

**Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie der Universität Würzburg**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. C. Kübler

**Die Wertigkeit der PET/CT in der Detektion zervikaler Lymphknotenmetastasen
beim oralen Plattenepithelkarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Theresia Margarete Barbara Herterich
aus Würzburg
Würzburg, Mai 2022

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz

Ko-Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Rudolf Werner

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2023

Die Promovendin ist Ärztin und Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
Kopf-Hals-Karzinome.....	1
Diagnostik.....	6
PET/CT.....	9
Zielsetzung und Fragestellung	14
Material und Methode.....	15
Ethikvotum.....	15
Studiendesign und Datenerhebung	15
Patientenkollektiv.....	15
PET/CT-Untersuchung.....	17
Tumorresektion und Lymphknotendissektion.....	19
Histopathologische Begutachtung	20
Zweitmalignome und Fernmetastasen.....	22
Follow-up	23
Statistische Auswertung.....	23
Ergebnisse	25
Suspekte Lymphknoten in der PET/CT.....	25
Zweitmalignome und Fernmetastasen in der PET/CT	25
Tumorresektion und Lymphknotendissektion.....	26
Histopathologische Begutachtung	28
Adjuvante Therapie.....	30
Follow-Up.....	30
Statistische Auswertung und Hypothesenprüfung	31
Diskussion	45

Zusammenfassung..... 57

Literaturverzeichnis 59

Appendix

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Danksagung

Einleitung

Kopf-Hals-Karzinome

Epidemiologie

Zu Kopf-Hals-Malignomen zählen bösartige Neubildungen der Mundhöhle inklusive Lippen und Speicheldrüsen, des Rachens, der Nase und Nasennebenhöhlen, sowie des Kehlkopfes [1]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2018 rund 9.800 Männer und 4.500 Frauen an bösartigen Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich. Das mittlere Erkrankungsalter lag hierbei bei 64 Jahren für Männer und bei 66 Jahren für Frauen. Insgesamt wurden im gleichen Zeitraum 5.412 Sterbefälle im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Karzinomen registriert, die Sterberate bei den Männern lag bei 6,6 %, bei den Frauen bei 1,9%. Das relative 5-Jahres-Überleben wurde bei Männern mit 52 %, bei Frauen mit 62 % angegeben [2]. Beim Großteil der Kopf-Hals-Karzinome handelt es sich mit einem Anteil von etwa 90 % um Plattenepithelkarzinome. Deutlich seltener sind Adeno-, Mukoepidermoid- oder verruköse Karzinome [1, 3, 4]. Die häufigsten Lokalisationen sind v.a. Zunge (ca. 40 %) und Mundboden (ca. 30 %) [3].

Ätiologie

Haupttrisikofaktor für die Entstehung von Kopf-Hals-Malignomen ist der Konsum potentieller Kanzerogene, allen voran Tabak und Alkohol [2]. Bei 75-90 % der Patienten liegt eine positive Genussmittelanamnese vor [1, 3]. Raucher haben dabei ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms [3]. Ursächlich für die kanzerogene Wirkung sind unter anderem Nitrosamine und Benzapyrene im Tabakrauch. Durch Oxidation werden sie zu Karzinogenen aktiviert. Sie binden an die DNA und können zu Mutationen und Schädigung, zum Beispiel des Tumorsuppressorgens p53, führen [3, 5]. Der gleichzeitige Konsum von Tabak und Alkohol bewirkt dabei durch die Erhöhung der Schleimhautpermeabilität für Kanzerogene eine Risikozunahme um das bis zu 30-fache [1, 3]. Im asiatischen Raum ist zudem der regelmäßige Konsum von

Betelnüssen, in der Regel in Kombination mit Tabak, als potentieller Risikofaktor zu nennen [1].

Auch die Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV), insbesondere dessen „high risk“-Typen HPV 16, 18, 31 und 33 wurde als weiterer Faktor, insbesondere bei jungen Patienten ohne chronische Genussmittelanamnese, nachgewiesen. Sie ist für etwa 10-15 % der Kopf-Hals-Karzinome, vor allem im Oropharynx, ursächlich [1, 3, 6]. Die viralen Onkoproteine E6 und E7 blockieren dabei das Tumorsuppressorgen p53 und Retinoblastom-Protein (Rb) und führen so zu einer Störung der Kontrollmechanismen des Zellzyklus [3]. Es kommt unter anderem zu einer Überexpression des p16-Proteins, welches immunhistochemisch im Tumorgewebe nachgewiesen werden kann [5, 7].

Weitere Risikofaktoren sind mangelnde Mundhygiene sowie chronische Schäden der oralen Mukosa beispielsweise durch scharfe Kanten oder schlechtsitzenden Zahnersatz [4, 5].

Das orale Plattenepithelkarzinom entsteht mehrheitlich auf dem Boden intraepithelialer Neoplasien (squamous intraepithelial neoplasia, SIN) [8]. Klinisch präsentieren sich diese beispielsweise als Leuko- oder Erythroplakie, Erosion oder Ulzeration [3, 4, 8]. Da es zu einer Transformation in ein invasives Karzinom kommen kann, empfiehlt sich eine histologische Abklärung aller Mundschleimhautläsionen, welche trotz der Beseitigung potentieller Auslöser und / oder Therapie nach 14 Tagen persistieren. Die Vorläuferläsionen werden hinsichtlich des Dysplasiegrades in eine niedrig-, mäßig- und hochgradige Form (SIN I-III) eingeteilt. Während SIN I-Läsionen beobachtet werden können, sollten SIN II- und III-Läsionen exzidiert werden [8].

Therapie

Der Therapieplanung geht eine eingehende Diagnostik voraus. Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren umfasst ein multimodales Therapiekonzept bestehend aus der chirurgischen Resektion, Radiatio und medikamentöser Therapie [1]. Die operative Therapie, bestehend aus Tumorresektion und Lymphknotendissektion, stellt dabei den Goldstandard dar [9]. Bei der Lymphknotendissektion hat sich die Orientierung an den zervikalen Lymphknotenstationen nach Robbins bewährt [9,

10]. Die Level I und II befinden sich zwischen Unterkiefer bzw. Schädelbasis und dem Zungenbein bzw. dessen gedachter Verlängerung. Sie können weiterhin in die Sublevel Ia und Ib bzw. IIa und IIb unterteilt werden. Level III befindet sich zwischen Zungenbein und Unterkante des Ringknorpels, Level IV und Vb zwischen Unterkante des Ringknorpels und Klavikula. Level Va erstreckt sich von der Schädelbasis bis zur Unterkante des Ringknorpels. Er kann durch die Zungenbeinebene weiterhin in einen kranialen und kaudalen Anteil gegliedert werden. Level IV liegt im vorderen Kompartiment zwischen Zungenbein und Sternum [11]. (Tab. 1)

