ [20, 95]. Diese Kanzerogenese führt zu synchron oder metachron auftretenden Malignomen und nach erfolgreicher Behandlung des Primärtumors zu sehr häufigem Auftreten eines Zweittumors. Das Risiko, einen Zeittumor zu entwickeln, wird in der Literatur bis zu 30% angegeben [16, 59, 95].

2.2 Häufigkeit und Tumorlokalisation

Laut der deutschen Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister und dem Robert Koch Institut beträgt die Inzidenz der Kopf-Hals-Malignome (Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner) in Deutschland für Männer ca. 17,4 und für Frauen ca. 4,7. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen beträgt damit ca. 3,5:1 [83].

Bei deutschen Männern machen die HNO-Malignome einen Anteil von ca. 6,5 % aller jährlichen Krebsneuerkrankungen aus und stehen an fünfter Stelle der Häufigkeitsverteilung der Malignome. Bei deutschen Frauen nehmen sie mit ca. 2 % den vierzehnten Platz ein [21, 42, 47].

Die so genannte jährliche „Krebs“-Mortalität der Männer mit Kopf-Hals-Malignomen beträgt ca. 5,5%, die der Frauen ca. 2,5 % aller Krebssterbefälle. Das entspricht bei Männern der fünften, bei Frauen der elften Stelle unter allen krebsbedingten Sterbefällen [21, 42, 47].

Das Tumorregister München (TRM) hat ab dem Jahr 1978 insgesamt 7633 Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen registriert. In dieser Gruppe befanden sich 80% Männer und 20% Frauen. Diese Verteilung der Tumorentitäten bei den Patienten ist für ganz Deutschland repräsentativ.

Die nachstehende Tabelle stellt diese Karzinome in absoluten Zahlen für Männer und Frauen mit entsprechendem Diagnosealter und prozentualem Anteil an allen Tumoren dar [42, 47].

Lokalisation	Patienten- anzahl	Männlich		Weiblich	
		% Anteil	Altersmittelwert	% Anteil	Altersmittelwert
Zunge	718	9	55	13	61
Lippe	192	3	63	2	68
Speicheldrüse	335	2	59	12	64
Mundhöhle	1211	15	55	19	62
Larynx	1832	27	61	11	61
Oropharynx	1712	22	56	24	60
Nasopharynx	239	3	54	4	54
Hypopharynx	935	14	56	7	60
Nase/NNH	316	3	60	6	65
Äußeres Ohr	143	2	73	2	71
Gesamt	7633	100	58	100	62

Tabelle 2: Die Verteilung der Tumorlokalisation getrennt für beide Geschlechter mit entsprechendem Diagnosealter und prozentualem Anteil (laut TRM, ab dem Jahr 1978).

Im Jahre 1998 verstarben in Deutschland an Kopf-Hals-Malignomen 6806 Menschen, darunter 5387 Männer und 1419 Frauen. Die absoluten Zahlen der todesverursachenden Karzinome sowie ihr prozentueller Anteil, getrennt nach Geschlechtern, wird in der folgenden Tabelle dargestellt [42, 47].

Lokalisation	Männlich		Weiblich	
	Patienten- anzahl	% Anteil	Patienten- anzahl	% Anteil
Zunge	693	12,9	274	19,3
Lippe	34	0,6	17	1,2
Speicheldrüse	129	2,4	104	7,3
Mundhöhle	771	14,3	222	15,7
Larynx	1408	26,1	187	13,2
Oropharynx	884	16,4	272	19,2
Nasopharynx	117	2,2	52	3,7
Hypopharynx	953	17,7	145	10,2
Nase/NNH	119	2,2	70	4,9
Äußeres Ohr	33	0,6	23	1,6
Sonstiges	246	4,6	53	3,7
Gesamt	5387	100	1419	100

Tabelle 3: Mortalität in Deutschland im Jahre 1998 in absoluten Zahlen und prozentualer Anteil der einzelnen Tumorentitäten an allen Kopf-Hals-Malignomen.

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind ein wichtiges Beurteilungskriterium bei der Erfassung und Beobachtung der Entwicklungstendenz von Kopf-Hals-Tumoren. Dabei sind die gesamten (overall) und die relativen Überlebensraten zu unterscheiden. Das Gesamtüberleben erfasst sowohl tumorabhängige, als auch tumorunabhängige Todesfälle. Das relative Überleben eliminiert tumorunabhängige Faktoren wie das Alter und ist deshalb für Vergleiche besser geeignet.

In der nächsten Tabelle werden die beiden 5 - und 10 - Jahresüberlebensraten und zusätzlich die gesamten Überlebensraten für T1-Tumoren dargestellt [42, 47].

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

Tabelle 4: Gesamte und relative 5- und 10-Jahres-Überlebensraten allgemein und für T1- Kopf-Hals-Karzinome

2.3 Klassifikation der malignen HNO-Tumoren (TNM-System)

Zur standardisierten Erfassung der malignen Tumoren wurde in den Jahren 1943-1952 ein TNM-System entwickelt. Es wurde in den folgenden Jahren mehrmals modifiziert und verfeinert. Die aktuelle 6. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC stammt aus dem Jahr 2002. Heute systematisiert das TNM-System Informationen über die klinische und pathologische Ausbreitung (entsprechende Klassifikationen) und histopathologische Differenzierung der Malignome [96].

Die klinische Klassifikation beruht auf allen Befunden, die noch vor der Therapie erhoben werden, wie bildgebende Diagnostik, klinische und endoskopische Untersuchung, Biopsie oder Zytologie. Die pathologische Klassifikation beruht auf einem postoperativ gewonnenen histopathologischen Befund [23, 30, 96].

Die beiden Klassifikationen basieren auf drei Komponenten, die die anatomische Ausbreitung der malignen Erkrankung bezeichnen:

T- Ausbreitung des Primärtumors

N- Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen

M- Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

Die praktische Unterscheidung beider Klassifikationen äußert sich in den unterschiedlichen, klein geschriebenen und vor den TNM-Komplex gestellten Buchstaben (cTNM für die klinische und pTNM für die pathologische Klassifikation).

Die o.g. TNM-Komponenten werden folgendermaßen unterteilt:

T- Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1(a,b), T2, T3, T4(a,b)	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors

N- Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1, N2(a,b,c), N3	Zunehmender Befall regionärer Lymphknoten

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

N2a: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N3: Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

M- Fernmetastasen

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Von der o.g. TNM-Klassifikation gibt es gewisse Ausnahmen. So weisen zum Beispiel Nasopharynx- und Ösophaguskarzinome extra N-Stadien auf.

Bei dem Nasopharynxkarzinom werden folgende N-Stadien unterschieden:

NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 : Keine regionären Lymphknotenmetastasen

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

N3: Metastase(n) in Lymphknoten größer als 6 cm in größter Ausdehnung oder Ausdehnung in Supraklavikulargrube

N3a: mehr als 6 cm in größter Ausdehnung

N3b: Ausdehnung in die Supraklavikulargrube

Bei dem Ösophaguskarzinom werden folgende N-Stadien unterschieden:

NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

Weitere wertvolle Informationen über das Tumorverhalten liefert das histopathologische Grading. Es beschreibt die sog. Differenzierung des Malignoms und ist oft ein Zeichen für seine „Malignitätskraft“ und demgemäß Metastasierungstendenz. Die Aussage des histopathologischen Gratings ist bedeutsam für das weiteren Behandlungskonzept und die Prognoseeinschätzung.

Folgende Differenzierungsgrade werden unterschieden:

- GX Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
- G1 Gut differenziert
- G2 Mäßig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

Von großer Bedeutung für die Diagnostik der Malignome bleibt auch die Tatsache des Fehlens oder Vorhandenseins des Residualtumors. Diese Eigenschaft des Tumors wird durch eine R-Klassifikation beschrieben. Sie ist wie folgt definiert:

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

Die fakultativen Deskriptoren wie Lymphknoteninvasion (Lx, L0, L1) und Veneninvasion (Vx, V0, V1, V2) ergänzen die TNM-Klassifikation [30, 42, 50, 65, 96].

Das TNM-System hilft durch die Systematisierung der Malignome bei der Behandlungsplanung, beeinflusst die Tumornachsorge und gibt Hinweise auf die Prognose. Die TNM-Werte korrelieren häufig mit den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren in ihrer Aussagekraft [23].

3. Diagnostik der Kopf-Hals-Malignome

3.1 Allgemeine Angaben zur Diagnostik

Die Aufgaben der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren sind die Erfassung der Neubildung mit Einschätzung ihrer Ausdehnung und Dignität. Bei gesicherter Malignität des Tumors konzentriert sich die Diagnostik zusätzlich auf die Bewertung des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasen.

Abhängig von der Art des Karzinoms beinhaltet die Diagnostik die Erfassung eines Primärtumors (Staging), eines Rezidiv-Tumors (Re-Staging) oder die Suche nach einem unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom-Staging) und bedient sich heute zahlreicher Methoden [58, 87, 88].

Die einfachsten diagnostischen Methoden bilden die Anamnese und die physikalische Untersuchung. Aus der Anamnese können viele Daten zur Genese des Malignoms oder für die Vororientierung zur Lokalisation eines Tumors gewonnen werden. Die physikalische Untersuchung ermöglicht durch die Inspektion und Palpation weitere genauere Informationen über Lage und Ausdehnung eines Tumors und der Lymphknoten. Als weitere Prozeduren stehen Spiegeluntersuchungen und unterschiedliche Endoskopien sowohl mit flexiblen als auch mit starren Endoskopen zur Verfügung. Bei besonders erschwerten Verhältnissen (starker Würgereiz) besteht die Möglichkeit die o.g. Endoskopien in Vollnarkose durchzuführen [19, 22, 79].

Alle oben erwähnten Methoden erlauben es zwar die Neubildung physikalisch zu identifizieren, liefern aber keine Informationen über die Tumorentität. Die Charakterisierung der Tumorentität bleibt die Domäne der histologischen Untersuchung, die als „goldener Standard“ gilt [18, 40, 43, 66, 98].

Weitere Instrumente der Diagnostik sind die bildgebende Verfahren. Sie erfassen die Tumoren auf nicht invasive, bildhafte Weise und liefern dabei viele wertvolle Informationen über ihre Lokalisation und Ausdehnung. Die bildgebende Diagnostik umfasst moderne Methoden wie Sonographie, Angiographie, Szintigraphie, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und Positronenemissionstomographie (PET) [42, 58, 79, 87].

Jedes dieser Verfahren ist durch andere Wirkungsmechanismen und dementsprechend durch eine unterschiedliche Art und Weise der Erfassung von malignen Erkrankungen

im Kopf-Hals-Bereich gekennzeichnet. Daraus ergeben sich unterschiedliche Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) sind technisch fortgeschrittene bildgebende Schnittverfahren zur Erfassung der anatomischen und pathoanatomischen Strukturen des Körpers. Sie zeichnen sich aus durch sehr gutes Auflösungsvermögen und hohe Bildqualität in jeder räumlichen Orientierung. Diese Eigenschaften ermöglichen ihnen eine sehr gute Zugänglichkeit zu allen Kopf-Hals-Tumoren und Lymphknoten. Die beiden Verfahren gehören aufgrund der Widerspiegelung von morphologischen Strukturen des Körpers zu der so genannten morphologischen bildgebenden Diagnostik [42, 46, 79, 88].

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ebenfalls ein modernes, bildgebendes Verfahren besonders zum Auffinden von pathologischen Strukturen des menschlichen Körpers. Zur Darstellung dieser Strukturen benutzt die PET im Körper vorkommende physiologische und pathologische Prozesse, die dann mittels zahlreicher Techniken in die Lokalisationsschnittbilder des Körpers dargestellt werden. Diese Darstellung erfolgt auf funktionelle und quantitative Weise, sodass die PET zu der so genannten funktionellen bildgebenden Diagnostik gerechnet wird [42, 46, 72, 79, 93].

Der Schwerpunkt der sonographischen Diagnostik liegt vor allem in der Evaluation von Kopfspeicheldrüsen und Halslymphknoten. Die Sonographie erfasst viele Kopf-Hals-Tumoren aufgrund der komplexen Kopf-Hals-Anatomie oft nur ungenügend [42, 54, 58]. Die Angiographie dient zur Erfassung der tumorversorgenden Gefäße und ermöglicht eine selektive Embolisation der Arterien, die den Tumor versorgen. Eine präoperativ durchgeführte Embolisation erhöht die Chance vollständiger Tumorentfernung, senkt die intraoperative Morbidität und die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs [42, 78].

Die Skelettszintigraphie als bildgebendes Verfahren liefert vor allem Informationen über erhöhten Knochenumsatz und ist in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren bei der Erfassung der lokalen Knocheninvasionen oder der Fernmetastasen im Skelettsystem behilflich [40, 42].

Auf die Wirkungsmechanismen und Eigenschaften der MRT, CT und PET als Hauptverfahren dieser Arbeit wird im Folgenden genauer eingegangen.

3.2 Morphologische Verfahren (CT, MRT)

Die Computertomographie ist ein rechnergestütztes bildgebendes Schnittverfahren zur Erfassung und Auswertung von, aus verschiedenen Richtungen aufgenommenen Röntgenaufnahmen eines Körperorgans bzw. einer Körperregion. Ein Computertomograph besteht aus einer Röntgenröhre und Detektoren. Die Röntgenröhre kann sich dabei um den Patienten bewegen. Die Detektoren nehmen die Röntgenstrahlen auf und wandeln sie in elektrische Signale um. Sie sind ebenso beweglich und an die Röntgenröhre angekoppelt. Moderne Geräte verfügen über 64 Detektoren und mehr, die simultan aufnehmen und damit dreidimensionale Bildgebung ermöglichen. Die elektrischen Signale beinhalten Informationen von der Röntgenabsorption der einzelnen Elemente des untersuchten Organs. Die Signale werden mittels Computer verarbeitet und als sogenannte Schwächungswerte oder auch Hounsfield - Werte in Form einer Schwächungswertskala (Hounsfield-Skala) dargestellt. Die Bezugsgröße auf der Skala ist die Röntgenabsorption von Wasser. Sie beträgt 0 HE (Hounsfield-Einheiten). Alle Strukturen, die dichter als Wasser sind, werden in der Hounsfield-Skala als positive Skalenwerte dargestellt. Die Strukturen mit niedrigerer Dichte werden als negative Skalenwerte eingestuft. Zum Beispiel haben lufthaltige Organe auf der Skala einen Wert von -1000 HE, Knochen + 1000 -2000 HE. Um die o.g. Werte fürs menschliche Auge sichtbar zu machen, werden sie grauwertskaliert, d.h. entsprechenden Werten werden entsprechende Graustufen zugeordnet. Zum Schluss entsteht ein Bild, das aufgrund der verschiedenen Graustufen das Erkennen von Strukturen des menschlichen Körpers erlaubt. Um die Erhöhung der Absorptionsunterschiede zwischen gut und schlecht durchbluteten Strukturen zu erreichen, werden unterschiedliche Kontrastmittel angewendet. Durch die Herstellung von Knochenfenstern ist auch die Erkennung ossärer Destruktionen bei entzündlichen oder tumorösen Prozessen möglich [9, 17, 60, 79, 87]. Auf Abbildung 1 ist ein 16-Zeilen-Computertomograph zu sehen.



Abbildung 1: Bild eines Computertomographen

Die Magnetresonanztomographie benutzt im Gegensatz zu der CT keine Röntgenstrahlen, sondern magnetische Felder und hochfrequente elektromagnetische Wellen. Ein MRT-Gerät besteht aus einem Magneten, der das Magnetfeld erzeugt, aus Gradientenspulen zur Ortskodierung und aus speziellen Spulen für die Sendung und den Empfang der Hochfrequenzsignale. Die Stärke des Magnetfeldes wird in Tesla (T)-Einheiten angegeben. Zurzeit sind die MRT-Geräte mit 1 und 1,5 Tesla am meisten gebräuchlich, wobei zunehmend Geräte mit 3,0 Tesla und mehr zum Einsatz kommen. Wenige Kliniken in Deutschland besitzen mittlerweile Geräte, die mit einer 7-Tesla-Magnetfeldstärke ausgestattet sind.

Die physikalische Grundlage der MRT besteht in der Eigenschaft, dass alle Atomkerne des menschlichen Körpers mit ungerader Kernladungszahl (unterschiedliche Zahl von Protonen und Neutronen) einen Eigendrehimpuls (Kernspin) besitzen und Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Zu solchen Elementen gehören z. B.: ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P . Das äußere Magnetfeld verursacht, dass alle Atomkerne mit dem magnetischen Moment sich um die Richtung des angelegten Magnetfeldes zu drehen beginnen. Durch die Veränderungen des Magnetfeldes wird bewirkt, dass die Protonen zur Ruhelage kommen und die Kerne in ihre ursprüngliche Lage zurückfallen (Relaxationsphänomen). Dabei wird Energie in Form der elektromagnetischen Wellen abgegeben, die dann mittels entsprechender Techniken als dreidimensionales Bild registriert wird. Aufgrund ihrer Konzentration im menschlichen Körper tragen nur Wasserstoffkerne des freien Wassers und in aliphatischer Bindung (Fett, $-\text{CH}_2-$) zum Bild bei.

Durch unterschiedliche Protodichte und Kernspin-Relaxationszeiten (T1 und T2) in verschiedenen biologischen Geweben entstehen Bilder verschiedener Signalintensität, die entweder signalreich (hell) oder signalarm (dunkel) sind. Die Signalstärke wird in Grauwerten abgebildet.

Ein T1-gewichtetes Bild ermöglicht eine sehr gute Ortsauflösung aber einen geringeren Gewebekontrast. Fett ergibt hier eine hohe Signalintensität, Luft, Blut und flüssigkeitsgefüllte Strukturen dagegen ergeben eine niedrige Signalintensität. Tumoren weisen wie Muskelgewebe eine niedrige bis mittlere Intensität auf. Ein T2-gewichtetes Bild hingegen zeigt einen sehr guten Gewebekontrast. Fett und Muskelgewebe stellen sich mit geringer Intensität dar, während Flüssigkeiten wie Liquor höhere Intensität aufweisen. Lufthaltige Strukturen, Blut und Knochen sind schwarz. Kontrastmittel-Verstärkung wirkt sich hauptsächlich im T1-gewichteten Bild aus und führt zu einer

Kontrastverstärkung eines verdächtigen Befundes gegenüber dem Signal von Muskeln, Knochen oder Gefäßen [9, 17, 31, 58, 60, 79]. Auf Abbildung 2 ist ein 3-Tesla-Magnetresonanztomograph zu sehen.

Durch die CT und MRT ist meist eine sehr präzise Darstellung der Tumoren möglich. Die CT ist der MRT vor allem bei Tumoren der Nase, Nasennebenhöhlen, Orbita und Schädelbasis aufgrund der besseren Beziehung zu knöchernen Strukturen (Darstellung der Knocheninfiltration) vorzuziehen. Die CT ist ebenso vorteilhaft wegen kürzerer Untersuchungszeiten und einer daraus resultierenden Reduktion der Bewegungsartefakten. Die MRT wiederum ist der CT in der Einschätzung einer Tumordinfiltration und Gewebedifferenzierung überlegen. Das hat bei den Kopf-Hals-Tumoren besondere Vorteile in der Rezidivtumordiagnostik, wo es um die Unterscheidung zwischen einem Tumor und Narbengewebe bzw. einer postradiogenen Fibrose geht. Im Gegensatz zur CT ist die Durchführung der MRT-Untersuchung ohne die Anwendung von ionisierender Strahlung möglich [12, 42, 51, 58, 79, 85, 88].



Abbildung 2: Bild eines Magnetresonanztomographen

3.3 Funktionelle Verfahren (PET)

Die Positronenemissionstomographie gehört zu den bildgebenden Verfahren, bei denen die Tumoren auf funktionelle Weise erfasst und dargestellt werden.