Je nach Lage des Primärtumors muss der unterschiedliche Lymphabfluss beachtet werden. So drainiert die Mundhöhle inklusive Mundboden, Zunge, Gingiva, Alveolarkamm und Wange, die Unterlippe sowie Nasenhaupt- und Nebenhöhle über die submentalen und submandibulären Lymphknoten [12]. Die Lymphbahnen der Zunge kreuzen dabei zur Gegenseite, sodass es auch bei unilateral gelegenen Karzinomen der Zunge zu einer kontralateralen Metastasierung kommen kann. Oro- und Nasopharynx drainieren vor allem über die kranijuguläre Lymphknotengruppe [12]. Bei Tumoren im Bereich der Mittellinie oder fortgeschrittenem Stadium kommt es zudem häufig zu einer bi- oder kontralateralen Metastasierung [11, 12]. Hinsichtlich des Umfangs der Lymphknotenausräumung unterscheidet man die komplette Neck dissection mit Entfernung der Level I bis V von der selektiven Neck dissection, bei der einzelne (Sub-)Level entfernt werden [11]. Da es in 20-40 % der Fälle zu einer Metastasierung in regionäre Lymphknoten, insbesondere der Level I bis III kommt, empfiehlt sich auch bei einem klinisch unauffälligen Hals (cN0-Hals) die Entfernung dieser Level [9, 13, 14]. Zum Erhalt der Lebensqualität sollten dabei jedoch funktionell relevante Strukturen wie Muskeln und Nerven, sofern möglich, geschont werden [15]. Eine nicht-chirurgische Therapie durch primäre Radio- oder Radiochemotherapie bleibt der Palliation oder Fällen mit fehlender Operabilität vorbehalten [9]. Als Chemotherapeutikum haben sich Platinhaltige Substanzen, allen voran Cisplatin, bewährt, wobei sich eine alleinige Chemotherapie in der Primärtherapie des Mundhöhlenkarzinoms nicht bewährt hat [9]. Im Rezidivfall war bisher eine Polychemotherapie aus Cis- oder

Carboplatin und 5-Fluorouracil in Kombination mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (EXTREME-Schema) indiziert [1, 16]. Mittlerweile hat sich die Empfehlung für rezidivierende und / oder metastasierte Karzinome zugunsten des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab geändert. In mehreren Studien konnte für Pembrolizumab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit einem Platinderivat und 5-FU eine erhöhte Gesamtüberlebensrate im Vergleich zu Cetuximab gezeigt werden. Darüber hinaus zeichnet sich der PD-1-Inhibitor durch ein überschaubares Nebenwirkungsprofil und eine einfache Applikation auch im ambulanten Setting aus [17-20].

Die Indikation zur adjuvanten Therapie ergibt sich aus dem potentiellen Rezidivrisiko [21]. Ausschlaggebend ist hierbei das durch die histopathologische Begutachtung festgelegte pTNM-Stadium, also die Stadieneinteilung nach Tumorgröße, Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und / oder Fernmetastasen nach histopathologischer Aufbereitung. Der Primärtumor kann darüber hinaus nach seinem histopathologischen Differenzierungsgrad eingeteilt werden. Eine weitere Klassifikation ist durch die Angabe der Invasion in Lymph- und Blutgefäße sowie Infiltration in das Perineurium möglich. Als weiterer wichtiger Prognosefaktor gilt das posttherapeutische Vorhandensein von Tumorresten (R-Klassifikation) [21, 22]. Diese zeigt damit den Erfolg einer Therapie an und indiziert ggf. weitere therapeutische Maßnahmen [21].

Anhand der TNM-Klassifikation erfolgt die Einteilung in Tumorstadien (Union internationale contre le cancer, UICC) [22]. (Tab.2)

Während bei einem frühen Tumorstadium (UICC I) in der Regel auf eine adjuvante Therapie verzichtet werden kann, wird bei intermediären (UICC II) oder fortgeschrittenen Tumoren (UICC III und IV) sowie lymphoregionärer Metastasierung eine adjuvante Radiatio bzw. Radiochemotherapie empfohlen [21].

Tabelle 1: Einteilung zervikaler LK-Stationen nach Robbins [10]

Level	Bezeichnung	Begrenzung
Ia	Submentale LK	M. digastricus venter anterior, Os hyoideum
Ib	Submandibuläre LK	M. digastricus venter anterior et posterior, M. stylohyoideus, Unterkiefer
IIa	Kraniojuguläre LK	M. digastricus venter posterior, N. accessorius, Schädelbasis, Verlängerung des Os hyoideum
IIb	Kraniojuguläre LK	N. accessorius, Hinterkante M. sternocleidomastoideus, Schädelbasis, Verlängerung des Os hyoideum
III	Mediojuguläre LK	M. omohyoideus venter superior, Hinterkante M. sternocleidomastoideus, gedachte Verlängerung des Os hyoideum bzw. des Ringknorpels
IV	Kaudojuguläre LK	M. sternohyoideus und Hinterkante M. sternocleidomastoideus, Verlängerung des Ringknorpels, Clavicula
Va	LK des hinteren Dreiecks	Hinterkante M. sternocleidomastoideus, Vorderkante M. trapezius, Schädelbasis, Verlängerung des Ringknorpels,
Vb	LK des hinteren Dreiecks	Hinterkante M. sternocleidomastoideus, Vorderkante M. trapezius, Verlängerung des Ringknorpels, Clavicula
VI	LK des vorderen Kompartiments	Os hyoideum, Sternum

Tabelle 2: Einteilung der Tumorstadien nach UICC [22]

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
IVb	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
IVc	Jedes T	Jedes N	M1

Diagnostik

Eine zuverlässige Diagnostik ist für die Therapieplanung bei Kopf-Hals-Karzinomen unerlässlich. Neben der Frage des Therapieansatzes, kurativ oder palliativ, muss auch die des therapeutischen Vorgehens, primär chirurgisch oder mittels Radiatio bzw. Radiochemotherapie, und vor allem die des Ausmaßes der chirurgischen Intervention beantwortet werden [23]. Bei etwa 50 % der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor [24]. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dann von 70-80 % auf 30-40 % [25]. Auch kommt es in diesen Fällen häufiger zu Fernmetastasen, vor allem falls Lymphknotenmetastasen bilateral oder supraklavikulär auftreten oder größer als 6 cm sind [26, 27]. Die Inzidenz von Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Tumoren wird zwischen 2-18 %, zum Teil sogar mit 50 % angegeben [14, 26]. Ursächlich für die stark divergierenden Zahlen sind verschiedene Faktoren, wie beispielsweise unterschiedliche Tumorstadien und stadiengerechte Staginguntersuchungen, unterschiedliche Therapie oder der Zeitpunkt der Diagnose von Fernmetastasen (Primär-, Re-Staging) [26].

Besteht der klinische Verdacht eines Kopf-Hals-Karzinoms, schließen sich daher Untersuchungen zur Einschätzung der lokalen Tumorausdehnung sowie einer möglichen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung an [23].

Die klinische Untersuchung umfasst Inspektion und Palpation sowohl der gesamten Mundhöhle inklusive des Primärbefundes als auch der lokoregionären Lymphknoten [4, 23]. Da in bis zu 21 % synchrone Zweitmalignome im oberen Aerodigestivtrakt vorliegen, soll leitliniengerecht zudem eine hals-, nasen-, ohrenärztliche Untersuchung gegebenenfalls mit einer Panendoskopie erfolgen [4, 9, 28]. Ursächlich für die Entstehung von Zweitmalignomen im oberen Aerodigestivtrakt sind ähnliche Risikofaktoren wie der Konsum von Nikotin und / oder Alkohol. Dies konnte unter anderem in einer Studie von *Rodriguez-Bruno et al. (2010)* bestätigt werden, in der alle Patienten mit einem simultanen Zweitmalignom eine positive Nikotinanamnese aufwiesen [28].

Die Durchführung einer Panendoskopie des oberen Aerodigestivtraktes wird jedoch vor allem bei Patienten ohne Nikotin- und / oder Alkoholabusus diskutiert. Auf Grund des fehlenden Risikoprofils und der insgesamt variablen Inzidenz simultaner Zweitmalignome sind der Nutzen der Untersuchung auf der einen Seite und beispielsweise das Operations- und Narkoserisiko oder die zusätzlichen Kosten des Eingriffs auf der anderen Seite Gegenstand laufender Diskussionen [9]. Die Bedeutung der Panendoskopie zum Nachweis von Zweitmalignomen auch bei fehlender klinischer Symptomatik oder unauffälliger Bildgebung konnte jedoch unter anderem von *Stoeckli et al. (2001)* gezeigt werden [29].

Die Probenbiopsie zur histopathologischen Sicherung des Primärbefundes sollte nach Möglichkeit erst nach Abschluss der bildgebenden Diagnostik erfolgen, um falsch-positive Ergebnisse durch eine veränderte Kontrastmittelaufnahme im Bereich des Primarius und des Lymphabflussgebietes zu vermeiden [9].

Etablierte bildgebende Stagingverfahren sind Sonographie (US), Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) [4, 9, 24]. Die Leitlinie empfiehlt die MRT oder CT zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung des Primärbefundes sowie der Metastasierung in zervikale Lymphknoten [9]. Da bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC III, IV) zudem pulmonale

Fernmetastasen oder simultane Zweitmalignomen vorliegen können, sollte in diesen Fällen außerdem eine Thorax-CT durchgeführt werden [9].

Die Sonographie zeichnet sich durch ihre gute Verfügbarkeit und fehlende Strahlenbelastung aus. Sie wird standardmäßig sowohl im Primärstaging als auch in der Nachsorge von Kopf-Hals-Tumoren angewendet [30]. Form und Größe der Lymphknoten, das Vorhandensein eines echoreichen Hilus mit zentraler Perfusion sowie die Abgrenzbarkeit zum umgebenden Gewebe sind die wichtigsten Kriterien zur Dignitätsbestimmung [30, 31]. Die Meinungen zur Wertigkeit der Sonographie bezüglich der Detektion von Lymphknotenmetastasen divergieren. Für die Sensitivität werden Werte von 72-93 % bzw. 70-91% für die Spezifität angegeben [24, 30, 31]. Ursächlich hierfür sind vor allem der unterschiedliche Erfahrungsschatz des Untersuchers, die Gewebetiefe und die technische Ausstattung [24]. Dennoch konnte der Nutzen der Sonographie im direkten Vergleich zu MRT und CT nachgewiesen werden [30, 32, 33].

Die MRT zeichnet sich durch ihren guten Weichteilkontrast aus [24]. Gerade kleine, nicht kontrastmittelaufnehmend Tumoren können durch die MRT gut dargestellt werden [34]. Auch eine mögliche Infiltration des Knochenmarks oder des Perineuriums kann durch die MRT aufgezeigt werden [35]. Sie ist durch ihre lange Untersuchungszeit jedoch anfälliger für Bewegungsartefakte durch Unruhe, schlechte Compliance oder Klaustrophobie [34]. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn Luft- und Speisewege durch den Tumor bereits komprimiert werden und dem Patienten dadurch langes Liegen schwerfällt [34].

Die CT eignet sich zur Darstellung des Primärtumors, zervikaler Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen. Weiterhin kann durch die CT eine mögliche Knocheninfiltration nachgewiesen beziehungsweise ausgeschlossen werden [34]. Die Sensitivität wird diesbezüglich mit 53-92 %, die Spezifität mit 83-96 % angegeben [36]. Durch den Einsatz von Multislice-CTs kann eine bessere Auflösung bei verkürzter Untersuchungszeit erreicht werden [24]. Dadurch eignet sich die CT auch für das Ganzkörperstaging. Sie ist heutzutage in der Regel schnell und flächendeckend verfügbar [24]. Nachteil ist jedoch die Strahlenbelastung sowie die Einschränkung durch Metallartefakte,

etwa durch dentale Restaurationen [23, 24, 34]. Die Darstellung des Tumors kann durch die intravenöse Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels verbessert werden [24, 34]. Hier müssen verschiedene Kontraindikationen beachtet werden. Etwa 15 % der Tumoren nehmen kein Kontrastmittel auf und können daher nicht oder nur unzureichend dargestellt werden [34].

Lymphknoten werden sowohl in der CT als auch in der MRT an Hand ihrer Morphologie beurteilt. Hauptkriterium ist zunächst die Größe der Lymphknoten. Metastasenverdächtig sind vergrößerte (Durchmesser >10 mm), in Anzahl vermehrte, schlecht abgrenzbare Lymphknoten mit zentraler Nekrose [24, 34]. Für die Sensitivität und Spezifität werden bei CT und MRT ähnliche Werte um etwa 80 % angegeben [24]. *Niederhagen et al.* schreibt in einer vergleichenden Studie jedoch der CT eine höhere Sensitivität, der MRT eine höhere Spezifität zu. Er favorisiert die CT zur Beurteilung des Nodalstatus auf Grund der hohen Zahl falsch-negativer Lymphknotenbefunde in der MRT [37].