Im Gegensatz zu der MRT/CT nutzt die PET die im menschlichen Körper vorkommenden chemischen, biologischen und physikalischen Prozesse aus, um physiologische von pathologischen Reaktionen zu unterscheiden. Das Wirkprinzip der PET besteht darin, dass viele pathogene Vorgänge (darunter bösartige Erkrankungen) einen erhöhten Metabolismus bestimmter chemischer Stoffe aufweisen. Zu diesen Stoffen gehört unter anderem Glukose, die normalerweise zur Energieerzeugung in jeder menschlichen Zelle genutzt wird. Um Glukose im menschlichen Körper „sichtbar“ zu machen, wird sie mit sog. Radionukliden markiert. Als Radionuklide werden instabile Atome bezeichnet, die radioaktiv zerfallen. Bei der PET werden nur solche Radionuklide verwendet, die beim Zerfall Positronen aussenden (β^+ -Zerfall). In der Praxis hat sich unter anderem ein radioaktives Isotop des Fluors bewährt (^{18}F). Die Glukose in Verbindung mit dem Fluor-Isotop wird als F-18-FDP (F-18-Fluor-Deoxy-Glukose) von den Körperzellen wie physiologische Glukose aufgenommen, aber nicht verstoffwechselt. Als Folge dieses Prozesses wird die F-18-FDP in den Zellen angereichert. Die mitangereicherten Positronen des Fluorisotops stoßen in ihrer Bewegung mit im Gewebe enthaltenen Elektronen zusammen und werden in Energie umgewandelt. Dieser physikalische Prozess heißt Annihilation oder Vernichtung. Bei der Vernichtung entstehen zwei hochenergetische Teilchen, sog. Photonen, die durch die PET-Detektoren nachgewiesen werden können. Die Photonen entfernen sich voneinander in einem Winkel von 180 Grad und werden an zwei gegenüberliegenden Stellen des Detektorrings registriert. Der Ort der Annihilation liegt also auf der Verbindungslinie zwischen zwei Detektoren. Die Registrierung des Vernichtungsortes und nicht die des Entstehungsortes der Positronen führt daher zu einer gewissen Ungenauigkeit der Methode [42, 87, 93, 82].

Die Radionuklide werden in einem Zyklotron über Kernreaktionen mit beschleunigten Teilchen produziert. Die meisten Radionuklide verfügen über kurze Halbwertzeiten, was bedeutet, dass die Zyklotronen in relativer Nähe des PET-Systems lokalisiert werden müssen. Die physikalische Halbwertzeit des ^{18}F ist relativ groß und beträgt 109,7 min [70].

Ein großer Vorteil der PET beruht auf einer möglichen Dignitätsbeurteilung unklarer Prozesse. Die Genauigkeit dieser Untersuchung bleibt aber durch den Einfluss von anderen hypermetabolischen Prozessen wie akute oder chronische Entzündungen, Muskelaktivität durch langes Sprechen oder starkes Schlucken limitiert. Die diagnostische Aussagekraft der PET wird darüber hinaus durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel bei Diabetikern negativ beeinträchtigt [42]. Auf Abbildung 3 ist ein ECAT-Exact- HR PET-Scanner zu sehen.



Abbildung 3: Bild eines Positronenemissionstomographen

4. Ziele der Arbeit

Die moderne Diagnostik der Kopf-Hals-Tumoren bedient sich heutzutage Methoden, die eine komplette Tumorerfassung und die Bestimmung einer möglichen Tumordignität bei minimaler Invasivität gewährleisten.

Die routinemäßig bei der Tumordiagnostik eingesetzten bildgebenden Methoden wie Magnetresonanztomographie, Computertomographie, Positronenemissionstomographie oder Sonographie erfüllen einzeln die oben genannten Bedingungen leider nicht.

Die indirekten, sowie direkten endoskopischen Untersuchungen helfen zwar den Tumor zu entdecken, geben aber selbst keine Antwort auf die Dignität. Ein komplettes Tumor-Staging ist damit nicht möglich.

Die histologische Untersuchung liefert keine Aussage über die Tumorausdehnung, den Lymphknotenstatus oder Fernmetastasen. Unabhängig davon stellt sie ein invasives Verfahren im Sinne einer Probeentnahme oder einer chirurgischen Exploration dar.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die bildgebenden diagnostischen Methoden und sollen helfen, sie auf ihre Komplexität in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren zu überprüfen:

1) Das erste Ziel ist anhand unseres Patientenkollektivs die Wertigkeit der morphologischen (MRT/CT) gegenüber der des funktionellen (PET) Verfahren in der Erkennung und Dignitätsbestimmung der Hals-Kopf-Tumoren zu unterscheiden und mit Literaturdaten zu vergleichen. Es wird dadurch die Zuverlässigkeit und klinische Relevanz der beiden Methoden anhand von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren geprüft.

Die Wertigkeit der MRT/CT und der PET wird getrennt für Primär- und Rezidivtumordiagnostik sowie für CUP-Syndrom- und Lymphknotendiagnostik als Vergleich dargestellt und in Form der Sensitivität, der Spezifität, des positiv prädiktiven Wertes (PPV) und des negativ prädiktiven Wertes (NPV) berechnet. Bei der Lymphknotendiagnostik werden zusätzlich die statistischen Parameter der morphologischen Methoden separat für zwei unterschiedliche Lymphknotengrößen bewertet.

2) Das zweite Ziel ist eine Kombination beider bildgebender Verfahren und die Einschätzung der gemeinsamen Wertigkeit und ihrer klinischen Relevanz.

5. Material und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

In der HNO-Klinik des Klinikums Frankfurt (Oder) wurden im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 01.01.2007 die Daten von 120 Patienten mit Verdacht auf ein Karzinom bzw. mit schon bestätigtem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich im Rahmen des Stagings, Re-Stagings und CUP-Syndrom-Stagings retrospektiv ausgewertet.

Jeder der zum Staging oder Re-Staging stationär aufgenommenen Patienten, wurde einerseits der bildgebenden Diagnostik andererseits der Endoskopie des gesamten HNO-Bereiches in Vollnarkose unterzogen. Bei jeder endoskopischen Untersuchung wurde Material zur histologischen Verifizierung gewonnen. Die Gewinnung des Materials erfolgte in den meisten Fällen in Form der Probeentnahme, Tumorextirpation oder Lymphknotenentfernung. Als Standard-Untersuchungen der bildgebenden Diagnostik wurden MRT bzw. CT von Kopf und Hals, Röntgenaufnahmen bzw. CT's vom Thorax, Ultraschalluntersuchungen des Abdomens sowie eine Ganzkörper-PET durchgeführt. Die Wahl zwischen dem konventionellen Röntgen oder der Computertomographie des Thorax war bei unserem Patientenkollektiv von der Tumorgröße abhängig. Bei T1- oder T2-Stadium wurde ein Röntgen-Thorax, ab T3-Stadium ein CT-Thorax vorgezogen. Bei Bedarf wurden zusätzliche Endoskopien (z.B. flexible Bronchoskopie, Gastroskopie) und zusätzliche bildgebende Verfahren wie Szintigraphie, Angiographie, Röntgen-Breischluck oder Videokinematographie hinzugezogen.

Die bildgebenden Verfahren wurden immer vor der Gewinnung der Histologie durchgeführt, um damit Verfälschungen der Ergebnisse durch während der Endoskopie angewandtes Instrumentarium, Probeentnahmen oder chirurgische Exploration zu vermeiden.

Die MRT/CT- und PET-Befunde wurden unabhängig voneinander als „positiv“ oder „negativ“ eingeschätzt und dann mit dem histologischen Ergebnis korreliert. Abhängig von der histologischen Interpretation wurden die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren entweder als „richtig positiv“, „falsch positiv“, „richtig negativ“ oder „falsch negativ“ beurteilt. Die Kriterien der „Positivität“ oder „Negativität“ in den Befunden der einzelnen Verfahren werden in den nächsten Abschnitten beschrieben.

Die Gesamtheit der Patienten wurde aufgrund des Stadiums des Krankheitsverlaufes, der Verhaltensweise des Tumors und aufgrund der durchgemachten Therapie in drei unterschiedliche Gruppen unterteilt.

Die Patienten mit Verdacht auf ein Karzinom bzw. Patienten, bei denen ein Karzinom zum ersten Mal bestätigt wurde, wurden als Gruppe der Primärtumordiagnostik klassifiziert. Insgesamt konnten hier 69 Patienten eingestuft werden.

Die Patienten, bei denen in ihrer Vorgeschichte schon einmal histologisch ein Karzinom bestätigt wurde und bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Verdacht auf einen Rezidivtumor bestand, wurden als Gruppe der Rezidivtumordiagnostik klassifiziert. In dieser Gruppe befanden sich 44 von 120 Patienten.

Alle Patienten mit einer primär entdeckten Metastase eines Karzinoms, ohne die diagnostischen Lokalisation eines Primärtumors bzw. der späteren Erfassung des Karzinoms, wurden als Gruppe der CUP-Syndrom-Diagnostik (Cancer of Unknown Primary) klassifiziert. Hier wurden auch Patienten zur erneuten Suche nach einem Primärtumor eingestuft (CUP-Re-Staging). Auf der Suche nach dem Primarius wurden alle Patienten der bildgebenden Diagnostik und Endoskopien in Vollnarkose unterzogen. Im Falle der negativen oder nicht sicher pathologischen bildgebenden und endoskopischen Untersuchungen wurden mehrere Proben aus dem Epi-, Oro- und Hypopharynxbereich entnommen, sowie beide Tonsillen entfernt und histologisch untersucht [33, 67]. Aufgrund der niedrigen Anzahl von Patienten dieser Gruppe wurden die o.g. Metastasen-Befunde und andere diagnostisch verdächtige Veränderungen getrennt eingeschätzt. Von insgesamt 7 hier eingestuften Patienten wurden letztendlich 13 Befunde in die Statistik einbezogen.

Lymphknoten wurden bei 38 von 120 Patienten mittels Neck-Dissection-Technik zur Auswertung gewonnen. Aufgrund der relativ niedrigen Anzahl dieser Patienten, wurden die Lymphknoten unabhängig von der Tumoreinteilung ausgewertet, das heißt ohne in Primär-, Rezidiv- und CUP-Syndrom-Diagnostik unterteilt zu werden. Bei 17 Patienten wurde die Neck-Dissection einseitig, bei 21 beidseitig durchgeführt. Um die Lymphknotenstatistik noch zu verbessern, wurden die Lymphknoten bei den Patienten, die beidseitiger Lymphknotenausräumung unterzogen wurden, für jede Halsseite getrennt eingeschätzt. Die Voraussetzung dafür war das Vorliegen von zwei getrennten histopathologischen Untersuchungen.

Bei der Auswertung der Lymphknoten mittels MRT/CT wurden sie in 3 Größengruppen unterteilt, ≤ 10 mm, $> 10 - 15$ mm und > 15 mm. Dabei wurden zwei verschiedene

Größengrenzen des Lymphknotens als Kriterien einer möglichen Malignität überprüft, die eine >10 mm, die andere >15 mm [1, 66, 69, 84]. Durch die Korrelation dieser Dignitätsänderung mit histologischem Befund konnten die Schwankungen der statistischen Parameter und demgemäß die reale Änderung der Wertigkeit der MRT/CT bezüglich o.g. Grenzen erfasst werden.

Die nachstehende Tabelle zeigt das gesamte Patientenkollektiv mit Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Art des Karzinoms der einzelnen Patienten.

Nr. des Patienten	Alter	Geschlecht	Art des Karzinoms
1	86	M	Larynx
2	56	F	Oropharynx
3	51	M	Hypopharynx
4	61	M	Larynx
5	54	M	Larynx
6	77	M	Larynx
7	46	M	Oropharynx
8	73	M	Oropharynx
9	87	F	Oropharynx
10	53	M	Oropharynx
11	74	M	Oropharynx
12	49	F	Oropharynx
13	47	F	Oropharynx
14	82	M	Larynx
15	56	M	Hypopharynx
16	71	M	Larynx
17	71	M	Hypopharynx
18	55	M	kein Ca
19	61	M	CUP
20	67	M	CUP
21	55	M	Larynx
22	60	M	Hypopharynx
23	47	F	Oropharynx
24	57	M	Larynx
25	65	F	Speicheldrüse
26	58	F	Oropharynx
27	68	M	Larynx
28	58	M	CUP
29	68	F	NNH
30	66	M	Speicheldrüse
31	42	M	Oropharynx
32	44	M	Oropharynx
33	77	M	1) Larynx 2) kein Ca
34	53	M	Larynx
35	69	M	Larynx
36	74	M	Mundhöhle
37	86	M	Hypopharynx
38	60	M	Larynx
39	50	M	Larynx
40	52	M	Larynx
41	63	M	Ösophagus
42	66	M	Oropharynx
43	70	M	Larynx
44	73	F	Oropharynx
45	71	M	kein Ca
46	49	M	Mundhöhle
47	67	F	CUP
48	65	M	Oropharynx
49	56	M	kein Ca
50	75	F	Speicheldrüse
51	52	F	Nasopharynx
52	64	M	Larynx
53	62	M	Nasopharynx
54	80	M	Larynx
55	60	M	Larynx
56	68	M	Oropharynx
57	71	M	Oropharynx
58	72	M	Oropharynx
59	75	M	kein Ca
60	76	M	Larynx
61	57	M	Larynx

Nr. des Patienten	Alter	Geschlecht	Art des Karzinoms
62	68	M	Oropharynx
63	48	M	Hypopharynx
64	74	M	Gesicht
65	67	M	Larynx
66	58	F	Mundhöhle
67	65	M	Hypopharynx
68	79	F	Larynx
69	58	M	Larynx
70	68	M	Ösophagus
71	66	M	kein Ca
72	65	M	Gesicht
73	59	M	Larynx
74	77	M	CUP (SD)
75	75	M	Oropharynx
76	68	M	Larynx
77	67	M	1) Ösophagus 2) kein Ca
78	80	F	Nasopharynx
79	64	M	Oropharynx
80	65	M	Oropharynx
81	45	M	Oropharynx
82	69	M	Hypopharynx
83	72	M	Larynx
84	83	M	Larynx
85	46	M	Larynx
86	50	M	Oropharynx
87	69	M	Oropharynx
88	67	F	CUP
89	57	M	1) Larynx 2) kein Ca
90	54	M	Speicheldrüse
91	63	F	Larynx
92	57	M	Larynx
93	63	M	Hypopharynx
94	68	F	Nasopharynx
95	55	M	Oropharynx
96	50	F	CUP
97	67	F	Oropharynx
98	67	M	Ösophagus
99	75	F	Oropharynx
100	54	F	Larynx
101	51	M	Hypopharynx
102	53	M	NNH
103	50	M	Oropharynx
104	57	M	Oropharynx
105	66	M	Larynx
106	51	M	Oropharynx
107	66	M	Larynx
108	60	M	kein Ca
109	49	M	Hypopharynx
110	68	F	Gesicht
111	74	M	Larynx
112	72	M	Larynx
113	66	M	Mundhöhle
114	67	M	Oropharynx
115	67	M	Larynx
116	63	M	Oropharynx
117	49	F	kein Ca
118	53	M	Oropharynx
119	41	M	Larynx
120	66	F	Larynx

Tabelle 5: Patientenkollektiv

Legende: M-männlich, W-weiblich, CUP-unbekannter Primärtumor, Ca-Karzinom

5.2 Durchführung der MRT/CT

Die Bildgebung mittels morphologischer Verfahren wurde bei unserem Patientenkollektiv immer vor der geplanten Endoskopie bzw. dem geplanten operativen Eingriff durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten (109 Personen) wurde mittels der MRT untersucht. Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen ferromagnetischen Implantaten im Kopf-Hals-Bereich sowie alle Patienten mit Nasen-, Nasennebenhöhlen-, und Schädelbasistumoren wurden aus der MRT-Untersuchung ausgeschlossen und einer CT unterzogen. Insgesamt wurden CT-tomographisch 11 Personen untersucht.

Als Magnetresonanztomograph (Abbildung 2) stand unseren Patienten ein 1,5 Tesla „Avanto“ Gerät von Siemens zur Verfügung. Jede MRT-Untersuchung umfasste T1- und T2-gewichtete Bilder, die gewöhnlich in drei Ebenen durchgeführt wurden. Zur Kontrastverstärkung der T1-gewichteten Bilder wurde ein nicht-ionisches Gadodiamid - Kontrastmittel (Omniscan TM) verwendet, das intravenös, in einer Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Die gewöhnlichen Scan-Schichtdicken bei Kopf-Hals Tumoren betragen 4-6 mm. Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch zwei erfahrene Fachärzte der Radiologie.

Als Computertomograph (Abbildung 1) wurde ein 64-Zeilen-Gerät, „Sensation“ von Siemens, benutzt. Die Anwendung der CT hat sich auf wenige Patienten beschränkt, bei denen die genaue Abgrenzung des Tumors von den knöchernen Strukturen notwendig war. Die gewöhnlich verwendeten Scan-Schichtdicken betragen 4-6 mm. Die Schnittbilder erfolgten in axialer, koronarer und sagittaler Ebene. Zur Verstärkung des Kontrasts wurden iodhaltige Kontrastmittel (am meisten Imeron 400) i.v., in einer Menge von 60-100 ml verwendet. Die CT-Bilder wurden ebenso von zwei erfahrenen Fachärzten der Radiologie bewertet.

Bei allen MRT- und CT-tomographisch untersuchten Patienten, wurden Scans von der Schädelbasis bis zur oberen Thoraxapertur durchgeführt.

Für die MRT- und CT-Verfahren wurden bestimmte Kriterien der Dignitätsbestimmung festgelegt, nach denen die Befunde entweder als „positiv“ (maligne) oder „negativ“ (benigne) eingeschätzt wurden. Als „positiv“ wurden alle Raumforderungen bewertet, die inhomogen strukturiert und schlecht abgrenzbar waren und die sich mit infiltrierendem Wachstum und der Destruktion der Nachbarstrukturen ausbreiteten. Des Weiteren wurden alle Veränderungen als „positiv“ angenommen, die nach Kontrastmittel-Gabe inhomogene bzw. verstärkte Kontrastmittel-Aufnahme aufwiesen. Für die

Lymphknoten galten die Inhomogenität, schlechte Abgrenzbarkeit und eine Größe von mehr als 10 mm als verdächtig [1, 12, 53, 66, 69, 77, 89].

5.3 Durchführung der PET

Als Positronenemissionstomograph (Abbildung 3) wurde ein Ecat Exact 922 Gantry Scanner der Firma Siemens zur Anwendung gebracht. Die Untersuchungen erfolgten ebenso wie im Fall der MRT/CT immer vor dem endoskopischen oder operativen Eingriff. Vor der Untersuchung mussten alle Patienten mindestens sechs Stunden nüchtern bleiben. Für Diabetiker war die Voraussetzung der PET- Durchführung der Zustand der Euglykämie. Die Schnittbilder wurden bei jedem Patienten vom Kopf bis zur Mitte der Oberschenkel durchgeführt. Die Applikation der Radiopharmaka (F-18-FDG) erfolgte i.v. und gewöhnlich in einer Dosis von 5 MBq/ kg Körpergewicht. Nach Verabreichung des Tracers durften die Patienten nicht mehr sprechen, um zusätzliche Anreicherungen des Radiofarmakons in der Sprechmuskulatur zu vermeiden. Die Scan-Aufnahmen vom Hirn begannen in der Regel 30 min, die vom Ganzkörper 60 min nach Eingabe des Radionuklids.

Die Bildinterpretation erfolgte durch einen erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin auf zweierlei Weise: erstens visuell als Vergleich der FDG-Aufnahme in der Raumforderung mit derjenigen der kontralateralen Seite und im Vergleich zum Zerebellum, zweitens semiquantitativ als Analyse des SUV-Wertes in der „region of interest“ (ROI). Bei unseren Patienten war die Auswertung mit der Bestimmung von SUV entscheidend für die Annahme oder den Ausschluss eines malignen Prozesses.

Der SUV- Wert (aus dem Englischen: „standard uptake values“) ist ein relativer Wert und bezieht die in einem Gewebevolumen der Region des Interesses erhaltenen mittleren Aktivitätswerte des Tracers auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten. Er wird größer, wenn die Gewebeaktivität in einer bestimmten Region größer wird [32, 48, 57, 69].

$$\text{SUV} = \frac{\text{Konzentration der Gewebeaktivität} \times \text{Kalibrationsfaktor}}{\frac{\text{Injizierte Dosis}}{\text{Körpergewicht}}}$$

Der SUV-Grenzwert für die Annahme eines malignen Prozesses wurde auf dem Niveau von 2,5 festgelegt. Alle Befunde gleich 2,5 wurden noch als „negativ“, größer als 2,5 als „positiv“ eingeschätzt [1, 45, 80].