PET/CT

Bei der PET/CT handelt es sich um ein Hybridverfahren aus Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT). Sie kombiniert funktionelle und morphologische Schnittbildverfahren. Die Untersuchungen werden dabei simultan in einem Hybridgerät durchgeführt. Die Fusion beider Aufnahmen erfolgt im Anschluss mittels Software [38]. Bei einer Ganzkörperuntersuchung beträgt die effektive Dosis der PET 6,7 mSv, die einer begleitenden CT wird mit bis zu 14-18 mSv angegeben [39].

Bei der CT werden die durch Absorption und Streuung geschwächten Röntgenstrahlen durch gegenüberliegende Detektoren erfasst [39]. Daraus ergeben sich unterschiedliche Graustufen, welche in Hounsfield-Einheiten angegeben werden. Zur besseren Beurteilbarkeit empfiehlt sich die Verwendung von Kontrastmitteln. Diese können enteral oder parenteral verabreicht werden. Enterale Kontrastmittel werden zur Abgrenzung des Magen-Darm-Traktes gegen benachbartes Gewebe verwendet. Parenterale Kontrastmittel dienen unter anderem der Darstellung von Blutgefäßen, Organstrukturen und -läsionen. Kontrastmittel sind in der Regel iodhaltig und wasserlöslich. Kontraindikationen

wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Unverträglichkeiten sind vor der intravenösen Applikation zu prüfen [38-40].

Bei der PET werden Photonen, welche durch die Interaktion eines Positrons mit einem Elektron entstehen, erfasst. Dieser Vorgang, bei dem Positron und Elektron vernichtet werden, wird als Annihilation bezeichnet. Die beiden Photonen treten in einem Winkel von 180° in entgegengesetzte Richtungen aus und werden von Detektoren erfasst und schließlich in ein elektrisches Signal umgewandelt. Als Positronenstrahler werden Radiopharmaka wie 2-Desoxy-2-[¹⁸F]fluor-D-glucose ([¹⁸F]FDG) eingesetzt. Die Glucose fungiert dabei als Trägersubstanz, welches die Aufnahme des radioaktiven Stoffes in die Zelle ermöglicht [39]. Intrazellulär wird [¹⁸F]FDG durch die Hexokinase zu [¹⁸F]FDG-6-Phosphat umgewandelt. Dieses entzieht sich der weiteren Verstoffwechslung durch die Glykolyse. Es kommt es zu einer intrazellulären Anreicherung [23, 39, 40]. Die PET basiert auf der Annahme, dass es in malignen Zellen zu einem gesteigerten Stoffwechsel, insbesondere der Glykolyse, kommt (Warburg-Effekt) [38, 41]. Zeigt beispielsweise ein Lymphknoten eine erhöhte Aktivität, kann dieser als malignitätsverdächtig gewertet werden [39].

Zur Quantifizierung der Aktivitätssteigerung wird der Standardized Uptake Value (SUV) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine Korrektur der gemessenen Aktivität in Abhängigkeit von Körpergewicht und applizierter Dosis. Der SUV scheint als prognostischer Faktor zu dienen. So korrelierte ein hoher SUV im Primärtumor in mehreren Studien mit einer schlechteren Prognose. Allerdings fehlen einheitliche Protokolle, sodass er aktuell noch nicht als verlässlicher Parameter angesehen werden kann [14, 42-44].

Durch die Kombination beider Verfahren, PET und CT, ist es möglich, metabolisch aktive Regionen zu lokalisieren [38]. Daher findet die [¹⁸F]FDG-PET/CT Anwendung im Primärstaging, Re-Staging und in der Nachsorge von Kopf-Hals-Karzinomen [14, 35, 38]. Ihr hohes diagnostisches Potenzial wurde in mehreren klinischen Studien und Übersichtsarbeiten nachgewiesen [24, 38].

In der Darstellung der Ausdehnung des Primärtumors bleibt die PET/CT zum Teil hinter MRT und CT zurück. Ursächlich ist hierfür vor allem die geringere Ortsauflösung der PET [35]. Andere Studien hingegen sehen einen Vorteil in der

PET/CT gegenüber den etablierten Staginguntersuchungen wie MRT und CT in der Detektion kleiner Tumoren bei klinisch unauffälligen Geweben [38]. Problematisch sind kleine Tumoren in Körperregionen mit einem physiologisch erhöhten Uptake, beispielsweise dem Waldeyer-Rachenring oder den Speicheldrüsen [39, 45]. Eine besondere Bedeutung kommt der PET/CT beim sogenannten zervikalen CUP-Syndrom („cancer of unknown primary origin“) zu, also bei Patienten, die sich mit Lymphknotenmetastasen ohne nachweisbaren Primarius vorstellen. Dies trifft auf 2-9 % der Kopf-Hals-Tumoren zu [38]. Verschiedene Studien haben den Nutzen der PET/CT in Fällen nachgewiesen, in denen durch klinische Untersuchung und konventionellen Bildgebung (MRT, CT) kein Primärtumor gefunden werden konnte [38]. Für die PET/CT werden Trefferquoten von etwa 30-40 % beschrieben [45, 46].

Aufgrund eines ähnlichen Risikoprofils mit Feldkanzerisierung der Schleimhäute kann es zu Zweitmalignomen im oberen Aerodigestivtrakt kommen. Die Bedeutung der PET/CT bei deren Detektion insbesondere im Vergleich zur Panendoskopie ist Gegenstand laufender Diskussionen [47, 48].

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren [25]. CT und MRT orientieren sich an morphologischen Kriterien, allen voran an dem größten axialen Durchmesser [24, 34]. Durch die funktionelle Komponente vermag die PET/CT auch eine Metastasierung in Lymphknoten unter 10 mm Durchmesser nachzuweisen [35].

Kopf-Hals-Karzinome metastasieren vornehmlich in die lokoregionären Lymphknoten. Fernmetastasen, beispielsweise pulmonal, treten bei fortgeschrittenen Tumoren mit Infiltration in Nachbargewebe oder ausgeprägter lymphogener Metastasierung, vor allem für bilaterale Lymphknotenmetastasierung oder Metastasierung in die unteren Lymphknoten-Level, auf [26, 27]. Die PET/CT scheint auch hier einen Vorteil in der Detektion hämatogener Metastasen gegenüber der alleinigen PET bzw. Thorax-CT zu haben [27, 49, 50]. Auf Grund posttherapeutischer Veränderungen wie Ödemen, Hyperämie oder Narbensträngen stoßen bildgebende Verfahren wie MRT oder CT, die sich vorwiegend auf morphologische Kriterien stützen, oftmals an ihre Grenzen. Zum Tragen kommt dies beim Re-Staging nach operativer Therapie, nach primärer

bzw. neo-adjuvanter Radio-(Chemo-)Therapie oder im Follow-up [38]. *Müller et al.* beispielsweise konnte die Überlegenheit der [18F]FDG-PET kombiniert mit einer kontrastmittelverstärktem CT gegenüber der alleinigen kontrastmittelverstärktem CT in der Diagnostik von Lokalrezidiven nach Tumorresektion und Defektrekonstruktion nachweisen [51].

Trotz vielversprechender Ergebnisse einzelner Studien ordnet die Leitlinie der PET/CT im Staging von Mundhöhlenkarzinomen nur eine untergeordnete Rolle zu. Die lokale Ausbreitungsdiagnostik kann demnach durch den Einsatz der PET/CT nicht verbessert werden [9]. Auch in der Diagnostik zervikaler Lymphknotenmetastasen wird die PET/CT allenfalls als ergänzende Maßnahme zu MRT oder CT empfohlen. Dabei wird auf die Problematik der hohen Anzahl an falsch-positiven Befunden verwiesen [9]. Insgesamt existieren jedoch nur wenige prospektive Studien, die sich explizit mit der PET/CT im Primärstaging des oralen Plattenepithelkarzinoms befassen [52-55]. So wird die Spezifität mit etwa 44 % - 81 % und die Sensitivität mit etwa 87 % - 91 % angegeben [52-55]. (Tab. 3)

Tabelle 3: Übersicht über bisherige Studien

	Sens.	Spez.	PPW	NPW
<i>Roh et al. (2006)</i>				
HNSCC n=63 (OSCC n=33)	91 %	87 %	88 %	89 %
<i>Pentero et al. (2008)</i>				
OSCC n=19	-	76,9 %	-	83,3 %
<i>Krabbe et al. (2011)</i>				
OSCC n=73	89 %	81 %		
<i>Qualliotine et al. (2015)</i>				
HNSCC n=85	87,5 %	44,8 %	75,4 %	65 %
OSCC n=32	89,5 %	53,8 %	73,9 %	77,8 %
<i>Lowe et al. (2019)</i>				
HNSCC n=287 (OSCC =202)				87 %

HNSCC = Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, OSCC = Oral Squamous Cell Carcinoma

Zielsetzung und Fragestellung

Eine zuverlässige Diagnostik ist für die Therapieplanung bei Kopf-Hals-Karzinomen unerlässlich. Die PET/CT verspricht durch die Kombination funktioneller und morphologischer Verfahren eine verbesserte Detektion möglicher lymphoregionärer Metastasen [38]. Ein weiterer Vorteil scheint der Nachweis von simultanen Zweitmalignomen und Fernmetastasen zu sein [38].

Ziel der Arbeit ist daher die Überprüfung folgender Hypothesen:

1. Sensitivität: Die PET/CT erkennt histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen
 - a. unabhängig von der Lokalisation des Primarius,
 - b. unabhängig von der Lokalisation des Primarius deren Lokalisation in den einzelnen zervikalen Leveln,
 - c. bei unilateraler Lage des Primarius (rechts, links) ipsi- und kontralateral.
2. Spezifität: Die PET/CT kann Lymphknotenmetastasen ausschließen,
 - a. unabhängig von der Lokalisation des Primarius,
 - b. unabhängig von der Lokalisation des Primarius in den einzelnen zervikalen Leveln,
 - c. bei unilateraler Lage des Primarius (rechts, links) ipsi- und kontralateral.
3. Die PET/CT erkennt histologisch gesicherte zervikale Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius (richtig positiv) und kann dadurch eine zusätzliche Operation (kaudale Neck dissection) verhindern (Trefferquote).
4. Die PET/CT kann Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius ausschließen (richtig negativ). Zeigen sich in der PET/CT keine suspekten Lymphknoten, kann daher auf eine kaudale Neck dissection verzichtet werden (Trefferquote).
5. Die PET/CT kann simultane Zweitmalignome nachweisen (Trefferquote).

Material und Methode

Ethikvotum

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Universität Würzburg begutachtet. Seitens der Ethikkommission wurden keine Einwände geäußert (Ethikvotum-Nr. 286/12).

Studiendesign und Datenerhebung

Ziel der prospektiven Studie war die Überprüfung der Wertigkeit der PET/CT im Primärstaging primärer, solider Mundhöhlenkarzinome. Es erfolgte nach entsprechender bildgebender Diagnostik mittels PET/CT die Ausräumung der Halslymphknoten nach Leveln (Robbins) [10]. Anschließend erfolgte die histopathologische Begutachtung der einzelnen Lymphknotenstationen zur Bestimmung des Tumor- und Nodalstadiums [56]. Eine weiterführende Datenerhebung erfolgte anhand ambulanter und stationärer Patientenakten in digitaler (SAP®) und analoger Form. Deren Ergebnisse inklusive weiterführender Informationen aus Operationsberichten und der verblindet durchgeführten PET/CT-Diagnostik wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2010) zusammengetragen.

Beteiligt waren die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg, die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg sowie das Institut für Pathologie der Universität Würzburg.

Teile dieser Dissertationsschrift wurden in Ko-Autorenschaft bereits in internationalen Journals (JAMA Network Open) publiziert [57].

Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines soliden Kopf-Hals-Karzinoms, welche sich im Zeitraum von März 2013 bis Juli 2016 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg in Behandlung befanden [57].

Einschlusskriterien waren:

1. Primäres, unbehandeltes orales Plattenepithelkarzinom
2. PET/CT-Untersuchung im Rahmen der präoperativen Diagnostik
3. Primär chirurgische Therapie durch Tumorresektion und Lymphknotendissektion unterschiedlichen Ausmaßes
4. Separate histopathologische Begutachtung der einzelnen Lymphknoten-Level

Ausschlusskriterien waren:

1. Andere Tumorentitäten wie Adeno- oder Mukoepidermoidkarzinome
2. Rezidive
3. CUP
4. En-Bloc-Resektion der einzelnen Lymphknotenstationen
5. Unklarheiten bezüglich der entnommenen Lymphknotenstationen

Der Ein- bzw. Ausschluss von Patienten erfolgte unabhängig von Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Tumorstadium, anschließende Therapie und Überleben.