5.4 Histologie

Die Gewinnung des histologischen Materials erfolgte gewöhnlich in Vollnarkose, als Probeentnahme, Tumorextirpation oder Lymphknotenentfernung. Der Transport des gewonnenen Gewebematerials fand bei Aufbewahrung in 4%igem Formalin statt. Zur Gewährleistung einer eindeutigen Orientierung z.B. bei der Zuordnung der Schnittränder erfolgte Fadenmarkierung des Gewebes mittels unterschiedlich langer bzw. farbiger Fäden.

Die Auswertung der Befunde wurde von zwei erfahrenen Fachärzten der Pathologie durchgeführt. Die endgültige histologische Verifizierung erfolgte in der Paraffin-Technik mittels Färbung, enzymhistochemischen oder immunhistologischen Methoden. Im Falle eines nicht eindeutigen Ergebnisses wurde der Befund nochmals durch das Referenzzentrum bestätigt. Die während der Operation durchgeführten Schnellschnitt-Untersuchungen wurden später immer durch das endgültige histologische Ergebnis überprüft.

5.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen der einzelnen Patientengruppen wurden nach Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert (PPV) und negativ prädiktivem Wert (NPV), sowie nach dem p-Wert durchgeführt. Die o.g. statistischen Parameter wurden ferner folgendermaßen definiert:

Sensitivität (Richtigpositiv-Rate): Anzahl der „richtig positiv“ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der in Wirklichkeit positiven Ergebnisse.

$$P(\text{positiv erkannt} / \text{tatsächlich positiv}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Spezifität (Richtignegativ-Rate): Anzahl der „richtig negativ“ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Ergebnisse.

$$P(\text{negativ erkannt} / \text{tatsächlich negativ}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Positiver prädiktiver Wert (PPV): Anzahl der „richtig positiv“ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse.

$$P(\text{tatsächlich positiv} / \text{positiv erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Negativer prädiktiver Wert (NPV): Anzahl der „richtig negativ“ erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als negativ erkannten Ergebnisse.

$$P(\text{tatsächlich negativ} / \text{negativ erkannt}) = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

Die nachfolgende Tabelle stellt den Zusammenhang der diagnostischen Tests dar:

		Wirkliche Situation		Gesamt
		Krankheit vorhanden	Krankheit nicht vorhanden	
Testergebnis	Test positiv	richtig positiv(a)	falsch positiv(b)	$a + b$
	Test negativ	falsch negativ(c)	richtig negativ(d)	$c + d$
Gesamt		$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$

In Formeln ausgedrückt heißt das:

Sensitivität: $\frac{a}{a + c}$

$$\text{Spezifität: } \frac{d}{b+d}$$

$$\text{PPV: } \frac{a}{a+b}$$

$$\text{NPV: } \frac{d}{d+c}$$

Für die Feststellung der statistischen Signifikanz zwischen beiden Methoden wurde für jede untersuchte Gruppe ein Chi-Quadrat-Test verwendet, aus dem der sog. p-Wert errechnet wurde. Die Durchführung des Tests beruhte auf der Erstellung von zwei Hypothesen betreffs des Unterschiedes zwischen zwei beliebigen untersuchten Stichproben. Die Hypothese 0 (H0) bestimmte den nicht signifikanten, die Alternativ-Hypothese 1 (H1) den signifikanten Unterschied zwischen beiden Proben. Der p-Wert wurde dabei als Maß der Irrtumswahrscheinlichkeit für die Annahme der Alternativ-Hypothese (H1) festgelegt und prozentual ausgedrückt. Für die Grenze der Signifikanz wurde der p-Wert von 5 % angenommen (Signifikanzniveau). Der p-Wert > 5% oder 0,05 (Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5%) wurde als nicht statistisch signifikant, der p-Wert < 5% oder 0,05 (Irrtumswahrscheinlichkeit < 5%) als statistisch signifikant bewertet [92].

6. Ergebnisse

6.1 Allgemeine Patientendaten

In der HNO-Klinik des Klinikums Frankfurt (Oder) wurden im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 01.01.2007 120 Patienten mit Verdacht auf ein Karzinom bzw. mit schon bestätigtem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich im Rahmen des Stagings, Re-Stagings und CUP-Syndrom-Stagings retrospektiv ausgewertet.

In dem gesamten Patientenkollektiv fanden sich zehn unterschiedliche Tumorklassifikationen (s. Tabelle). Darunter fanden sich Larynx-, Nasopharynx-, Oropharynx-, Hypopharynx-, Ösophagus-, Speicheldrüsen-, Gesichts-/Halshaut-, Mundhöhlen-, Nasennebenhöhlen- und Schilddrüsenkarzinome. Die Gruppe der Gesichts- und Hals-hautkarzinome bestand bei unseren Patienten ausschließlich aus malignen Melanomen. In der Gesamtheit der Malignome dominierten Larynxkarzinome (40 Fälle), gefolgt von den Oropharynxkarzinomen (34 Fälle) und Hypopharynxkarzinomen (11 Fälle).

Die Anzahl der einzelnen Malignomarten und ihre prozentuelle Verteilung ist aus der nachstehenden Tabelle und dem Diagramm zu entnehmen.

Art des Karzinoms	Anzahl	Prozentueller Anteil
Larynx	40	37,4%
Oropharynx	34	31,8%
Hypopharynx	11	10,3%
Nasopharynx	4	3,7%
Ösophagus	4	3,7%
Speicheldrüse	4	3,7%
Gesichts-, Halshaut	3	2,8%
Mundhöhle	4	3,7%
NNH	2	1,9%
Schilddrüse	1	0,9%

Tabelle 6: Verteilung der Malignome

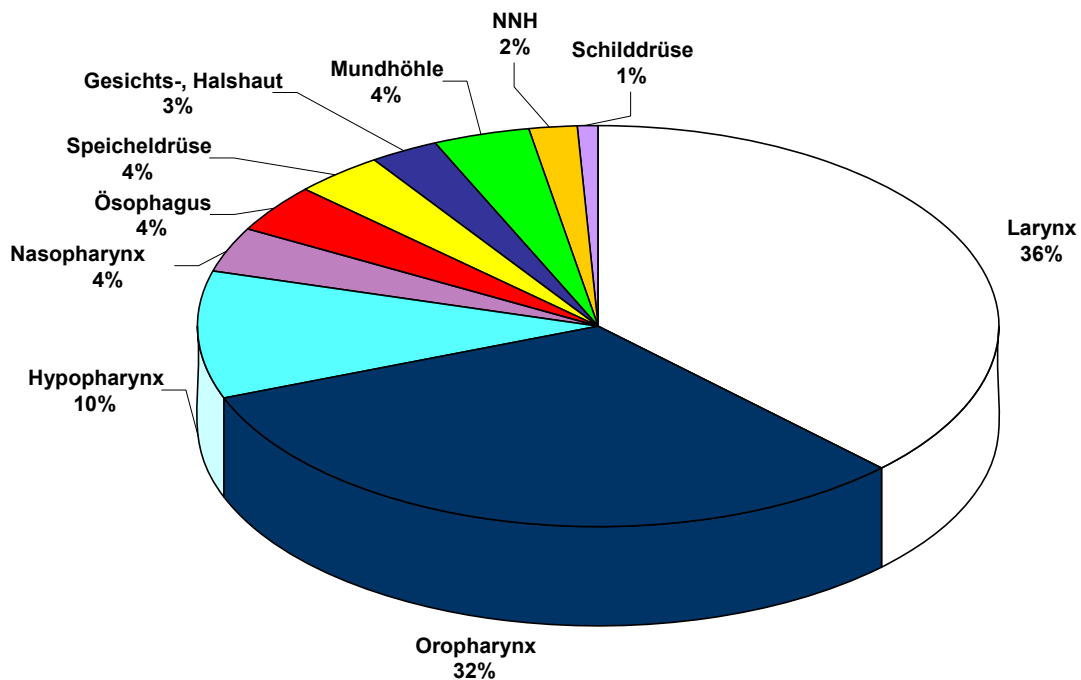


Diagramm 1: Relative prozentuale Verteilung der Malignome.

An unserem Patientenkollektiv waren beide Geschlechter beteiligt. Die Anzahl von Männern betrug 95, von Frauen 25. Das machte eine 79%ige Beteiligung für Männer und eine 21%ige für Frauen aus. Damit war das Verhältnis Männer zu Frauen 3,8:1. Die prozentuale Verteilung aufgrund des Geschlechts wird auf dem nachstehenden Diagramm dargestellt.

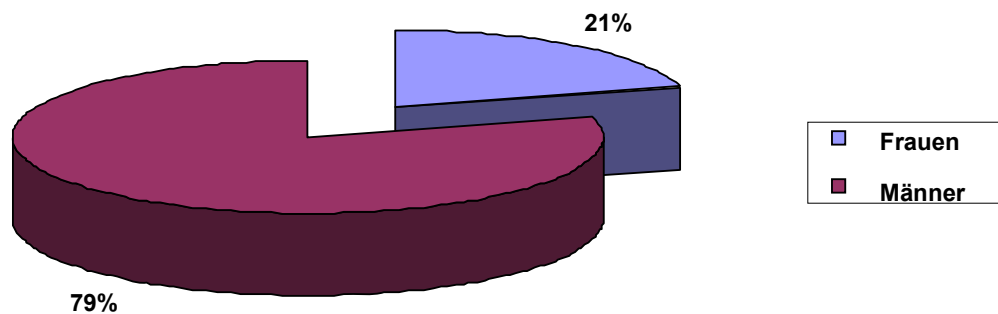


Diagramm 2: Prozentuale Verteilung aufgrund des Geschlechts

Die Altersspanne der untersuchten Patienten reichte vom 41-ten bis zum 85-ten Lebensjahr. Die Patienten wurden in 6-Jahres-Altersgruppen unterteilt. Das häufigste Alter lag sowohl für Männer als auch für Frauen in der Altersgruppe zwischen dem 65-ten und 70-ten Lebensjahr mit Maximum beim 67-ten Lebensjahr. Die Altersverteilung der Patienten ist aus dem nachstehenden Diagramm zu entnehmen.

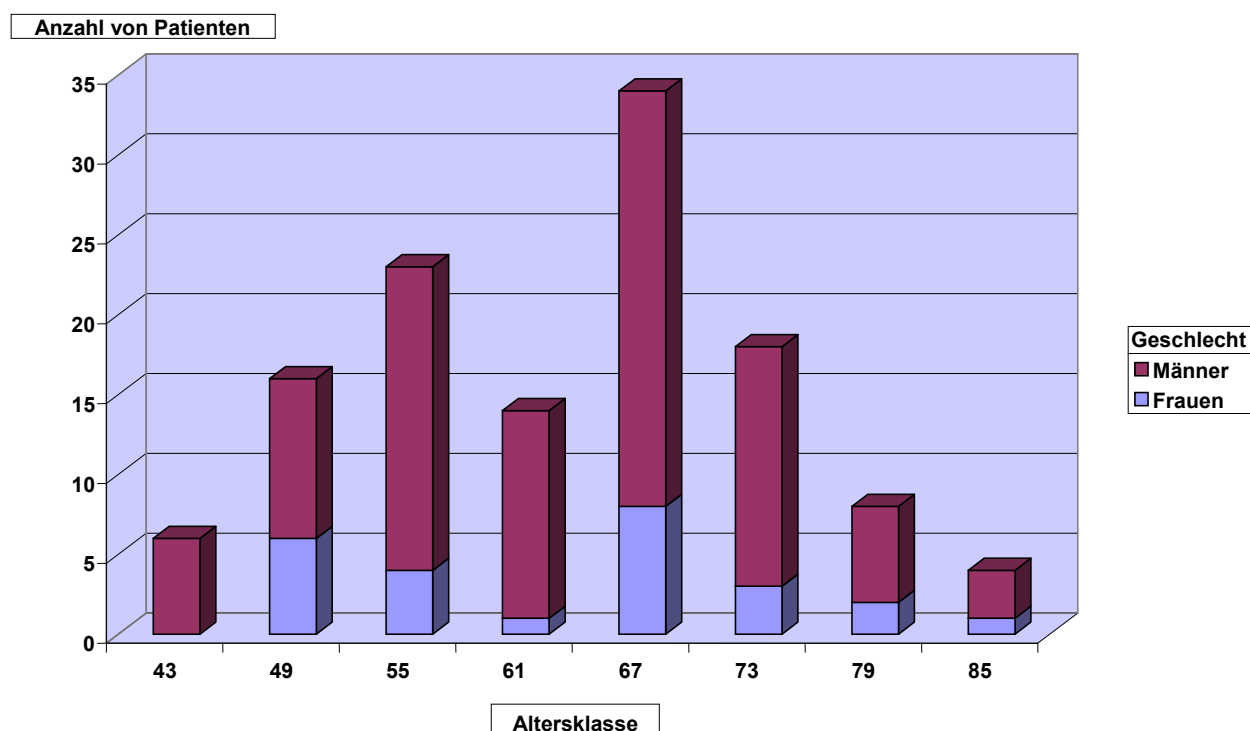


Diagramm 3: Verteilung der Patienten aufgrund des Alters und Geschlechts.

Die Verteilung der Karzinomart in Abhängigkeit vom Patientenalter ist gemeinsam für beide Geschlechter und getrennt für Frauen und Männer in den nachstehenden drei Diagrammen dargestellt.

Aus dem Diagramm für beide Geschlechter kann man entnehmen, dass in den meisten Altersgruppen das Larynxkarzinom überwiegt. Lediglich bei den jüngsten Patienten, die sich in der Altersspanne zwischen dem 40-ten und 46-ten und zwischen dem 47-ten und 52-ten Lebensjahr befinden, ist das Oropharynxkarzinom am häufigsten.

Das Diagramm für die Frauen zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Karzinome in der häufigsten Altersgruppe (67-stes Lebensjahr). In den jüngeren aber auch in den älteren Altersklassen dominiert wiederum ein Oropharynxkarzinom.

Bei den Männern ist mit Ausnahme von jüngeren Patienten, wo Oro- und Hypopharynxmalignome vorherrschen, das Larynxkarzinom am meisten verbreitet.

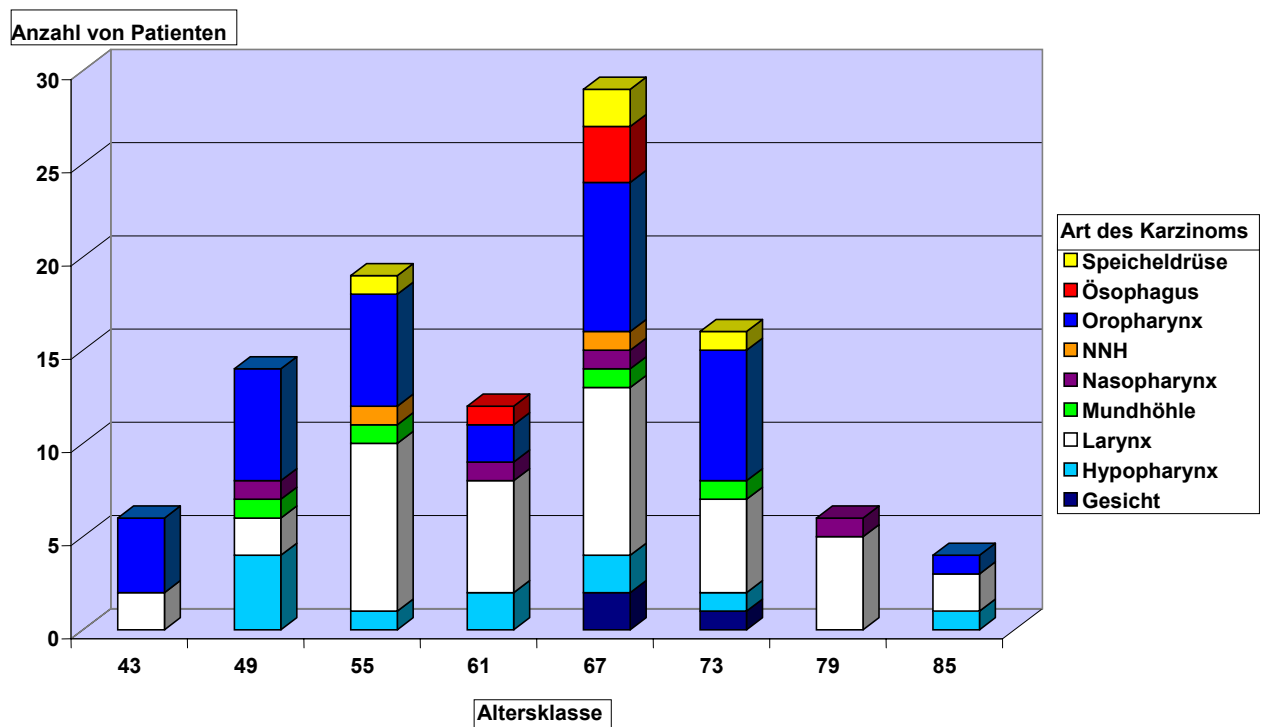


Diagramm 4: Verteilung der Patienten nach Alter und Art des Karzinoms bei beiden Geschlechtern.

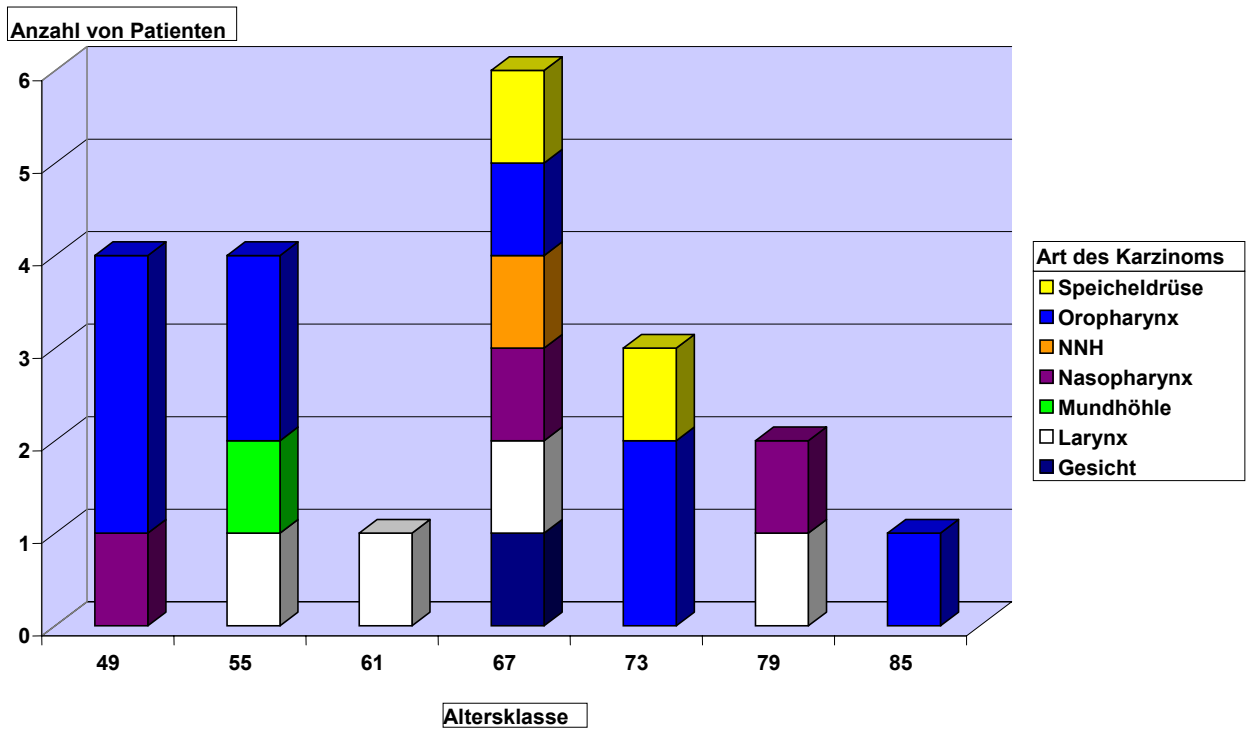


Diagramm 5 : Verteilung der Patienten nach Alter und Art des Karzinoms bei Frauen.