Insgesamt erfüllten 135 Patienten im Alter zwischen 23 und 88 Jahren (Durchschnittsalter 62,9 Jahre) die Einschlusskriterien, davon 61/135 Frauen (45,2 %) und 74/135 Männer (54,8 %). (Abb. 1)

Bei 128/135 Fällen (94,8 %) handelte es sich um Karzinome der Mundhöhle, wobei 70/135 (51,8 %) Karzinome im Bereich des Mundbodens und der Zunge lokalisiert waren. Es gab 37/135 (27,4 %) Karzinome des Unterkiefers und 16/135 (11,9 %) Karzinome des Oberkiefers inkl. Gaumen. 5/135 (3,7 %) Karzinome waren im Planum buccale lokalisiert. Neben den Karzinomen der Mundhöhle fanden sich 7/135 (5,2 %) Karzinome der äußeren Lippe, wobei sich alle Karzinome (7/7, 100 %) im Bereich der Unterlippe befanden. (Abb. 2)

Bei 114/135 Patienten (84,4 %) war der Befund streng auf eine Seite beschränkt, 58/135 (42,9 %) links- und 56/135 (41,5 %) rechtsseitig. Bei 21/135 Patienten (15,6 %) lag das Karzinom mittig oder bilateral.

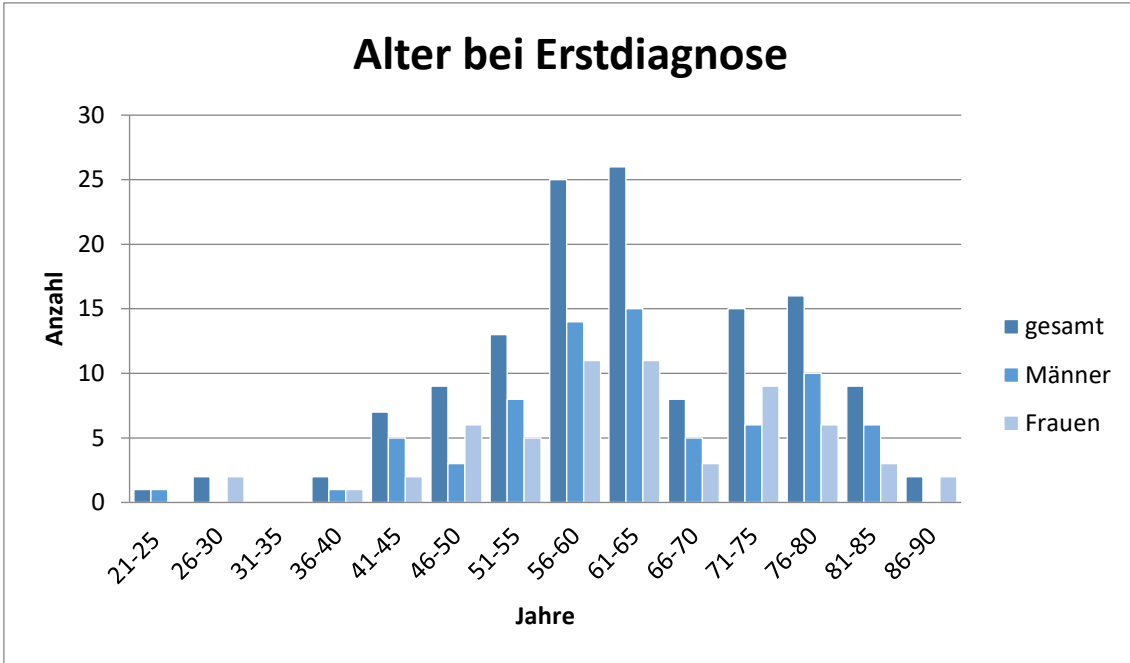


Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose

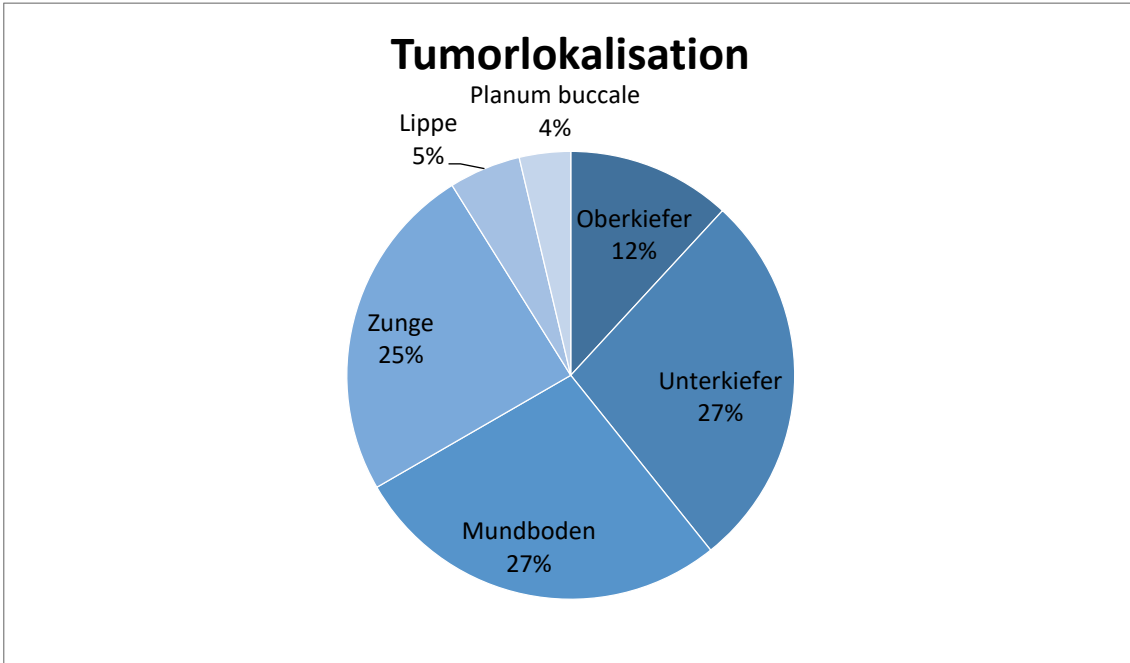


Abbildung 2: Tumorlokalisation

PET/CT-Untersuchung

Die PET/CT-Untersuchungen wurden durch die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Würzburg unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Für die Untersuchung wurde der Siemens Biograph

mCT 64 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) verwendet. Das Untersuchungsvolumen umfasste Schädel bis proximalen Oberschenkel. Die Arme wurden hierbei über den Kopf gelagert [57, 58].

Voraussetzung:

1. Vier- bis sechsstündige Nahrungskarenz, auch parenteral
2. Blutglukosespiegel <160 mg/dl, ggf. Senkung des Blutglukosespiegels durch Insulingabe
3. Mindestens 48-stündige Pause von Metformin
4. Aktueller Kreatininwert
5. Ggf. aktueller TSH-Spiegel bei vorbekannten Schilddrüsenerkrankungen

Untersuchungsablauf:

1. Intravenöse Applikation von 300 +/- 25 MBq [¹⁸F]FDG und 10 mg Furosemid
2. orale Gabe des jodhaltigen Kontrastmittels Peritrast (30 ml verdünnt in 1l Wasser) 15-30 Minuten post injectionem
3. Ruhephase
4. PET-Untersuchung (3-D-Modus, 200x200 Matrix, 2 Min./Bettposition, Dauer 16-22 Min.) und KM-verstärkte CT-Untersuchung (180 mA / Sek., 120 kV, 512 x 512 Matrix, Schichtdicke 3 mm, Rotationszeit 0,5 Sek., Pitch-Index 1,4, Dauer ca. 3 Min.)
5. Zusätzliche Untersuchung der Kopf-Hals-Region (PET: 1 Bettposition, 3 Min. Emissionszeit; CT: 180 mA / Sek., 120 kV, 512 x 512 Matrix, Schichtdicke 3 mm, Rotationszeit 1,0 Sek., Pitch Index 0,9)
6. Digitale Fusion der PET- und CT-Bilder (HD. PET, Siemens Esoft, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland)

Die Auswertung der Untersuchung erfolgte durch zwei Ärzte der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Würzburg mit langjähriger PET/CT-Erfahrung verblindet und unabhängig voneinander (syngo.via workstation; Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) [57]. Dabei wurde die erhöhte Traceranreicherung im Vergleich zur physiologischen Traceranreicherung und dem Blutpool-Uptake beurteilt und mit morphologischen Auffälligkeiten in der CT verglichen. Befundet wurden insbesondere die Kopf-

Hals-Region hinsichtlich der Ausdehnung und Infiltration des Primärtumors sowie dem Vorhandensein, der Anzahl und Lage zervikaler Lymphknotenmetastasen sowie, in der Ganzkörperuntersuchung, das Vorhandensein und die Lokalisation von Fernmetastasen sowie Zweitmalignomen. Bei abweichender Beurteilung durch die beiden Befunder erfolgte eine gemeinsame Beurteilung des SUVs im Primärtumor, dem auffälligsten zervikalen Lymphknoten und der auffälligsten Fernmetastase [57].

Die meisten Patienten erhielten darüber hinaus weitere bildgebende Diagnostik wie MRT, CT oder US. Deren Ergebnisse waren nicht Teil der vorliegenden Arbeit.

Tumorresektion und Lymphknotendisektion

Es erfolgte eine primäre operative Therapie mit Tumorresektion und stadiengerechter Lymphknotendisektion. Die Entnahme der Lymphknoten wurde gemäß der Einteilung nach Robbins in einzelnen Leveln durchgeführt [10]. Hinsichtlich des Ausmaßes wurde zwischen einer kompletten Neck dissection mit Ausräumung der Level I bis V und einer selektiven Neck dissection mit Ausräumung einzelner Level unterschieden. Da sich die getrennte Entnahme der Level Ia klinisch in der Regel schwierig gestaltet, wurde hierbei die gemeinsame Entnahme der linken und rechten Lymphknotenstation angenommen. Die Unterscheidung in radikale versus elektive Lymphknotendisektion wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Die Therapie erfolgte entsprechend der damals gültigen Leitlinie [13]. Daher erfolgte keine Veränderung des Therapieregimes durch die durchgeführte PET/CT.

Bei Patienten, bei denen sich Lymphknotenmetastasen fanden und lediglich eine Ausräumung der oberen Lymphknotenstationen erfolgt war, schloss sich eine Zweitoperation mit Entnahme der kaudalen Lymphknotenstationen an (kaudale Neck dissection).

Histopathologische Begutachtung

Die Operationsresektate wurden an das Pathologische Institut der Universität Würzburg übersandt. Hier erfolgte die histopathologische Begutachtung hinsichtlich Tumorgröße, Lymphknotenmetastasen, Lymphgefäß- und Veneninvasion, Perineuralscheideninfiltration, Resektionsstatus sowie Tumorgrading (TNM-Klassifikation, 7. Auflage, 2010) [56, 57]. (Tab. 4, 5)

Anhand des TNM-Stadiums wurde eine Einteilung nach UICC vorgenommen [22]. (Tab. 2)

Tabelle 4: TNM-Klassifikation, 7. Auflage (2010) [56]

Tumorgröße	
T0	Kein Primärtumor vorhanden
Tis	Carcinoma in situ
T1	< 2 cm
T2	2 cm bis 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Infiltration in Nachbarstrukturen Lippe: Kortikalis, N. alveolaris inferior, Mundboden, Haut Mundhöhle: Kortikalis, äußere Zungenmuskulatur, Kieferhöhle, Haut
T4b	Infiltration in Spatium masticatorium, Proc. pterygoideus, Schädelbasis; Ummauern der A. carotis interna
Lymphknotenstatus	
N0	Keine LK-Metastasen
N1	Solitäre LK-Metastase ipsilateral, bis 3 cm
N2a	Solitäre LK-Metastase ipsilateral, 3 cm bis 6 cm
N2b	Multiple LK-Metastasen ipsilateral bis 6 cm
N2c	Bi- oder kontralaterale LK-Metastasen bis 6 cm
N3	LK-Metastase(n) > 6 cm
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n)

Tabelle 5: weitere histopathologische Klassifikation des TNM-Stadiums, 7. Auflage (2010) [56]

Lymphgefäßinvasion	
L0	Keine Lymphgefäßinvasion
L1	Lymphgefäßinvasion
Veneninvasion	
V0	Keine Veneninvasion
V1	Veneninvasion mikroskopisch
V2	Veneninvasion makroskopisch
Perineuralscheideninfiltration	
Pn0	Keine Infiltration
Pn1	Infiltration
Resektionsstatus	
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
Differenzierungsgrad	
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Zweitmalignome und Fernmetastasen

Sofern sich in der PET/CT ein suspekter Befund im Sinne eines Zweitmalignoms oder Fernmetastase zeigte, erfolgte in der Regel eine weitere Abklärung durch fachärztliche Vorstellung innerhalb des Universitätsklinikums Würzburg und weiterführende diagnostische Maßnahmen wie zum Beispiel Bildgebung oder Probenbiopsie. In einigen Fällen wurde die weitere Abklärung im Anschluss an den stationären Aufenthalt in hausärztliche Hand gegeben. Durchführung und Ergebnis wurden in diesem Fall im Rahmen der Datenerhebung telefonisch erfragt.