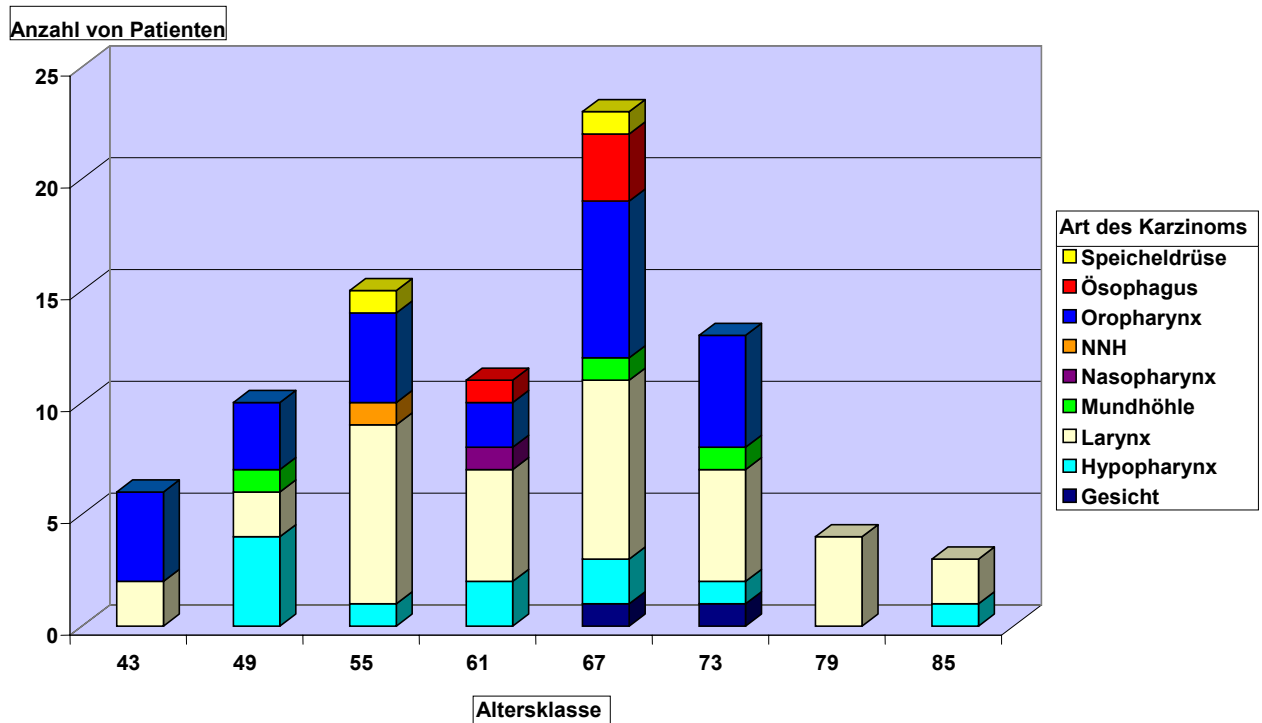


Diagramm 6: Verteilung der Patienten nach Alter und Art des Karzinoms bei Männern.

Den größten Teil unseres Patientenkollektivs bildeten Patienten, die zur Primärtumordiagnostik eingestuft wurden (69 Personen). Etwas kleiner (44 Personen) war die Gruppe der Patienten zur Rezidivtumordiagnostik. Die Patienten mit einem CUP-Syndrom gehörten mit 7 Personen zu unserer kleinsten diagnostischen Gruppe.

Das nachstehende Diagramm zeigt die prozentuale Verteilung der drei o.g. Gruppen.

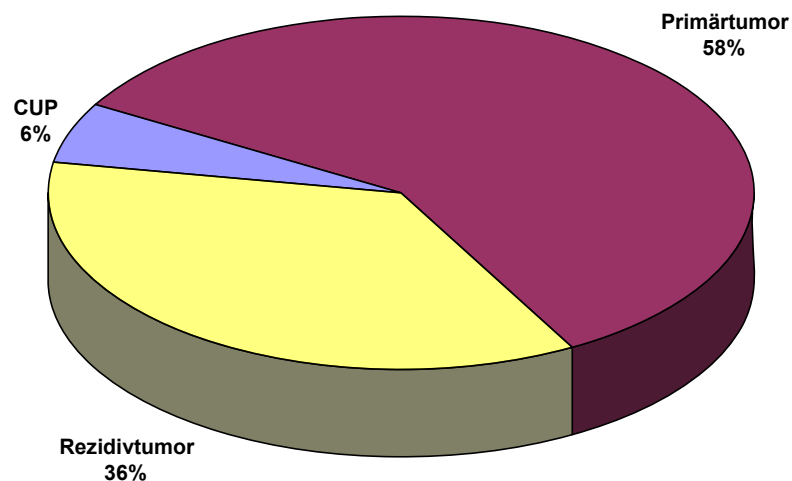


Diagramm 7: Prozentuale Verteilung der diagnostischen Gruppen

6.2 Primärtumordiagnostik (Staging-Diagnostik)

Zur Gruppe der Primärtumordiagnostik gehörten alle Patienten, die in ihrer Vorgeschichte nie an einem Karzinom erkrankt waren und aufgrund akut aufgetretener tumorspezifischer Beschwerden aufgenommen wurden. Im Rahmen des Stagings wurden alle Patienten zuerst einer bildgebenden Diagnostik des Kopf/Hals-Bereiches mit der MRT bzw. CT und der Ganzkörper-PET unterzogen. Die Mehrzahl der Patienten dieser Gruppe (60 Personen) wurde mittels der MRT untersucht. CT-tomographisch wurden alle Patienten mit Nasen-, Nasennebenhöhlen- und Schädelbasistumoren sowie Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen ferromagnetischen Implantaten im Kopf-Hals-Bereich untersucht (insgesamt 9 Personen).

Abhängig von den Befunden der Schnittverfahren wurden anschließend entweder eine endoskopische oder chirurgische Probeentnahme, eine Tumorexzision oder eine Lymphknotenentfernung durchgeführt. Die Lymphknoten wurden in Form einer Neck-Dissection gewonnen. Die tomographischen Befunde wurden als nächstes mit den histologischen Ergebnissen verglichen und ihrer Korrektheit entsprechend eingeschätzt. Von insgesamt 69 Patienten dieser Gruppe konnte im Rahmen der durchgeführten Diagnostik bei 62 die Diagnose eines Karzinoms bestätigt werden. Bei 7 Patienten konnte eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden. Hier ergaben sich die verdächtigen Veränderungen als unterschiedliche Formen chronischer Entzündungen oder Dysplasien. Bei 3 von 69 Patienten bestand zur Zeit der Diagnostik der Verdacht auf ein Zweitkarzinom. Obwohl die Zweitmalignome letztendlich in allen drei Fällen nicht bestätigt werden konnten, wurden sie statistisch bewertet. Die Gruppe der Primärtumordiagnostik wurde endgültig mit 72 Befunden in die Statistik einbezogen. Die operative Lymphknotengewinnung erfolgte bei 24 von 69 Patienten dieser Gruppe. Die nachstehende Tabelle stellt alle Patienten der Primärtumordiagnostik dar.

Nr.	Art	Histologie	PET	MRT	CT
1	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
2	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
3	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	-	positiv
6	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
7	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
9	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
12	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
15	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
18	Primärtumor	negativ (kein Ca)	negativ	negativ	-
21	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
22	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
23	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
25	Primärtumor	positiv (Speicheldrüse)	positiv	positiv	-
29	Primärtumor	positiv (NNH)	positiv	-	positiv
31	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
32	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	negativ	-
33	Primärtumor Primärtumor	positiv (Larynx) negativ (kein Ca)	negativ negativ	positiv positiv	-
34	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
35	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
37	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
40	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
41	Primärtumor	positiv (Ösophagus)	positiv	-	positiv
43	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	positiv	-
44	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
45	Primärtumor	negativ (kein Ca)	negativ	negativ	-
46	Primärtumor	positiv (Mundhöhle)	negativ	negativ	positiv
48	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
49	Primärtumor	negativ (kein Ca)	negativ	-	positiv
50	Primärtumor	positiv (Speicheldrüse)	positiv	positiv	-
51	Primärtumor	positiv (Nasopharynx)	positiv	-	positiv
54	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
55	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
56	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
58	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
59	Primärtumor	negativ (kein Ca)	negativ	negativ	-
60	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
62	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
65	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
67	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
69	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	negativ	-
70	Primärtumor	positiv (Ösophagus)	positiv	-	positiv
71	Primärtumor	negativ (kein Ca)	negativ	negativ	-
73	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
75	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
76	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
77	Primärtumor Primärtumor	positiv (Ösophagus) negativ (kein Ca)	positiv positiv	- -	positiv positiv
79	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
81	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	negativ	-
82	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
85	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	negativ	-
87	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
89	Primärtumor Primärtumor	positiv (Larynx) negativ (kein Ca)	positiv negativ	positiv positiv	-
90	Primärtumor	positiv (Speicheldrüse)	positiv	positiv	-
93	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
95	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
97	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
99	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
100	Primärtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
101	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
102	Primärtumor	positiv (NNH)	positiv	-	positiv
103	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
106	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
108	Primärtumor	negativ (kein Ca)	negativ	negativ	-
109	Primärtumor	positiv (Hypopharynx)	positiv	positiv	-
110	Primärtumor	positiv (Gesicht)	negativ	negativ	-
111	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
115	Primärtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
116	Primärtumor	positiv (Oropharynx)	positiv	positiv	-
117	Primärtumor	negativ (kein Ca)	positiv	positiv	-

Tabelle 7: Patienten der Primärtumordiagnostik

Von den 62 histologisch positiven Befunden der Primärtumordiagnostik wurden mittels des PET-Verfahrens 48 ebenso als positiv bewertet. Diese richtig positiven Resultate der PET bedeuten eine Sensitivität von 77,4%. Von den 10 histologisch negativ bewerteten Ergebnissen wurden durch die PET 8 korrekt erkannt. Die richtig negativen Befunde ergaben in dem Fall eine Spezifität von 80%.

Mittels der MRT/CT-Techniken konnten bei den o.g. 62 Patienten 47 als richtig positiv bewertet werden, was einer Sensitivität von 75,8 % entsprach. Die richtig negativen Befunde ergaben sich bei den morphologischen Verfahren in 5 Fällen, was eine Spezifität von 50% bedeutete.

Die statistischen Parameter dieser Gruppe in Form der Sensitivität, Spezifität, des PPV und NPV sind in der nachstehenden Tabelle und dem zugehörigen Diagramm dargestellt.

	PET	MRT/CT
Sensitivität	77,4 %	75,8 %
Spezifität	80,0 %	50,0 %
PPV	96,0 %	90,4 %
NPV	36,4 %	25,0 %

Tabelle 8: Statistische Parameter der Primärtumordiagnostik (PPV : positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

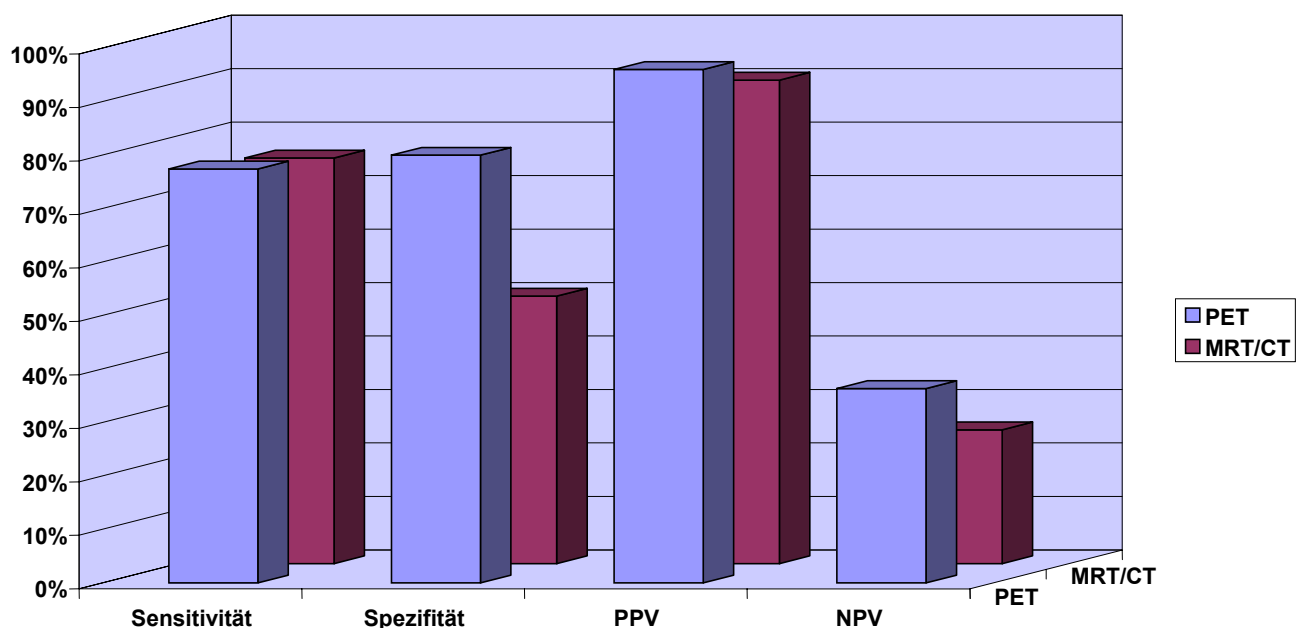


Diagramm 8: Statistische Parameter der Primärtumordiagnostik (PPV : positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

Patientenbeispiel der Primärtumordiagnostik:

- 1) Anamnese: 73-jähriger Patient mit seit einem Monat zunehmenden Schluckbeschwerden
- 2) Histologie: Gering differenziertes invasives Karzinom des linken Recessus piriformis.
- 3) MRT (HWT): Hypopharynxkarzinom dorsolateral links mit inhomogener KM-Aufnahme und schmalem perifokalem Ödem bis in die Epiglottis und nach kaudal bis zum Ringknorpel reichend. Der linke Recessus piriformis wird vollständig verlegt, die dorsolaterale und dorsale Hypopharynxwand ist von dem Tumor infiltriert. Die kranio-kaudale Ausdehnung beträgt ca. 3 cm. Die prävertebrale Muskulatur wird nicht infiltriert. Keine Gefäßinfiltrationen. Vergrößerte Lymphknoten in den lateralen Halsweichteilen bds. mit ca. 2,5 cm großer Lymphknotenmetastase im mittleren Halsdrittel links (Abb. 4).
- 4) PET: Im Bereich des Hypopharynx eine Mehrspeicherung mit einem SUV von 9,5. Zervikal links gelegen eine fokale Mehrspeicherung mit einem SUV von 7,9 (Abb.5).

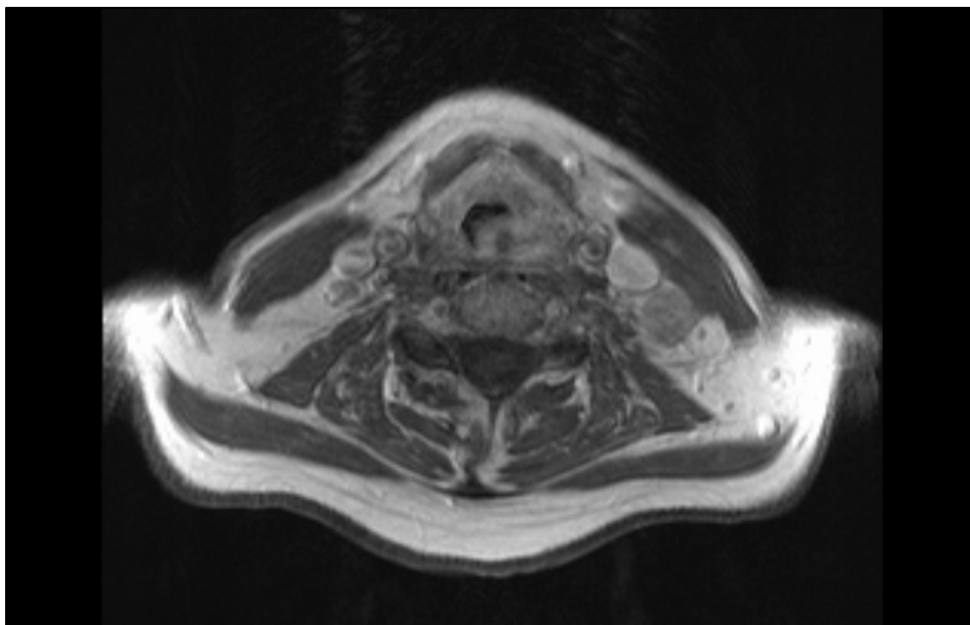


Abbildung 4: MRT-Bild eines T3-Hypopharynxkarzinoms links mit einer zervikalen Metastase links.

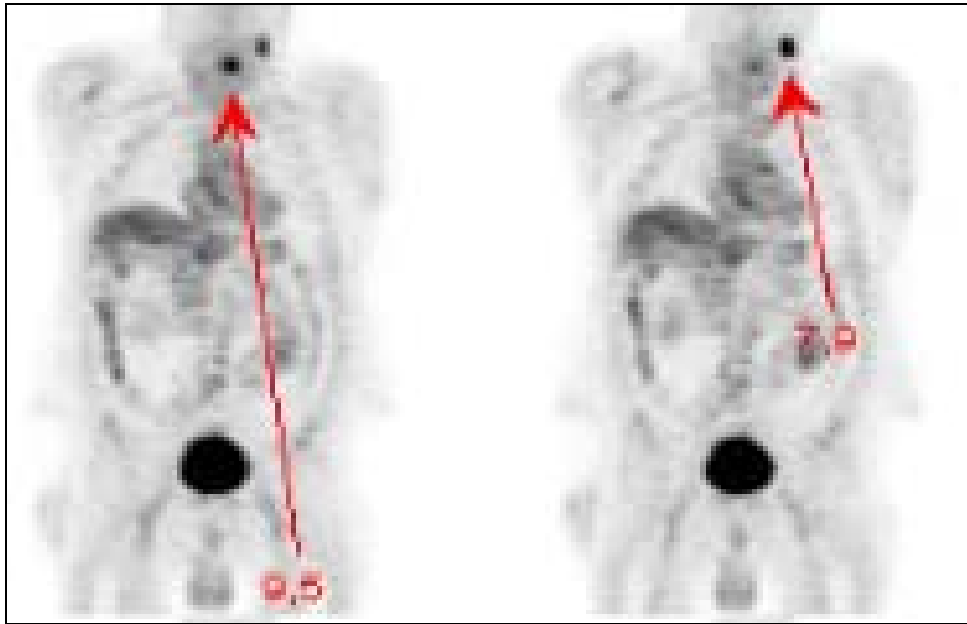


Abbildung 5: PET-Bilder eines T3-Hypopharynxkarzinoms links mit einer zervikalen Metastase links

6.3 Rezidivtumordiagnostik (Re-Staging-Diagnostik)

Diese Gruppe der Tumordiagnostik bildeten alle Patienten, bei denen schon zumindest einmal im Leben histologisch ein Karzinom im Kopf- und Halsbereich bestätigt wurde. Zur Zeit der Untersuchung wurden sie entweder mit erneuten Beschwerden und Verdacht auf ein Rezidiv-Karzinom (oder zur geplanten Tumornachsorge) stationär aufgenommen. Im Rahmen des Re-Stagings wurden bei allen Patienten zuerst eine bildgebende Diagnostik mit MRT bzw. CT vom Kopf/Hals und Ganzkörper-PET, danach eine Endoskopie in Vollnarkose mit einer oder mehreren Probeentnahmen aus dem ehemaligen Tumorbereich durchgeführt. In der bildgebenden Diagnostik zusätzlich erfasste Befunde wurden durch Extra-Proben bzw. chirurgische Explorationen geprüft. Aufgrund der Überlegenheit der MRT gegenüber der CT in der Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und Narbengewebe bzw. einer postradiogenen Fibrose wurde auch hier die Mehrheit der Patienten MRT-tomographisch untersucht (das Verhältnis MRT zu CT-Untersuchungen war 42:2).

Alle Patienten dieser Gruppe wurden bereits einmal operiert und/oder einer Radio-(chemo)therapie unterzogen. Bei 34 von ihnen wurden beide Prozeduren durchgeführt. Die Schwierigkeiten seitens der bildgebenden Schnittverfahren bestanden hier hauptsächlich darin, unter den komplizierten postoperativen oder postradiogenen anatomischen Verhältnissen ein nicht tumoröses von einem rezidiv-tumorösen Gewebe zu unterscheiden.

Von insgesamt 44 Patienten dieser Gruppe konnte im Rahmen der durchgeführten Diagnostik bei 10 von ihnen die Diagnose eines Karzinom-Rezidivs bestätigt werden, 34 waren tumorfrei. Eine operative Lymphknotengewinnung erfolgte bei 8 Patienten dieser Gruppe.

Die nachstehende Tabelle stellt alle Patienten der Rezidivtumordiagnostik dar.

Nr.	Art	Histologie	PET	MRT	CT
4	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
5	Rezidivtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
8	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
10	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
11	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	positiv	negativ	-
13	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
14	Rezidivtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
16	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
17	Rezidivtumor	negativ (Hypopharynx)	positiv	negativ	-
24	Rezidivtumor	positiv (Larynx)	negativ	positiv	-
26	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
27	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
30	Rezidivtumor	positiv (Speicheldrüse)	negativ	positiv	-
36	Rezidivtumor	negativ (Mundhöhle)	positiv	negativ	-
38	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
39	Rezidivtumor	positiv (Larynx)	positiv	positiv	-
42	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
52	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
53	Rezidivtumor	negativ (Nasopharynx)	negativ	negativ	-
57	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	positiv	-
61	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
63	Rezidivtumor	negativ (Hypopharynx)	negativ	negativ	-
64	Rezidivtumor	negativ (Gesicht)	negativ	negativ	-
66	Rezidivtumor	positiv (Mundhöhle)	positiv	positiv	-
68	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	positiv	positiv	-
72	Rezidivtumor	positiv (Gesicht)	positiv	positiv	-
78	Rezidivtumor	negativ (Nasopharynx)	negativ	-	negativ
80	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
83	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	positiv	-
84	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
86	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	positiv	negativ	-
91	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
92	Rezidivtumor	positiv (Larynx)	negativ	negativ	-
94	Rezidivtumor	negativ (Nasopharynx)	negativ	-	negativ
98	Rezidivtumor	positiv (Ösophagus)	positiv	positiv	-
104	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	negativ	negativ	-
105	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
107	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
112	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	positiv	negativ	-
113	Rezidivtumor	negativ (Mundhöhle)	negativ	negativ	-
114	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	positiv	negativ	-
118	Rezidivtumor	negativ (Oropharynx)	positiv	positiv	-
119	Rezidivtumor	negativ (Larynx)	negativ	negativ	-
120	Rezidivtumor	positiv (Larynx)	positiv	negativ	-

Tabelle 9: Patienten der Rezidivtumordiagnostik

Von den 10 histologisch positiven Befunden der Rezidivdiagnostik konnten anhand des PET-Verfahrens 7 richtig positiv erkannt werden, was einer Sensitivität von 70% entsprach. Von den 34 histologisch negativen Befunden wurden als richtig negativ 26 erkannt. Das ergab eine Spezifität von 76,5%.

MRT/CT-tomographisch wurden die 10 histologisch positiven Befunde in 8 Fällen, die 34 histologisch negativen Befunde in 30 Fällen als richtig erkannt. Das ergab für MRT/CT eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 88,2%.

Alle statistischen Parameter dieser Gruppe in Form der Sensitivität, Spezifität, des PPV und NPV sind in der nachstehenden Tabelle und dem zugehörigen Diagramm dargestellt.

	PET	MRT/CT
Sensitivität	70,0%	80,0%
Spezifität	76,5%	88,2%
PPV	46,7%	66,7%
NPV	89,7%	93,8%

Tabelle 10: Statistische Parameter der Rezidivtumordiagnostik (PPV :positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

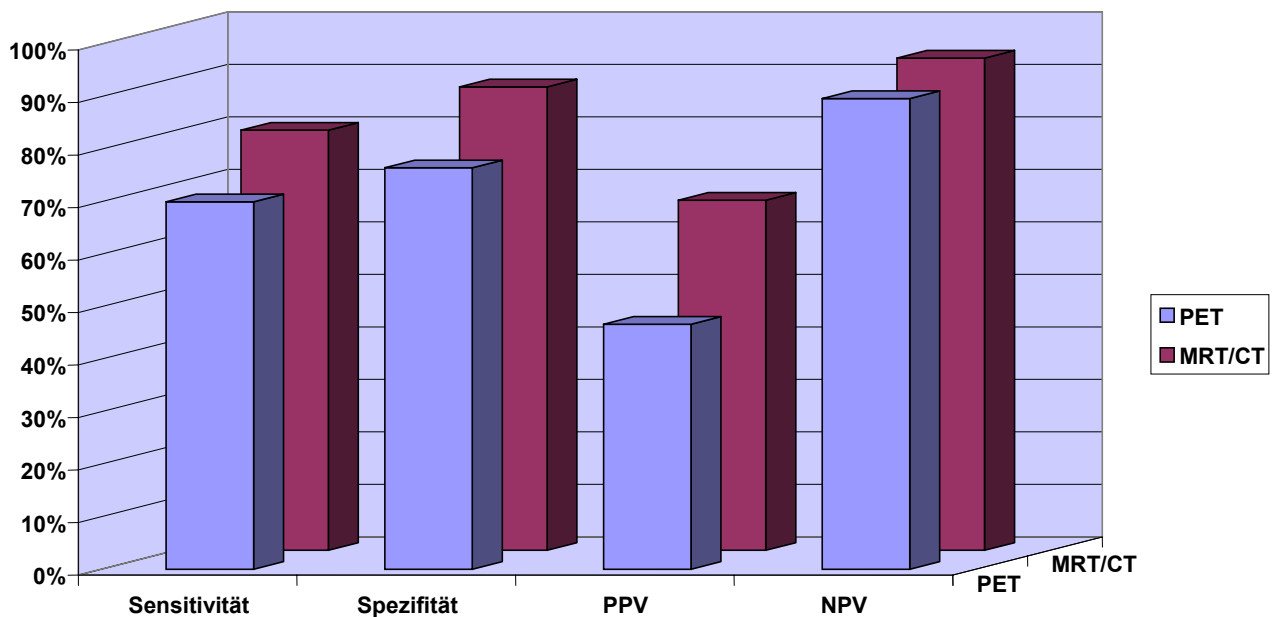


Diagramm 9: Statistische Parameter der Rezidivtumordiagnostik (PPV :positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

Patientenbeispiel der Rezidivtumordiagnostik:

- 1) Anamnese: 50-jähriger Patient, Z.n. Laryngektomie, beidseitiger Neck-Dissection und adjuvanter Radiatio bei einem nodal metastasierenden, glottischen T3-Larynxkarzinom rechts. Jetzt Re-Staging des Karzinoms.
- 2) Histologie: Anteile eines mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinoms aus der Tracheostoma-Region links.
- 3) MRT (HWT): In Höhe der Tracheostomie bis oberhalb vom Tracheostoma reichend, stellt sich eine ca. 5 x 2,6 mm große, teilweise Kontrastmittel aufnehmende Struktur dar, die auch zentral rechtsseitig eine kleine Einschmelzung zeigt. Hier liegen offenbar nekrotische Veränderungen vor, wobei die SD-Lappen nach ventrolateral verdrängt werden und keine scharfe Abgrenzbarkeit in den SD-Lappen nachweisbar ist, sodass der tumoröse Prozess diese offenbar infiltriert. Der tumoröse Prozess reicht nach lateral bis an die Carotiden heran (Abb. 6).
- 4) PET: Im Bereich des Tracheostomas findet sich ein intensiv erhöhter Glukosemetabolismus mit einem SUV max. von 17,16, der in der Spätaufnahme 4 h nach Tracerapplikation weiter auf 19,2 ansteigt. Der Befund setzt sich endoluminal weiter nach kaudal fort. (Abb. 7).

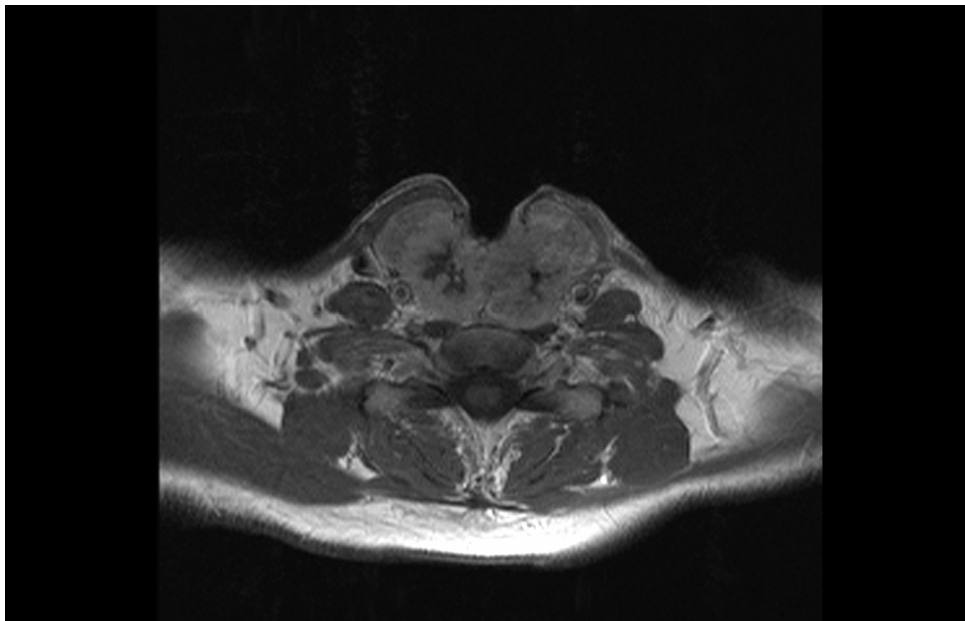


Abbildung 6: MRT-Bild eines Rezidivkarzinoms im Bereich des Tracheostomas

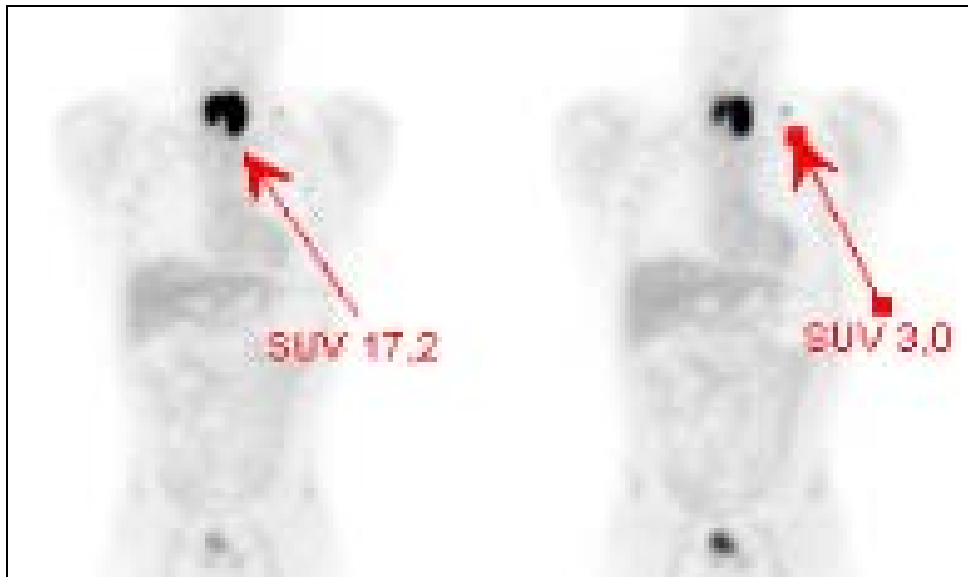


Abbildung 7: PET-Bilder eines Rezidivkarzinoms im Bereich des Tracheostomas

6.4 CUP-Syndrom-Diagnostik

In diese Gruppe wurden alle Patienten eingestuft, bei denen als erstes Symptom eine Karzinommetastase ohne Nachweis eines Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich in Erscheinung trat. Die Aufgabe der CUP-Syndrom-Diagnostik konzentrierte sich deswegen hauptsächlich auf die Identifikation des Primärtumors. Hier wurden auch Patienten klassifiziert, die im Rahmen eines Re-Stagings zur erneuten Suche nach einem Primärtumor in unsere Klinik aufgenommen wurden. Zu diesem Zweck wurden alle CUP-Patienten zuerst der bildgebenden Diagnostik, anschließend Endoskopien in Vollnarkose unterzogen. Im Falle einer negativen oder nicht sicher pathologischen bildgebenden und endoskopischen Diagnostik wurden mehrere Proben aus dem Epi-, Oro- und Hypopharynx- Bereich entnommen, sowie beide Tonsillen entfernt und histologisch untersucht.

Von insgesamt 7 hier eingestuften Patienten, konnte mittels o.g. Diagnostik nur in einem Fall ein Primärtumor bestätigt werden. Dabei handelte es sich um ein Schilddrüsenkarzinom.

Aufgrund der niedrigen Anzahl von Patienten dieser Gruppe wurden die Metastasen und andere verdächtige Veränderungen bzw. histologisch geprüfte Bereiche getrennt untersucht. Von 7 Patienten wurden letztendlich 13 Befunde in die Statistik einbezogen. Die nachstehende Tabelle stellt alle Patienten der CUP-Diagnostik dar.

Nr.	Art	Histologie		PET		MRT		CT	
		PT	LK	PT	LK	PT	LK	PT	LK
19	CUP	negativ	positiv	negativ	positiv	positiv	positiv	-	-
20	CUP	negativ	positiv	negativ	positiv	positiv	positiv	-	-
28	Rezidiv-CUP	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	-	-
47	CUP	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv	-	-
74	CUP	positiv (Schilddrüse)	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	-	-
88	CUP	negativ	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	-	-
96	Rezidiv-CUP	negativ	-	negativ	-	negativ	-	-	-

Tabelle 11: Patienten der CUP-Syndrom-Diagnostik

Von den 6 positiven und 7 negativen histologischen Befunden der CUP-Diagnostik konnten mittels PET-Verfahrens 6 richtig positiv und 6 richtig negativ bestätigt werden. Das ergibt für die PET eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 85,7%.

Die MRT/CT-Untersuchungen waren mit 6 richtig positiv und 4 richtig negativ erkannten Befunden mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 57,1% gekennzeichnet.

Die statistischen Parameter dieser Gruppe in Form der Sensitivität, Spezifität, des PPV und NPV sind in der nachstehenden Tabelle und dem zugehörigen Diagramm dargestellt.

	PET	MRT/CT
Sensitivität	100%	100%
Spezifität	85,7%	57,1%
PPV	85,7%	66,6%
NPV	100%	100%

Tabelle 12: Statistische Parameter der CUP-Syndrom-Diagnostik (PPV :positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

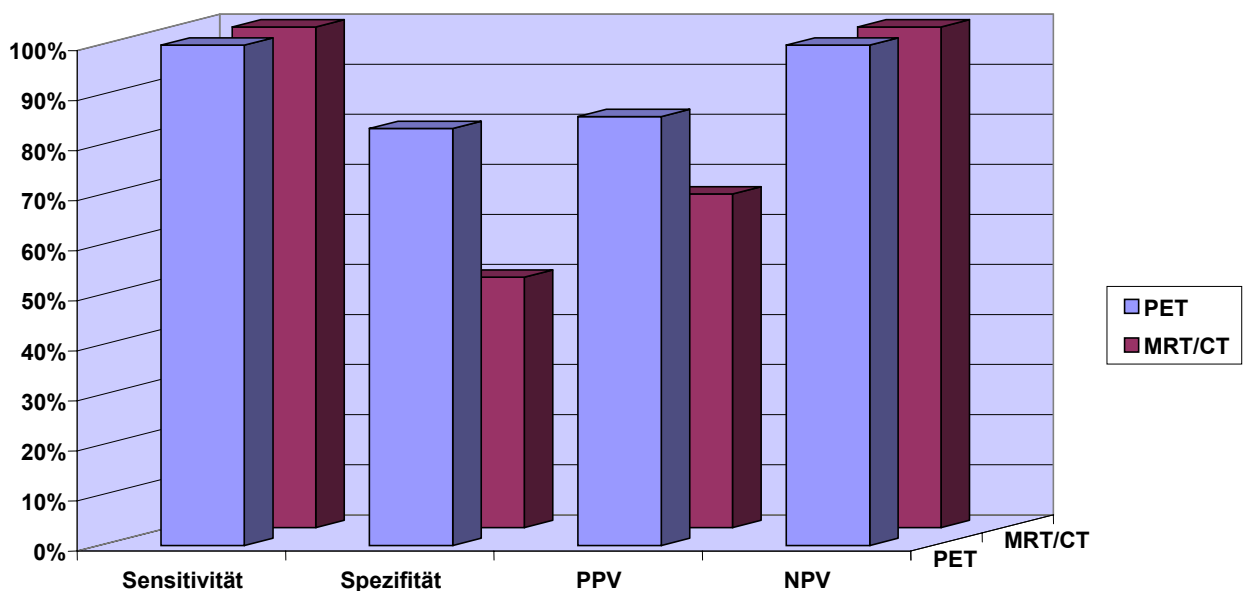


Diagramm 10: Statistische Parameter der CUP-Syndrom- Diagnostik (PPV :positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

Patientenbeispiel der CUP-Diagnostik:

1) Anamnese: 67-jähriger Patient mit seit ca. einem Monat andauernder derber, ca. 4 cm großer Schwellung im Kieferwinkelbereich rechts.

2) Histologie: 1) Konfluente LK-Metastase eines wenig differenzierten Plattenepithelkarzinoms, klinisch rechter Kieferwinkel. 2) Proben aus dem Epipharynx, Zungengrund, dorso-lateraler Pharynxwand links und rechts und beide Tonsillen ohne Anhalt für Malignität.

3) MRT (HWT): Ca. 4,1 x 4,0 cm großer zentral-nekrotischer Tumor mit kraniokaudaler Ausdehnung von ca. 4,4 cm, im Kieferwinkel rechts. Der Befund entspricht am ehesten einer zentral- nekrotischen LK-Metastase. Die Oro- und Nasopharynxstrukturen stellen sich regelrecht dar. Am Kehlkopfeingang im supraglottischen Raum Nachweis asymmetrischer Weichteilstrukturen im Pharynxwandbereich dorso-lateral, insb. rechts und bis an die rechte Stimmlippe heranreichend. Hier besteht der Verdacht auf einen supraglottischen Tumor (Abb. 8 und 9).

4) PET: Es zeigt sich ein pathologisch gesteigerter Glukosestoffwechsel rechts zervikal im Bereich der Kieferwinkels (SUV ca. 11,1). Im Bereich des ganzen Kehlkopfs findet sich kein pathologisch gesteigerter Glukosestoffwechsel (Abb.10).

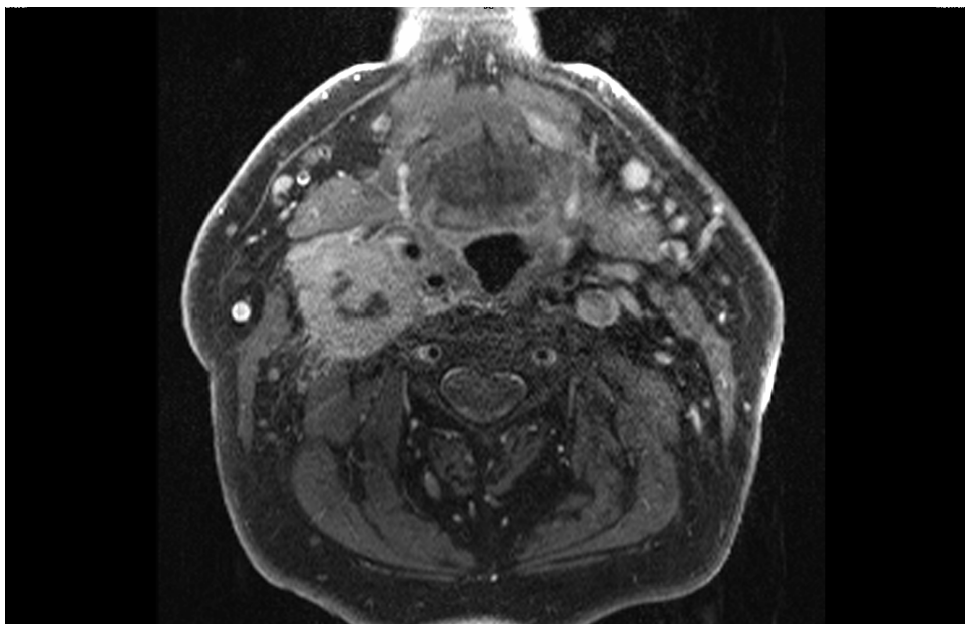


Abbildung 8: MRT-Bild einer Metastase im Kieferwinkel rechts bei CUP-Syndrom

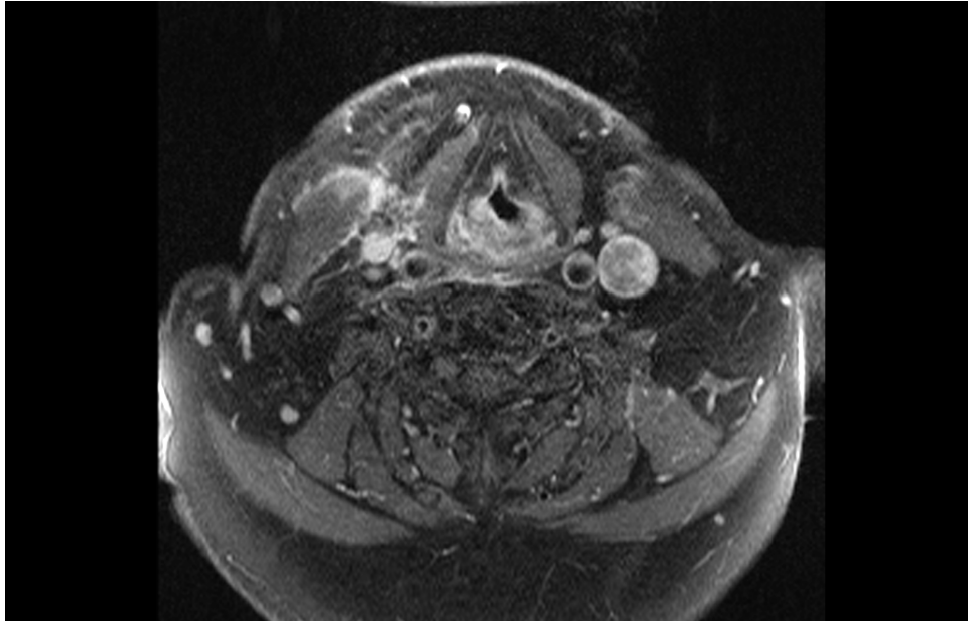


Abbildung 9: MRT-Bild bei V.a. supraglottischen Tumor rechts bei CUP-Syndrom



Abbildung 10: PET-Bilder bei V.a. supraglottischen Tumor rechts bei CUP-Syndrom
(keine Anreicherung im supraglottischen Bereich).

6.5 Lymphknotendiagnostik

Alle von den Patienten gewonnenen Lymphknoten wurden zusammen ausgewertet, ohne in Primär-, Rezidiv- und CUP-Diagnostik unterteilt zu werden. Die Lymphknotengewinnung erfolgte bei 38 von 120 Patienten durch die Neck-Dissection. Bei 17 Patienten fand eine einseitige, bei 21 eine beidseitige Lymphknotenausräumung statt. Bei beidseitiger Neck-Dissection wurden die Lymphknoten beider Halsseiten als zwei getrennte Befunde betrachtet. Insgesamt wurden in die Statistik 59 Lymphknotenbefunde einbezogen.

Bei der Auswertung der Lymphknoten mittels MRT/CT wurden, wie zuvor erwähnt, zwei verschiedene Größengrenzen des Lymphknotens als Kriterien für eine diagnostische Malignität überprüft, die eine >10 mm, die andere >15 mm. Durch die Änderung der Größengrenze und demgemäß der diagnostischen Dignität der Lymphknoten konnte nach Korrelation mit dem histologischen Befund ein realer Einfluss auf die Wertigkeit der morphologischen Verfahren bezüglich o.g. Grenzen erfasst werden.

Die nachstehende Tabelle zeigt die Patienten, bei denen die Lymphknoten entfernt wurden.

Nr.	Art	Histologie	PET	MRT (>10 mm)	MRT (>15 mm)	CT
5	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
12	Lymphknoten links	negativ	negativ	pos (>10-15 mm)	neg(>10-15 mm)	-
14	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
19	Lymphknoten rechts links	positiv negativ	positiv positiv	pos (>15 mm) pos (>10-15 mm)	pos(>15 mm) neg(>10-15 mm)	-
20	Lymphknoten rechts	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
23	Lymphknoten links	negativ	negativ	neg (≤10 mm)	neg(≤10 mm)	-
24	Lymphknoten links	negativ	negativ	pos (>10-15 mm)	neg(>10-15 mm)	-
25	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (>10-15 mm) pos (>10-15 mm)	neg(>10-15 mm) neg(>10-15 mm)	-
28	Lymphknoten links	negativ	negativ	neg (≤10 mm)	neg(≤10 mm)	-
30	Lymphknoten rechts	negativ	negativ	neg (≤10 mm)	neg(≤10 mm)	-
31	Lymphknoten rechts links	positiv negativ	positiv negativ	pos (>15 mm) pos (>10-15 mm)	pos(>15 mm) neg(>10-15 mm)	-
32	Lymphknoten rechts links	positiv positiv	negativ negativ	pos (>10-15 mm) neg (≤10 mm)	neg(>10-15 mm) neg(≤10 mm)	-
34	Lymphknoten rechts links	positiv negativ	positiv negativ	pos (> 15 mm) pos (>10-15 mm)	pos(>15 mm) neg(>10-15 mm)	-
37	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
43	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (>10-15 mm) pos (> 15 mm)	neg(>10-15 mm) pos(>15 mm)	-
47	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
48	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	neg (≤10 mm) pos (>10-15 mm)	neg(≤10 mm) neg(>10-15 mm)	-
62	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (>15 mm) pos (>10-15 mm)	pos(>15 mm) neg(>10-15 mm)	-
63	Lymphknoten rechts	negativ	positiv	neg (≤10 mm)	neg(≤10 mm)	-
64	Lymphknoten links links	positiv negativ	positiv positiv	pos (>15 mm) pos (> 15 mm)	pos(>15 mm) pos(>15 mm)	-
66	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
69	Lymphknoten rechts links	positiv positiv	negativ negativ	neg (≤10 mm) pos (> 15 mm)	neg(≤10 mm) pos(>15 mm)	-
72	Lymphknoten rechts	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
74	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (> 15 mm)	pos(>15 mm)	-
75	Lymphknoten rechts links	negativ positiv	negativ positiv	pos (>10-15 mm) pos (> 15 mm)	neg(>10-15 mm) pos(>15 mm)	-
79	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (> 15 mm) pos (>10-15 mm)	pos(>15 mm) neg(>10-15 mm)	-
81	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (>10-15 mm) pos (>10-15 mm)	neg(>10-15 mm) neg(>10-15 mm)	-
82	Lymphknoten rechts	positiv	negativ	pos (>10-15 mm)	neg(>10-15 mm)	-
87	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (>15 mm) pos (>10-15 mm)	pos(>15 mm) neg(>10-15 mm)	-
88	Lymphknoten rechts links	positiv positiv	positiv positiv	pos (>15 mm) pos (>15 mm)	pos(>15 mm) pos(>15 mm)	-
89	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	pos (>10-15 mm) pos (> 15 mm)	neg(>10-15 mm) pos(>15 mm)	-
90	Lymphknoten rechts links	negativ negativ	negativ negativ	neg (≤10 mm) neg (≤10 mm)	neg(≤10 mm) neg(≤10 mm)	-
95	Lymphknoten rechts links	negativ positiv	negativ negativ	pos (>10-15 mm) pos (> 15 mm)	neg(>10-15 mm) pos(>15 mm)	-
100	Lymphknoten rechts links	positiv negativ	positiv negativ	pos (>10-15 mm) pos (>10-15 mm)	neg(>10-15 mm) neg(>10-15 mm)	-
101	Lymphknoten links	positiv	positiv	pos (>15 mm)	pos(>15 mm)	-
102	Lymphknoten links links	negativ negativ	negativ negativ	neg (≤10 mm) pos (>10-15 mm)	neg(≤10 mm) neg(>10-15 mm)	-
103	Lymphknoten rechts	positiv	positiv	pos (> 15 mm)	pos(>15 mm)	-
106	Lymphknoten rechts links	negativ positiv	negativ positiv	pos (>10-15 mm) pos (> 15 mm)	neg(>10-15 mm) pos(>15 mm)	-

Tabelle 13: Zusammensetzung der Lymphknotendiagnostik

Die morphologischen Verfahren waren bei der festgelegten Malignitätsgrenze von > 10 mm durch eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 23% gekennzeichnet.

Die Änderung der Malignitätsgrenze von > 10 mm auf > 15 mm hatte als Folge eine Senkung der Sensitivität von 92% auf 80% und eine Steigerung der Spezifität von 23% auf 82%.

Die Sensitivität der PET war mit 76% kleiner und die Spezifität mit 91,1% größer als die der MRT/CT.

Die statistischen Parameter dieser Gruppe in Form der Sensitivität, Spezifität, des PPV und NPV für beide Malignitätsgrenzen sind in der nachstehenden Tabelle und dem zugehörigen Diagramm dargestellt.

	PET	MRT/CT	
		> 10 mm	> 15 mm
Sensitivität	76,0%	92,0%	80,0%
Spezifität	91,1%	23,5%	82,3%
PPV	86,3%	46,9%	76,9%
NPV	86,4%	80,0%	84,8%

Tabelle 14: Statistische Parameter der Lymphknotendiagnostik (PPV :positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

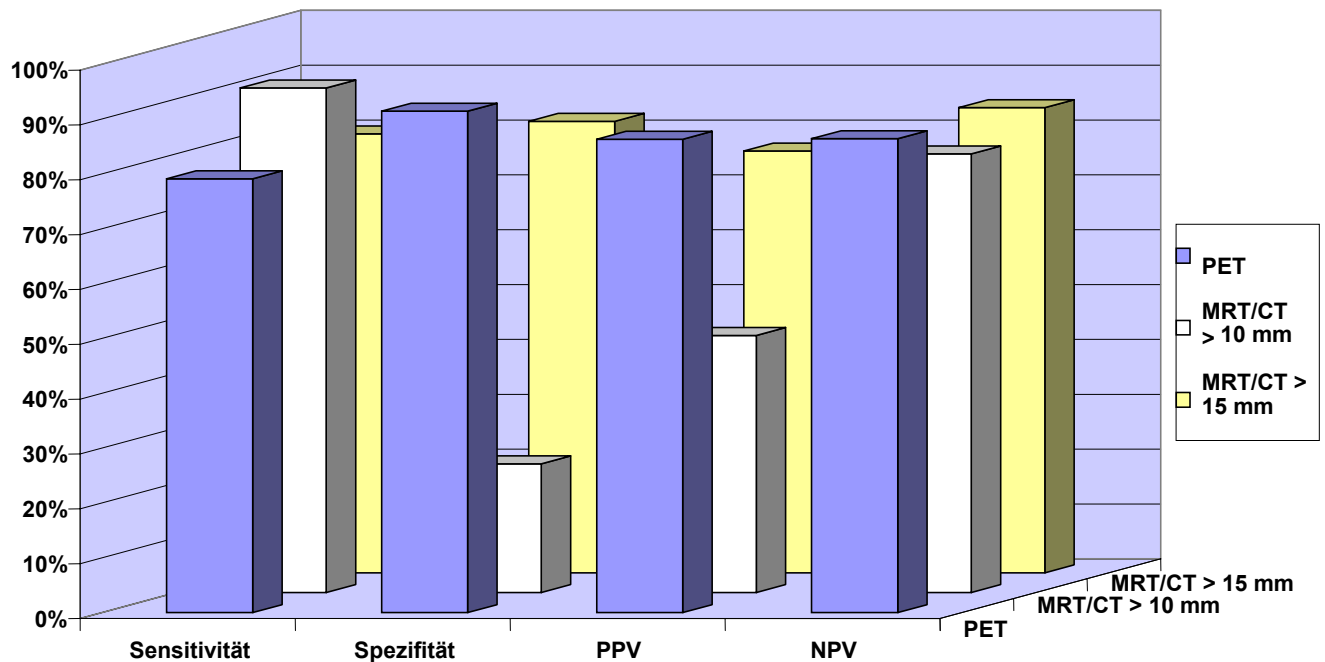


Diagramm 11: Statistische Parameter der Lymphknotendiagnostik (PPV :positiver prädiktiver Wert, NPV: negativer prädiktiver Wert)

6.6 Kombination der Verfahren

Bei dieser Analyse wurden die MRT/CT- und PET- Verfahren aufgrund ihrer Befundauswertungen subsumiert und als ein Ergebnis bewertet. Das Ziel der Kombination war die Einschätzung der Wertigkeit und demgemäß die klinische Relevanz der summierten Verfahren. Die Kombination erfolgte getrennt für Primär-, Rezidiv- und CUP-Diagnostik. Infolge der Summation in der Primärtumordiagnostik konnte die Sensitivität auf 82,2 %, die Spezifität der MRT/CT auf das Niveau der PET-Spezifität gesteigert werden (80%). Die Spezifität der PET blieb unverändert bei 80%.

Bei der Rezidivtumordiagnostik zeigte sich eine Verbesserung der Sensitivität auf 90 % und der Spezifität auf 94,1 %.

Bei der CUP-Diagnostik konnte die schon 100%-ige Sensitivität einzelner Verfahren nicht mehr verbessert werden, die Spezifität der MRT/CT erhöhte sich auf das Niveau der PET-Spezifität (85,7%). Die Spezifität der PET blieb unverändert bei 85,7%.

Die drei nachstehenden Diagramme stellen die Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität zwischen einzelnen und summierten Verfahren graphisch dar.

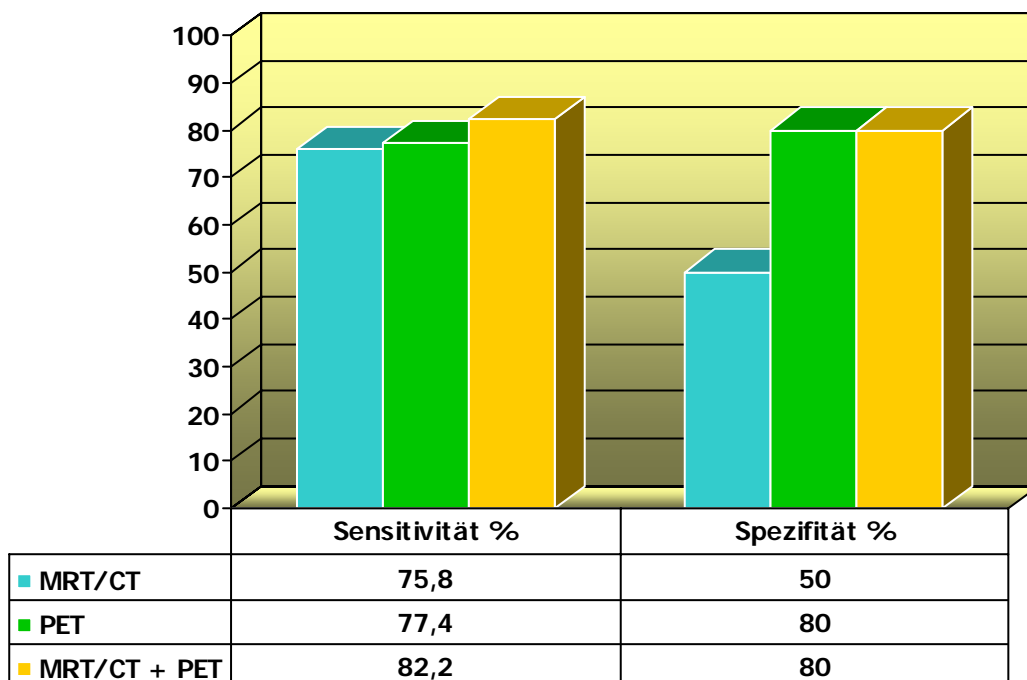


Diagramm 12: Sensitivität und Spezifität der einzelnen und summierten Verfahren im Vergleich (Primärtumordiagnostik).

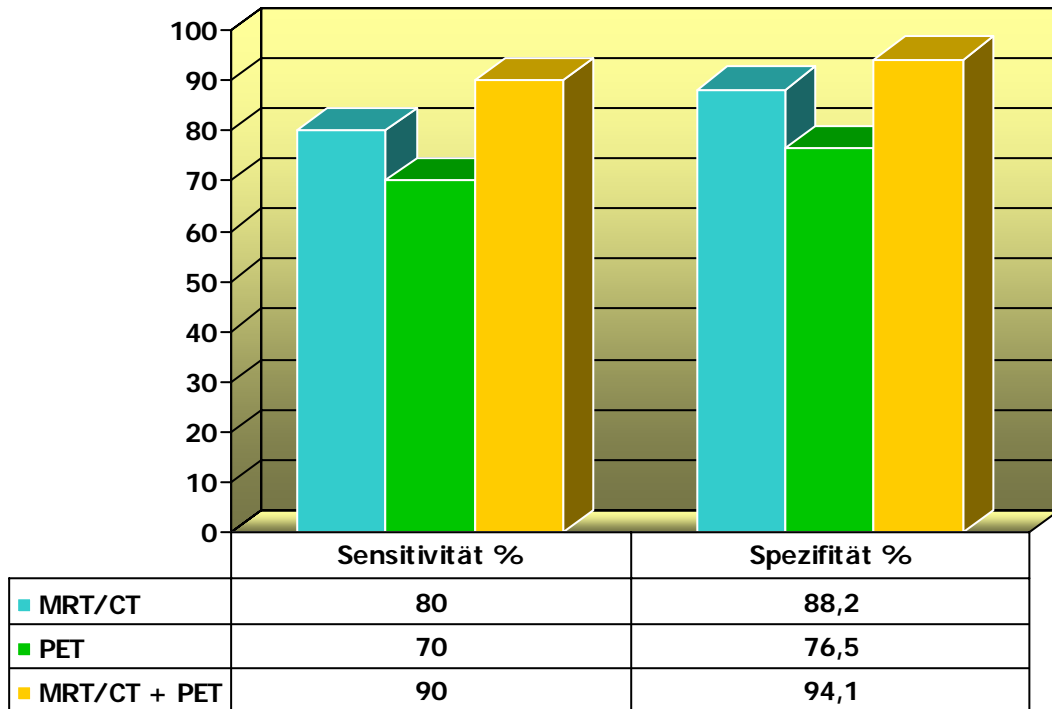


Diagramm 13: Sensitivität und Spezifität der einzelnen und summierten Verfahren im Vergleich (Rezidivtumordiagnostik).

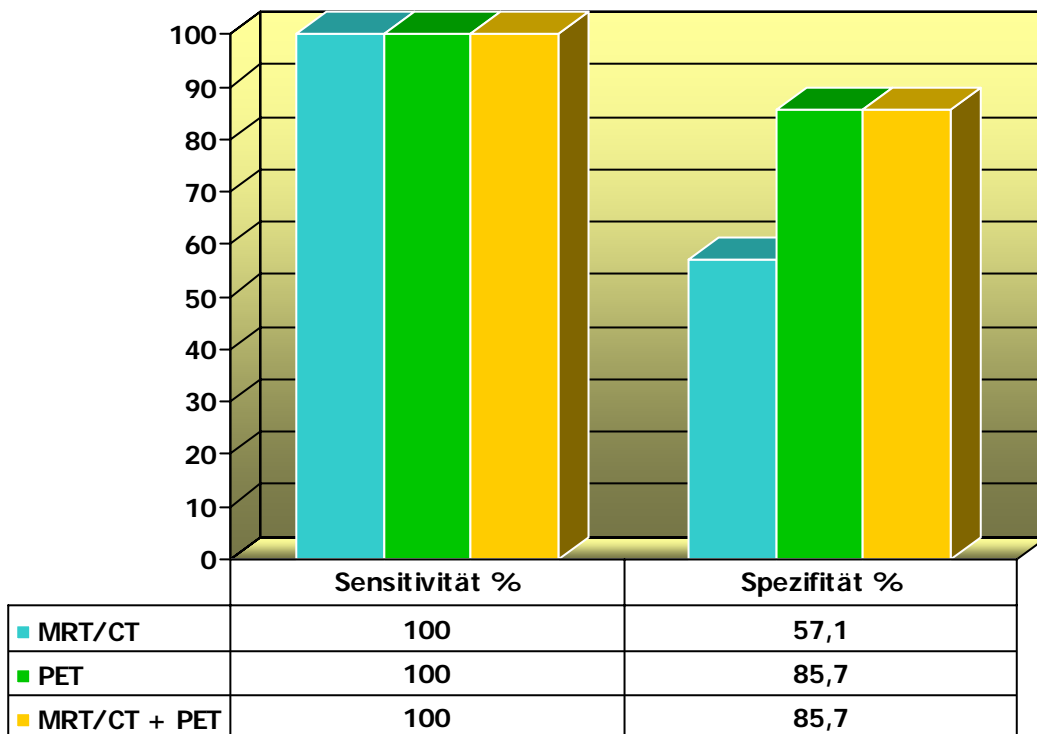


Diagramm 14: Sensitivität und Spezifität der einzelnen und summierten Verfahren im Vergleich (CUP-Syndrom-Diagnostik).

6.7 Statistische Beurteilung

In der Primärtumordiagnostik ist sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der PET (77,4% bzw. 80%) besser als die Sensitivität und die Spezifität der MRT/CT (75,8% bzw. 50%). Der aus dem Chi-Quadrat-Test errechnete p-Wert beträgt 0,57 (57%), was einem nicht statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Methoden entspricht. In der Rezidivtumordiagnostik liegen die Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte der PET entsprechend mit 70% und 76,5% unter denen der MRT/CT (hier 80% bzw. 88,2%). Der p-Wert ist 0,596 (59,6%). Die beiden Methoden sind demgemäß statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

In der CUP-Syndrom-Diagnostik erreicht die Sensitivität beider Verfahren 100%, die Spezifität von PET ist mit 85,7% besser als die der MRT/CT mit 57,1%. Hier ist der Unterschied zwischen beiden Verfahren bei einem p-Wert von 0,50 (50%) ebenfalls statistisch nicht signifikant.

In der Diagnostik der Lymphknoten ist die Sensitivität der PET mit 76% kleiner als die der MRT/CT. Die Sensitivität der morphologischen Methoden ist abhängig von der LK-Grenze und beträgt bei einer Malignitätsgrenze von >10mm 92%, bei einer Malignitätsgrenze von >15mm 80%. Die Spezifität der PET ist mit 91,1 % besser als die der MRT/CT. Hier variiert die Spezifität zwischen 23,5% (LK-Malignitätsgrenze >10 mm) und 82,3% (LK-Malignitätsgrenze >15 mm). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren ergibt sich nur im Falle der Lymphknoten, die MRT/CT-tomographisch bei einer Größe von > 10 mm als bösartig eingestuft wurden (p-Wert von 0). Bei den Lymphknoten, die erst bei einer Größe von > 15 mm als maligne betrachtet wurden, ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0,73 (73%) statistisch nicht signifikant.

In der gesamten Tumordiagnostik hat die PET von 103 malignen Veränderungen 80 richtig positiv und von 85 nicht malignen Veränderungen 71 richtig negativ erkannt. Das entspricht einer Sensitivität von 77,6% und einer Spezifität von 83,5%. Die Ergebnisse der MRT/CT sind unter denselben Bedingungen abhängig von der untersuchten Lymphknotengröße. Bei Annahme der LK-Malignitätsgrenze auf dem Niveau >10mm wurden durch die MRT/CT 84 Befunde richtig positiv und 47 richtig negativ erkannt. Das ergibt eine Sensitivität von 81,5% und eine Spezifität von 55,2%. Bei der LK-Malignitätsgrenze > 15 mm wurden 81 Befunde richtig positiv und 67 richtig negativ erkannt (Sensitivität

78,6%, Spezifität 78,8%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ergibt sich nur bei einer LK-Malignitätsgrenze von >10 mm (p-Wert=0,001). Die Summation der Befunde beider Verfahren erbringt unabhängig von der Diagnostikart eine Verbesserung der Statistik.

Die Kombination im Rahmen der Primärtumordiagnostik lässt die Sensitivität auf 82,2 % ansteigen, die Spezifität der PET bleibt unverändert (80%). Die Spezifität der MRT/CT erhöht sich auf das Niveau der PET-Spezifität (80%). Die Verbesserung der Sensitivität macht 4,8 % im Vergleich zu dem alleinigen PET-Verfahren und 6,4% im Vergleich zu dem alleinigen MRT/CT-Verfahren aus. Die Spezifität der MRT/CT wird um 30 % verbessert. Die statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sensitivität ergeben sich hier bei p-Werten von 0,43 (Vergleich: alleinige MRT/CT zu summierten Verfahren) und 0,93 (Vergleich: alleinige PET zu summierten Verfahren) nicht.

In der Rezidivtumordiagnostik erreicht die Sensitivität der kombinierten Verfahren 90 % und die Spezifität 94,1 %. Die Verbesserung der Sensitivität beträgt hier 10%, die der Spezifität 5,9 % im Vergleich zu dem MRT/CT-Verfahren. Die Sensitivität und die Spezifität der PET werden entsprechend um 20% und 17,6% gesteigert. Auch hier sind die Unterschiede bei p-Werten von 0,77 (Vergleich: alleinige MRT/CT zu summierten Verfahren) und 0,14 (Vergleich: alleinige PET zu summierten Verfahren) statistisch nicht signifikant.

Bei der CUP-Syndrom-Diagnostik erbringt die Summation von der MRT/CT und der PET keine Verbesserung der schon hundertprozentigen Sensitivität, die gemeinsame Spezifität wird auf das Niveau der PET-Spezifität (85,7%) gesteigert (Verbesserung der MRT/CT-Spezifität um 28,6%). Der Unterschied zwischen der MRT/CT- Spezifität und Spezifität der summierten Verfahren ist bei einem p-Wert von 0,5 nicht statistisch signifikant.

7. Diskussion

Die Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen ist eine große interdisziplinäre Herausforderung. Die Überlebensrate bei diesen Malignomen hat sich trotz Anwendung der modernen operativen und diagnostischen Techniken in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert [10, 34, 73]. Die wichtigsten Elemente der Diagnostik sind die zuverlässige Erfassung des Tumors, wobei die Früherkennung eine sehr wichtige Rolle spielt. Eine Frühbehandlung der Tumoren führt zu deutlich verbesserten Überlebenschancen. Heutzutage verfügt die Medizin über zahlreiche Methoden der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Dazu gehören unter anderem die Anamnese, die physikalische Untersuchung, endoskopische Verfahren, die bildgebende Diagnostik und die histopathologische Untersuchung.

Neuere Optionen der nicht invasiven Erfassung und Dignitätsbestimmung der Kopf-Hals-Tumoren eröffnen bildgebende Schnittverfahren. Die MRT und CT als morphologische Prozeduren erlauben es den Tumor aufgrund seiner morphologisch-anatomischen Merkmale zu erkennen. Diese Art der Erkennung bringt vor allem bei der Dignitätsbestimmung jedoch Probleme mit sich. Die PET als funktionelles Verfahren ermöglicht die Erfassung und eine mögliche Dignitätsbestimmung der Neubildungen aufgrund ihrer funktionellen Eigenschaften. Die Treffsicherheit dieser Methode ist allerdings durch unterschiedliche Faktoren limitiert.

Die vorliegende Arbeit verfolgt die Fragestellung, die Wertigkeit, die Zuverlässigkeit und demgemäß die klinische Nutzbarkeit der o.g. Verfahren bei der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren zu untersuchen. Es soll auch die Frage beantwortet werden, ob durch eine Kombination der bildgebenden Methoden die Treffsicherheit bei der Erfassung der Malignome erhöht werden kann.

Die Wertigkeit der einzelnen Verfahren (im Vergleich) sowie die ihrer Kombination wurde in Bezug auf die Primär-, Rezidiv-, CUP-Syndrom- und Lymphknotendiagnostik dargestellt.

Bei der Primärtumordiagnostik sind die PET-Ergebnisse besser als die Ergebnisse der MRT/CT ausgefallen. Die morphologischen Verfahren erreichten hier eine Sensitivität von 75,8% und eine Spezifität von 50%. Die Überlegenheit der PET hat sich sowohl in der Sensitivität (77,4%) als auch in der Spezifität (80%) geäußert. Der Unterschied war aber mit p-Wert von 0,57 statistisch nicht signifikant.

Die o.g. Ergebnisse entsprechen damit weitgehend den bisher publizierten Studien [8, 14, 18, 29, 40, 43, 69]. Lediglich bei wenigen Autoren (z.B. Dammann et al., 13) zeigen sich die morphologischen Methoden (MRT) der PET überlegen.

Hinsichtlich der Sensitivitäts-Werte liegen unsere PET-Befunde im unteren Bereich, unsere MRT/CT-Befunde im mittleren Bereich der Literatur-Angaben. In der Literatur werden im Allgemeinen die Sensitivitätsraten der morphologischen Verfahren zwischen 50 und 95 %, die der PET zwischen 70 und 100% angegeben [13, 14, 18, 29, 32, 40, 43, 44, 66, 69, 71, 80].

Hauptsächlich bei der Erfassung kleiner Tumoren kennzeichnen sich sowohl die MRT/CT als auch die PET durch viele falsch negative Befunde. Das betrifft vor allem CIS- und T1-Stadien, insbesondere im Bereich der Stimmlippen (glottische Malignome). MRT/CT-tomographisch wurden die Stadien dieser Region in keinem der Fälle als umschriebene Tumoren identifiziert (9 Karzinome). Meistens imponierten sie als „minimale Asymmetrien“, „leichte Ödeme“ oder „Schleimhautauflockerungen“. Nach KM-Gabe stellten sich die Befunde entweder normal oder mit leicht inhomogenem Enhancement dar. Solche bildgebenden Darstellungen wurden durch unsere Radiologen als Tumor-negativ eingestuft. In der PET-Untersuchung waren die CIS- und T1-Stadien der glottischen Karzinome ebenfalls durch keine Erhöhung des Glukosemetabolismus gekennzeichnet. Auffällig ist allerdings, dass die T1-Stadien der Tumoren anderer Lokalisationen (Zunge, Tonsille) in jedem dieser Fälle durch beide bildgebende Verfahren richtig positiv erkannt wurden.

Die schlechte Erfassung der kleinen Karzinome ist aus Sicht der Früherkennung der bösartigen Neubildungen ungünstig. Gerade diese Gruppe von Tumoren führt früh erkannt und behandelt zur vollständigen Heilung. Der zuvor erwähnte Nachteil der bildgebenden Methoden in diesem Bereich wird sicherlich in der Zukunft durch technisch fortgeschrittenere Geräte teilweise ausgeglichen werden (z.B. durch Erhöhung der Feldstärke des Magnetresonanztomographen).

Auch bei den T2-Tumoren der Primärtumorerfassung ergaben sich große Probleme. Von siebzehn histologisch gesicherten Fällen wurden sieben MRT/CT-tomographisch nicht richtig positiv erkannt.

Die großen Tumoren (T3-, T4-Stadium) bildeten für beide Verfahren in der Regel kein Problem. Die Ausnahme war ein durch die PET erfasstes T4- Zungengrundkarzinom mit einem errechneten SUV-Wert von 2,4. Aufgrund des für bösartige Erkrankungen festgelegten SUV-Signifikanzniveaus von 2,5, wurde der Befund als negativ klassifiziert.

Die Rezidivtumordiagnostik bildete einen weiteren Aspekt unserer Studie. Das Re-Staging der HNO-Karzinome wurde unter deutlich veränderten anatomischen Verhältnissen durchgeführt, die durch Operationen, Chemotherapien oder Bestrahlungen verursacht waren.

Bezüglich der Rezidivtumordiagnostik zeigen zahlreiche Studien die Überlegenheit der PET im Vergleich zur MRT/CT. Die Sensitivität der PET wird meistens über 80% angegeben, bei einer Sensitivität der MRT/CT zwischen 55-80% [2, 14, 32, 40, 43, 44, 69]. Bei unserem Rezidiv-Patientenkollektiv zeigten sich Unterschiede zu bisher publizierten Studien. Die morphologischen Verfahren erreichten hier eine Sensitivität von 80,0% und eine Spezifität von 88,2% und waren besser als die der PET (Sensitivität 70%, Spezifität 76,5 %). Beide Untersuchungen waren bei einem p-Wert von 0,596 statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Unter allen 44 Fällen der Rezidivtumordiagnostik wurden histologisch 10 als positiv und 34 als negativ bestätigt. In insgesamt 6 mittels MRT/CT falsch erkannten Befunden konnte man zwischen postoperativen bzw. postradiogenen und tumorösen Veränderungen nicht unterscheiden. Mittels PET wurden insgesamt 11 Befunde falsch erkannt. In 3 falsch negativ erkannten Fällen konnte entweder keine oder eine zu geringe Anreicherung des Radiofarmakons festgestellt werden, in 8 falsch positiv erkannten Fällen wurden histologisch überwiegend entzündliche Prozesse nachgewiesen. Letztere hatten sicherlich einen Einfluss auf die Steigerung der SUV-Werte. Die SUV-Werte dieser Befunde lagen im Bereich zwischen 3,0 und 4,4. Allerdings ist bei einer so geringen „positiven Gruppe“ der Rezidivtumordiagnostik (10 positive Befunde) leider nur eine begrenzte statistische Aussage möglich.

In den meisten Publikationen wird als Kriterium für die Annahme eines malignen Prozesses die visuelle Einschätzung der ¹⁸F-FDG-Konzentration angenommen. Lediglich manche Autoren verwenden als o.g. Kriterium die SUV-Werte. Die Grenz-SUV-Werte werden auf unterschiedlichen Niveaus angegeben, z.B. von 2,0 [1, 80], 4,0 [40, 76] oder 5,74 [48]. In vielen Publikationen werden die richtig malignen Prozesse mit den größeren, die benignen Veränderungen mit den kleineren SUV-Werten dargestellt [32, 48, 69, 77]. Die Erhöhung des SUV-Wertes als Malignitätskriterium birgt die Gefahr, die Spezifitätsrate zu erhöhen aber die Sensitivitätsrate zu verringern [69].

Die dritte von uns untersuchte Gruppe bildeten Patienten mit einem CUP-Syndrom. In dieser Gruppe befanden sich insgesamt nur 7 Patienten, darunter zwei, die sich zum

zweiten Mal einer Diagnostik zur Tumorsuche unterzogen haben (Re-Staging des CUP-Syndroms).

Bezüglich der Erfassung der metastatischen Lymphknoten und des Primärtumors insgesamt haben die morphologischen Verfahren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 57,1% erreicht, die PET entsprechend 100% und 85,7 %. Der Unterschied zwischen beiden Methoden war bei einem p-Wert von 0,50 statistisch nicht signifikant.

Alle CUP-Metastasen dieser Gruppe wiesen fortgeschrittene Stadien auf. Zur Zeit der Untersuchung hatten alle Metastasen einen Durchmesser von mehr als 2 cm und besaßen oft nekrotische Anteile. Die Identifikation solcher Befunde war sowohl MRT/CT- als auch PET-tomographisch problemlos. Alle falsch positiven Befunde dieser Gruppe, die sich auf die Spezifitäts-Werte auswirkten, bezogen sich nur auf mutmaßliche Primärtumoren. Die PET ergab hier nur einen falsch positiven Befund (Spezifität von 85,7%), die MRT/CT drei falsch positive Befunde (Spezifität von 57,1%). Die Literatur konzentriert sich bei der CUP-Syndrom-Problematik meistens auf den Vergleich der einzelnen bildgebenden Verfahren betreffs der Erfassung des Primärtumors selbst und Genauigkeit dieser Erfassung. Die Studien zeigen hier die Dominanz der PET gegenüber den morphologischen Verfahren [26, 43, 67, 71, 97]. Die Treffsicherheit wird in der Literatur zwischen 20 % und 50 % angegeben [7, 36, 37, 41, 49, 56, 75, 91]. Lediglich die Studie von Greven et al. ergab eine Treffsicherheit der PET bei der Suche nach dem Primärtumor von 8 % [24]. Diese verhältnismäßig niedrigen Ergebnisse werden entweder mit einem kleinen Ausmaß des Primärtumors oder mit der Regressionstheorie des Tumors nach seiner Metastasierung in die Halslymphknoten erklärt [24].

Bei unserem Patientenkollektiv konnte von sieben CUP-Fällen nur bei einem der Primärtumor entdeckt werden. Der Tumor wurde sowohl MRT/CT- als auch PET-tomographisch erfasst. Das ergibt eine 14,3 %ige Treffsicherheit der beiden Methoden.

Eine sehr wichtige Rolle in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren spielt der Lymphknotenstatus. Das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein eines Karzinombefalls der Lymphknoten hat einen bedeutenden Einfluss auf die Therapiewahl und die Überlebensrate [1, 14, 18]. Bei unseren Patienten wurden die Lymphknoten zusammengefasst ausgewertet, d.h. ohne in Primär-, Rezidiv- oder CUP- Diagnostik unterteilt zu werden. Bei der Auswertung mittels MRT/CT wurden optional zwei verschiedene Größ-

engrenzen des Lymphknotens als Kriterien für eine eventuelle Malignität überprüft, die eine >10 mm, die andere >15 mm.

Die morphologischen Verfahren ergaben bei der festgelegten Malignitätsgrenze von > 10 mm eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 23%. Die Änderung der Malignitätsgrenze von > 10 mm auf > 15 mm hatte als Folge eine Senkung der Sensitivität von 92% auf 80% und eine Steigerung der Spezifität von 23% auf 82%. Die Sensitivität der PET war mit 76% kleiner und die Spezifität mit 91,1 % größer als die der MRT/CT.

Die Literatur beschreibt bezüglich der Lymphknotendiagnostik uneinheitliche Ergebnisse. Manche Publikationen beschreiben die Überlegenheit der PET im Vergleich zu den morphologischen Methoden sowohl in der Sensitivität als auch in der Spezifität [1, 63, 80], manche nur in der Sensitivität [28]. In der Studie von Nowak et al. (Einschätzung der Lymphknoten bei Primär- und Rezidiv-Tumoren) sind die Sensitivitätsraten beider Verfahren gleich, die Spezifitätsrate der PET ist besser als die der MRT/CT [69]. Die Studie von Di Martino et al. präsentiert ebenso gleiche Sensitivitätsraten und bessere Spezifitätsraten der morphologischen Verfahren [14]. Die Ergebnisse von Dammann et al. und Kau et al. ergeben wiederum die Überlegenheit der MRT/CT bezüglich der Sensitivität und die Unterlegenheit bezüglich der Spezifität [13, 39].

Zusammengefasst werden in der Literatur Sensitivitätsraten der PET zwischen 71%-91% und Spezifitätsraten zwischen 82-100% publiziert. Die entsprechenden Parameter der MRT/CT schwanken zwischen 67-90% und 40-90% [1, 3, 6, 39, 55, 66, 80]. Die PET stellt sich generell bei der Erfassung kleiner metastatischer Lymphknoten (4-6 mm) besser dar [1, 6], kann aber bei den nekrotischen Lymphknoten, in die der Tracer nicht genügend aufgenommen wird, falsch negative Ergebnisse bringen [39].

Die Senkung der Sensitivität bedeutet weniger richtig positiv erkannte Befunde. Bei unserem Patientenkollektiv handelte es sich dabei um 3 LK-Befunde, die infolge der Änderung der Malignitätsgrenze aus positiven (richtig positiv) zu negativen (falsch negativ) wurden. Die oben genannte Situation ist aus klinischer Sicht ungünstig. Die nicht erkannten und als Konsequenz nicht behandelten Lymphknoten wären für Patienten von schwerwiegender Bedeutung.

Die Steigerung der Spezifität bedeutet wiederum viel mehr richtig negativ und demgemäß viel weniger falsch positiv erkannte Befunde. Die Befunde, die bei der Malignitätsgrenze von >10mm falsch positiv waren, wurden bei der Grenze von > 15

mm richtig negativ. Bei unseren Patienten traf dies 20-mal zu. Die Situation ist aus klinischer Sicht günstig.

Die vorgestellten LK-Parameter der morphologischen Diagnostik berechtigen nicht zur Annahme die beiden o.g. Malignitätsgrenzen als sichere Zeichen für die Gutartigkeit der Lymphknoten anzunehmen. Die bei 10mm-Grenze erreichte 92%ige Sensitivität bedeutet auch, dass kleinere Lymphknoten (≤ 10 mm) maligne sein können. Laut Literaturangaben sind metastatisch befallene Lymphknoten in ca. 30 % kleiner als 6 mm [80].

Bei der Zusammenfassung der Befunde der drei Tumordiagnostiken war die PET durch eine Sensitivität von 77,6% und eine Spezifität von 83,5% gekennzeichnet. Die MRT/CT war unter denselben Bedingungen abhängig von der festgelegten LK-Malignitätsgröße. Bei Annahme der Malignitätsgrenze auf dem Niveau >10 mm ergab die MRT/CT eine Sensitivität von 81,5% und eine Spezifität von 55,2%. Bei der Malignitätsgrenze von > 15 mm betrug die Sensitivität 78,6% und die Spezifität 78,8%. Die o.g. Befunde zeigten tendenziell bessere Sensitivitätsraten bei den morphologischen Verfahren und bessere Spezifitätsraten bei den funktionellen Verfahren. Anhand unserer Ergebnisse scheinen die Karzinome mit der MRT/CT besser erfasst zu werden, mit der PET scheinen sie besser ausgeschlossen zu werden.

Zusätzlich wurden in dieser Arbeit die MRT/CT- und PET- Verfahren subsumiert und als ein Ergebnis bewertet. Die Kombination im Rahmen der Primärtumordiagnostik ließ die gemeinsame Sensitivität auf 82,2 % steigen, die Spezifität der PET bleibt unverändert (80%). Die Spezifität der MRT/CT erhöhte sich auf das Niveau der PET-Spezifität (80%). Die Verbesserung der Sensitivität machte hier 4,8 % im Vergleich zu dem alleinigen PET-Verfahren und 6,4% im Vergleich zu dem alleinigen MRT/CT-Verfahren aus. Die Spezifität der MRT/CT wurde um 30 % verbessert. In der Rezidivtumordiagnostik erreichte die Sensitivität der kombinierten Verfahren 90 % und die Spezifität 94,1 %. Die Verbesserung der Sensitivität betrug hier 10%, die der Spezifität 5,9 % im Vergleich zu dem MRT/CT-Verfahren. Die Sensitivität und die Spezifität der PET wurden entsprechend um 20% und 17,6% gesteigert. Bei der CUP-Syndrom-Diagnostik erbrachte die Summation von der MRT/CT und der PET keine Verbesserung der schon hundertprozentigen Sensitivität, die gemeinsame Spezifität wurde auf das Niveau der PET-Spezifität (85,7%) gesteigert (Verbesserung der MRT/CT-Spezifität um 28,6%).

In keinem der Fälle zeigten sich aber statistisch signifikante Unterschiede zwischen alleinigen und subsumierten Verfahren.

Es zeigt sich aber ein tendenzieller Vorteil durch die Kombination beider Methoden. Heutzutage kommen in Deutschland immer mehr Geräte zur Anwendung, bei denen beide Methoden technisch gekoppelt sind [4, 38, 62, 81]. Sie sind durch eine noch bessere Treffsicherheit in der Erfassung der Karzinome gekennzeichnet [35, 86, 90]. Aufgrund der Datenanalyse dieser Arbeit kann dieser technische Fortschritt nur begrüßt werden.

8. Zusammenfassung

Eine zuverlässige Diagnostik spielt bei der Früherkennung von Kopf-Hals-Tumoren eine entscheidende Rolle. Ein korrektes Staging bzw. Re-Staging liefert wertvolle Informationen über Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus und Fernmetastasen. Die darauf basierende, gezielte Therapie hat wesentlichen Einfluss auf die Überlebensprognose. Einen großen Teil der Diagnostik machen die bildgebenden Schnittverfahren wie MRT, CT und PET aus. Sie haben sich klinisch als nicht invasive Untersuchungen von HNO-Malignomen bewährt.

Diese Arbeit vergleicht die Wertigkeit und klinische Relevanz der morphologischen Verfahren (MRT/CT) gegenüber einem funktionellen Verfahren (PET) in der Erfassung und Dignitätsbestimmung von Kopf-Hals-Tumoren und prüft die gemeinsame Valenz bei der Kombination beider Methoden.

Zur Überprüfung der Wertigkeit beider Methoden wurden in der HNO-Klinik des Klinikums Frankfurt (Oder) im Zeitraum vom 01.01.2005 bis zum 01.01.2007 120 Patienten mit einem Tumor im Kopf-Hals-Bereich MRT/CT-tomographisch und PET-tomographisch untersucht. Die Wertigkeiten einzelner Verfahren wurden anhand der Primär-, Rezidiv-, CUP-, und Lymphknotendiagnostik überprüft. Die Lymphknoten aller drei Gruppen wurden gemeinsam bewertet. Für die morphologische Beurteilung der Lymphknoten wurden optional zwei verschiedene Größengrenzen des Lymphknotens als Kriterien für eine eventuelle Malignität überprüft, die eine >10 mm, die andere >15 mm. Zur korrekten Einschätzung wurden alle Befunde beider Verfahren mit den histologischen Ergebnissen verglichen.

In die Gruppe der Primärtumordiagnostik wurden 69 Patienten eingestuft. Hier sind die PET-Ergebnisse besser als die Ergebnisse der MRT/CT ausgefallen. Die morphologischen Verfahren erreichten eine Sensitivität von 75,8% und eine Spezifität von 50 %. Die Überlegenheit der PET hat sich sowohl in der Sensitivität (77,4%) als auch in der Spezifität (80%) gezeigt. Der Unterschied war aber bei einem p-Wert von 0,57 statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Rezidivtumordiagnostik wurden 44 Patienten untersucht. Die morphologischen Verfahren erreichten hier eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 88,2% und waren besser als die der PET (Sensitivität und Spezifität 70% bzw. 76,5 %). Die beiden Untersuchungen waren bei einem p-Wert von 0,596 statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

In der CUP-Syndrom-Gruppe befanden sich 7 Personen. Die morphologischen Verfahren ergaben hier eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 57,1%, die PET 100% bzw. 85,7 %. Der Unterschied zwischen beiden Methoden war auch hier bei einem p-Wert von 0,47 statistisch nicht signifikant.

In der Diagnostik der Lymphknoten war die Sensitivität der PET mit 76% kleiner als die der MRT/CT. Hier betrug die Sensitivität bei der LK-Dignitätsgrenze >10mm 92%, bei der LK-Dignitätsgrenze >15mm 80%. Die Spezifität der PET war mit 91,1 % besser als die der MRT/CT. Die Spezifität von MRT/CT variierte zwischen 23,5% (LK-Dignitätsgrenze >10 mm) und 82,3% (LK-Dignitätsgrenze >15 mm). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren ergab sich nur bei der Malignitätsgrenze der LK > 10 mm (p-Wert von 0).

Bei der Zusammenfassung der Befunde beider Verfahren war die Sensitivität der PET mit 77,6% der Sensitivität der MRT/CT unterlegen (hier abhängig von den beiden Malignitätsgrenzen: 81,5% bzw. 78,6%). Die Spezifität der PET war mit 83,5% wiederum der der MRT/CT überlegen (hier abhängig von den beiden Malignitätsgrenzen: 55,2% bzw. 78,8%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden ergab sich nur bei einer LK-Malignitätsgrenze von >10 mm (p-Wert=0,001).

Zusammengefasst konnte die Relevanz der einzelnen bildgebenden Verfahren bestätigt werden. Sowohl die MRT/CT als auch die PET zeichnen sich durch hohe Sensitivitäts- und Spezifitätsraten aus und bilden einen wichtigen Bestandteil der heutigen Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren. Die von uns erarbeitete Statistik berechtigt die bildgebenden Schnittverfahren leider nicht zur alleinigen Interpretation der Tumordignität. Diese müssen durch histologische Untersuchungen verifiziert werden.

Der Vergleich beider Verfahren ergab tendenziell bessere Ergebnisse der PET in der Primärdiagnostik und der MRT/CT in der Rezidivdiagnostik. Die Ergebnisse beider Methoden bezüglich Lymphknotenstatus und CUP-Diagnostik waren einander in unterschiedlichem Grade ähnlich. Unsere Studie zeigt also nicht nur die Konkurrenzfähigkeit sondern auch die gegenseitige Ergänzung der beiden Techniken bei der Erfassung und Dignitätsbestimmung der Tumoren.

Die rechnerische Kombination beider Verfahren verbesserte die statistischen Parameter in allen diagnostischen Gruppen. Die Unterschiede zwischen alleinigen und subsumierten Verfahren waren aber nicht statistisch signifikant.

Die Kombination im Rahmen der Primärtumordiagnostik ließ die gemeinsame Sensitivität auf 82,2 % steigen, die Spezifität der PET bleibt unverändert (80%). Die

Spezifität der MRT/CT erhöhte sich auf das Niveau der PET-Spezifität (80%). Die Verbesserung der Sensitivität machte hier 4,8 % im Vergleich zu dem alleinigen PET-Verfahren und 6,4% im Vergleich zu dem alleinigen MRT/CT-Verfahren aus. Die Spezifität der MRT/CT wurde um 30 % verbessert. In der Rezidivtumordiagnostik erreichte die Sensitivität der kombinierten Verfahren 90 % und die Spezifität 94,1 %. Die Verbesserung der Sensitivität betrug hier 10%, die der Spezifität 5,9 % im Vergleich zu dem MRT/CT-Verfahren. Die Sensitivität und die Spezifität der PET wurden entsprechend um 20% und 17,6% gesteigert. Bei der CUP-Syndrom-Diagnostik erbrachte die Summation von der MRT/CT und der PET keine Verbesserung der schon hundertprozentigen Sensitivität, die gemeinsame Spezifität wurde auf das Niveau der PET-Spezifität (85,7%) gesteigert (Verbesserung der MRT/CT-Spezifität um 28,6%). Die infolge der Summation erzielten Daten machen klar, dass die Zukunft der bildgebenden Diagnostik einer Fusion der beiden Techniken gehört. Derzeit kommen in Deutschland immer mehr Geräte zur Anwendung (PET-CT-Scanner), in denen mittels Computertechnik die morphologischen und funktionellen Bilder überlagert werden können, sodass die anatomische Struktur des Tumors und seine funktionelle Dignität auf einem Bild „zusammen gesehen“ werden können. Ob damit eine Verbesserung der Überlebensraten erzielt werden kann, muss in weitergehenden Studien evaluiert werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1255-60.
2. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D- glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996;200(1):135-41.
3. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, et al. The role of FDG-PET in the pre-operative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(2):332-5.
4. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med* 2002;46(1):24-34.
5. Bootz F. Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. *HNO-Informationen*. 24. Jahrgang (2000).
6. Braams JW, Pruim J, Freling NJ, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36(2):211-6.
7. Braams JW, Pruim J, Kole AC, et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26(2): 112-5.
8. Bruschini P, Giorgetti A, Bruschini L, et al. Positron emission tomography (PET) in the staging of head neck cancer: comparison between PET and CT. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23(6):446-53.
9. Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M. Einführung in die Radiologie.

10. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005;114(5):806-16.
11. Christoph M. Risikoermittlung, Prävention und Früherkennung von Kopf-Hals-Karzinome. 77. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO- Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie e.V.
12. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998; 207(1):123-30.
13. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184 (4):1326-31.
14. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126 (12):1457-61.
15. Di Martino E, Nowak B, Krombach GA, et al. Results of pretherapeutic lymph node diagnosis in head and neck tumors. Clinical value of 18-FDG positron emission tomography (PET). *Laryngorhinootologie* 2000;79(4):201-6.
16. Di Martino E, Rieger M, Hassan HA, et al. Multiple primary carcinomas in patients with head and neck malignancies. *Laryngorhinootologie* 2000;79(12):711-8.
17. Dössel O. Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 2000.

18. Dresel S, Grammerstorff J, Schwenzer K, et al. [18F]FDG imaging of head and neck tumours: comparison of hybrid PET and morphological methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(7):995-1003.
19. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1890-900.
20. Freigang B. Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen Anhalt e.V.; Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, Fortbildungsveranstaltung am 13 November 2002.
21. GEKID und RKI. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken 2006.
22. Gellrich NC, Maier W, Gutwald R, et al. Tumorzentrum Freiburg, Empfehlung zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Kopf-Hals-Tumoren.
23. Golder W.A. TNM-System und moderne bildgebende Diagnostik. *Onkologie* 2001; 24:76-80.
24. Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, McGuirt WF, Joyce WT 3rd. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2- deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999;86(1):114-8.
25. Grundmann E, Hermanek P, Wagner G. Tumor histological key-the new 1997 edition. German language morphological section of the ICD-O. *Pathologe* 1997; 18(6):493-8.
26. Guntinas-Lichius O, Peter Klussmann J, Dinh S, et al. Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta Otolaryngol* 2006; 126(5):536-44.
27. Hafferl A. Lehrbuch der Topographischen Anatomie. Springer-Verlag Berlin - Heidelberg – New York 1969, 3. Auflage.

28. Hafidh MA, Lacy PD, Hughes JP, Duffy G, Timon CV. Evaluation of the impact of addition of PET to CT and MR scanning in the staging of patients with head and neck carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(9):853-9.
29. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, et al. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002;236(2):208-17.
30. HNO-Pathologie. Springer-Verlag, 1999.
31. Hornak JP. The basic of MRI, Copyright 1996-2007.
32. Hubner KF, Thie JA, Smith GT, Chan AC, Fernandez PS, McCoy JM. Clinical Utility of FDG-PET in Detecting Head and Neck Tumors. A Comparison of Diagnostic Methods and Modalities. *Clin Positron Imaging* 2000;3(1):7-16.
33. Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(8): 436-43.
34. Jemal et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
35. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Head Neck 2007 Mar;29(3):203-10. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29(3):203-10.
36. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004; 30(2):153-64.
37. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of

carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002;112(11):2009-14.

38. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radio-graphics* 2004;24(2):523-43.

39. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(12): 1322-8.

40. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and ⁶⁷Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44(2):198-206.

41. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Detection of unknown occult primary Tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998;82(6):1160- 6.

42. Kopf- Hals- Malignome. 3. Auflage 2003; Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2003 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.

43. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(7):816-21.

44. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radiochemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(4):590-5.

45. Kunkel M, Grötz KA, Förster GJ, et al. Therapy monitoring with 2-(18F)-FDG positron emission tomography after neoadjuvant radiation treatment of mouth carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2001;177(3):145-52.

46. Kutler DI, Wong RJ, Kraus DH. Functional imaging in head and neck cancer. *Curr Oncol Rep* 2005;7(2):137-44.
47. Lang S, Wollenberg B, Dellian M, et al. Clinical and epidemiological data of patients with malignomas of the head and neck. *Laryngorhinootologie* 2002;81(7): 499-508.
48. Lapela M, Grénman R, Kurki T, et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;197(1):205-11.
49. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999;35(7):1076-82.
50. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie; Onkologie des Kopf-Hals-Bereiches. Juni 1999.
51. Lell M, Baum U, Greess H, et al. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol* 2000;33(3):239-47.
52. Mahoney EJ, Spiegel JH. Evaluation and management of malignant cervical lymphadenopathy with an unknown primary tumor. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(1):87-97.
53. Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. *Clin Imaging*. 2005;29(2):128-33.
54. Mann W, Welkoborsky HJ, Maurer J. Kompendium Ultraschall im Kopf-Hals-Bereich. Georg Thieme Verlag Stuttgart -New York, 1997.

55. McGuirt WF, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope*. 1995;105(4 Pt 1):373-5.
56. Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head Neck* 1998;20(8):739-44.
57. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997;38(12):1907-11.
58. Mödder U, Cohnen M. Diagnostic radiological guidelines in the area of the head and neck. *Rofo* 2000;172(12):L1-16.
59. Mohadjer C, Dietz A, Maier H, Weidauer H. Distant metastasis and incidence of second carcinomas in patients with oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas. *HNO* 1996;44(3):134-9.
60. Morneburg H. Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik. 3. Auflage, 1995, Publicis MCD Verlag.
61. Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl):147-53.
62. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, et al. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):377-82.
63. Myers LL, Wax MK, Nabi H, Simpson GT, Lamonica D. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998;108(2):232-6.
64. Nakasone Y, Inoue T, Oriuchi N, et al. The role of whole-body FDG-PET in pre-operative assessment of tumor staging in oral cancers. *Ann Nucl Med* 2001;15(6):505-12.

65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancers, V.I. 2007.
66. Ng SH, Yen TC, Liao CT, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J Nucl Med* 2005;46(7):1136-43.
67. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):727-33.
68. Niederhagen B, Leipner N, Bergé S, von Lindern JJ, Appel T. Value of computerized tomography and magnetic resonance tomography in diagnosis of malignancies of the mouth cavity and oropharynx. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4(4):217-21.
69. Nowak B, Di Martino E, Jänicke S, et al. Nuklearmedizin. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin* 1999;38(8):312-8.
70. Preusche St, Füchtner F, Steinbach J. Long-distance transport of radionuclides between PET cyclotron and PET radiochemistry *Appl Rad Isot* 1999; 51, 625-630.
71. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(8):1024-30.
72. Reske N. Positronenemissionstomographie in der Onkologie. *Dtsch. Ärzteblatt* 37 (1998), B1495-B1497.
73. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003, National Cancer Institute, Bethesda.
74. Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992;14(3):224-9.

75. Safa AA, Tran LM, Rege S, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999;5(4):214-8.
76. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, Okamura T, Ochi H. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254 Suppl 1:S123-6.
77. Schöder H, Carlson DL, Kraus DH, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2006;47(5):755-62.
78. Sieling CH, Deitmar TH. Indikationen für interventionelle Angiographie im HNO Bereich. 78. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V, München 2007.
79. Strutz J, Mann W. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie.* Georg Thieme Verlag, 2001.
80. Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28(6):319-24.
81. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004;45 Suppl 1:4S-14S.
82. Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33(2):133-45.
83. Tumorzentrum Land Brandenburg e.V. und Qualitätskonferenz Onkologie. *Sachbericht Onkologie* 2006.
84. Umeda M, Nishimatsu N, Teranobu O, Shimada K. Criteria for diagnosing lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a study of the rela-

tionship between computed tomographic and histologic findings and outcome. J Oral Maxillofac Surg. 1998;56(5):585-93.

85. van Dijke CF, van Waes PF. Head and neck tumors, MRI versus CT: a technology assessment pilot study. Eur J Radiol 1992;14(3):235-9.

86. Veit-Haibach P, Luczak C, Wanke I, et al. TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34(12):1953-62.

87. Vogl TJ, Mäurer J, Felix R. Bildgebende Diagnostik bei Tumoren der Kopf-Hals-Region. Schnetztor-Verlag GmbH, 1996.

88. Vogl TJ, Mack MG, Gstöttner W. Kopf-Hals-Karzinom, Bildgebende Diagnostik. Onkologie 2001;7, 477-490.

89. Engelbrecht V, Pizar E, Fürst G, Mödder U. Verlaufkontrolle und Rezidivdiagnostik maligner Kopf- und Halstumoren nach Radiochemotherapie. Rofo. 1995;162(4):304-10.

90. Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. Nucl Med Commun 2007;28(5):365-71.

91. Weber A, Schmoz S, Bootz F. CUP (carcinoma of unknown primary) syndrome in head and neck: clinic, diagnostic, and therapy. Onkologie 2001;24(1):38- 43.

92. Wernecke KD. Medizinische Biometrie. Planung und Auswertung medizinischer Studien, 2003.

93. Wieler HJ. PET in der klinischen Onkologie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1999.

94. Wiernik G, Millard PR, Haybittle JL. The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. Histopathology 1991;19(5):411-7.

95. Wittekind C, Weber A, Weidenbach H. Pathologie und Prognosefaktoren von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches. *Onkologe* 2001;7:498-504.
96. Wittekind CH, Meyer H.-J, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 2002.
97. Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(8):461-6.
98. Yen TC, Chang JT, Ng SH, et al. Staging of untreated squamous cell carcinoma of buccal mucosa with 18F-FDG PET: comparison with head and neck CT/MRI and histopathology. *J Nucl Med.* 2005;46(5):775-81.
99. Zbären P. Malignancies of the mouth cavity, pharynx and larynx symptoms, diagnosis and therapy. *Ther Umsch* 1998;55(7):449-52.

10. Erklärung

Ich, Robert Mironczuk, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Wertigkeit der „PET“ im Vergleich zur „MRT“ und „CT“ bei malignen Kopf- und Halstumoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Frankfurt (Oder), Januar 2008

11. Danksagung

Hiermit möchte ich mich vor allem bei Herrn Dr. med. Th. Günzel, Chefarzt der HNO-Klinik am Klinikum Frankfurt (Oder) bedanken, für sein Engagement, Optimismus und Offenheit für meine Probleme und Fragen.

Weiterhin danke ich meinem Doktorvater Herrn Priv.- Doz. Dr. Th. Schrom für die Überlassung des Themas, für die gute Betreuung, behilfliche Bemerkungen und die Korrekturen meiner Arbeit .

Sehr dankbar bin ich auch meiner Familie für das Verständnis und die Unterstützung beim Schreiben.

Zum Schluss danke ich allen, die sich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Robert Mironczuk

Frankfurt (Oder), Januar 2008

12. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“