Follow-up

Nach abgeschlossener Therapie erfolgte die ambulante Tumornachsorge im Rahmen einer Spezialsprechstunde. Diese umfasste immer die klinische Untersuchung hinsichtlich eines Lokalrezidivs, Zweitmalignoms oder zervikalen Lymphknotenmetastasen. In regelmäßigen Abständen wurden zudem MRT-, CT- und US-Untersuchungen veranlasst, die entweder durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg oder durch externe radiologische Kliniken und Praxen durchgeführt wurden. Im Falle des klinischen oder radiologischen Verdachts auf ein Lokalrezidiv und/oder Lymphknotenmetastasen schlossen sich weiterführende Staginguntersuchungen an.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms „IBM® SPSS® Statistics 25“.

Es wurde überprüft, ob die PET/CT (Prädiktor) histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen (Kriterium) im präoperativen Staging als suspekt erkannte (richtig positiv, RP) oder nicht (falsch negativ, FN). Des Weiteren, ob die PET/CT im Falle eines unauffälligen Befundes (cN0-Hals) richtiglag (richtig negativ, RN) oder Lymphknotenmetastasen nicht erkannt wurden (falsch negativ, FN). Die Auswertung erfolgte mittels Vierfeldertafel. (Tab. 6)

Anhand dieser wurden Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez), der positive und der negative prädiktive Wert (PPW, NPW), die Trefferquote (TQ), die Zufallstrefferquote (ZTQ) und der relative Anstieg der Trefferquote gegenüber der Zufallstrefferquote (RATZ) der PET/CT-Untersuchungen berechnet.

Die Sensitivität gibt dabei den Prozentsatz der Patienten mit Lymphknotenmetastasen an, die durch die PET/CT korrekt als betroffen erkannt wurden, die Spezifität den Prozentsatz der metastasenfren Patienten, die durch die PET/CT korrekt als metastasenfren erkannt wurden. Der positive prädiktive Wert zeigt die Wahrscheinlichkeit, dass, im Falle eines suspekten PET/CT-Befundes auch tatsächlich Lymphknotenmetastasen vorliegen (PPW), der negative prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem unauffälligen

PET/CT-Befund keine Lymphknotenmetastasen vorliegen (NPW). Die Trefferquote beschreibt den Anteil eines korrekten PET/CT-Befundes im gesamten Patientengut, die Zufallstrefferquote den Anteil der zufällig korrekten PET/CT-Befunde. Der RATZ-Index zeigt dabei den Anstieg der Trefferquote gegenüber der Zufallstrefferquote auf [59].

Des Weiteren erfolgte eine weitere Prüfung der PET/CT-Befunde im Zusammenhang mit dem Operationsausmaß. Für Patienten, bei denen die Level I-V (Neck dissection) entfernt wurden, wurde überprüft, ob die PET/CT, die einen unauffälligen Befund zeigten, mit ihrer Einschätzung richtiglag (richtig negativ, RN) oder ob Lymphknotenmetastasen vorlagen (falsch negativ, FN) (Trefferquote).

Für Patienten, bei denen eine Zweitoperation im Sinne einer kaudalen Neck dissection erfolgte, erfolgte eine Re-Evaluation des präoperativen PET/CTs hinsichtlich suspekter Lymphknoten (Trefferquote).

Des Weiteren wurde überprüft, ob der Verdacht auf ein simultanes Zweit-Malignom oder Fernmetastasen in der PET/CT bestätigt werden konnte (Trefferquote).

Tabelle 6: Vierfeldertafel für PET/CT- und histopathologischen Befund

PET/CT-Befund (Prädiktor)	Histopathologischer Befund (Kriterium)	
	LK-Metastasen	Keine LK-Metastasen
Auffällig	Richtig positiv	Falsch positiv
Unauffällig	Falsch negativ	Richtig negativ
Summe	Alle positiv	Alle negativ

Ergebnisse

Suspekte Lymphknoten in der PET/CT

Bei 45/135 (33,3 %) PET/CT-Untersuchungen wurden auffällige Lymphknoten beschrieben, 40/135 (29,6 %) unilateral und 5/135 (3,7 %) bilateral. 39/135-mal (28,9%) lag der Primarius einseitig (16/39-mal linksseitig, 23/39-mal rechtsseitig), 6/135-mal (4,4%) mittig oder beidseitig. Sofern der Primarius einseitig war, befanden sich die suspekten Lymphknoten in 36/135 (26,6 %) Fällen einseitig (35/36-mal ipsilateral, 1/36-mal kontralateral) und in 3/135 Fällen (2,2 %) beidseitig.

Insgesamt wurden 104 Lymphknoten als suspekt gewertet. Die meisten suspekten Lymphknoten fanden sich in Level Ib (43/104 (41,3 %), davon 18/104 (17,3 %) links und 25/104 (24,0 %) rechts sowie in Level IIa (37/104 (35,5 %), davon 18/104 (17,3 %) links und 19/104 (18,2 %) rechts. Die übrigen suspekten Lymphknoten fanden sich in den Leveln Ia (2/104 (1,9%)), IIb (12/104 (11,5 %)), III (8/104 (7,6 %)) und IV (2/104 (1,9%)) , während im Level Va und Vb beidseits keine suspekten Lymphknoten beschrieben wurden.

Zweitmalignome und Fernmetastasen in der PET/CT

Bei 9/135 (6,7 %) Patienten zeigten sich in der PET/CT abklärungsbedürftige Befunde im Sinne eines Zweitmalignoms oder Fernmetastasen; bei 1/135 Patienten (0,7 %) wurde darüber hinaus der Verdacht auf ein Drittmalignom gestellt. Somit ergaben sich 10/135 (7,4 %) abklärungsbedürftige Befunde.

Betroffen waren der obere Aerodigestivtrakt, der Gastrointestinaltrakt, der Urogenitaltrakt und die Lunge (jeweils zweimal) sowie Schilddrüse und Uterus (jeweils einmal).

Bei 8/135 (5,9 %) Patienten erfolgten weitere Untersuchungen zur Abklärung, bei 2/135 (1,5 %) Patienten fehlten diese. 7/135-mal (5,2 %) wurde eine Probebiopsie durchgeführt, dabei konnte 5/135-mal (3,7%) der Verdacht auf ein Zweitmalignom histopathologisch bestätigt werden. In einem Fall erfolgte bei Verdacht auf eine pulmonale Fernmetastase eine Verlaufskontrolle mittels Low-Dose-CT. Hier zeigte sich ein stabiler Befund, sodass von weiteren Interventionen abgesehen wurde.

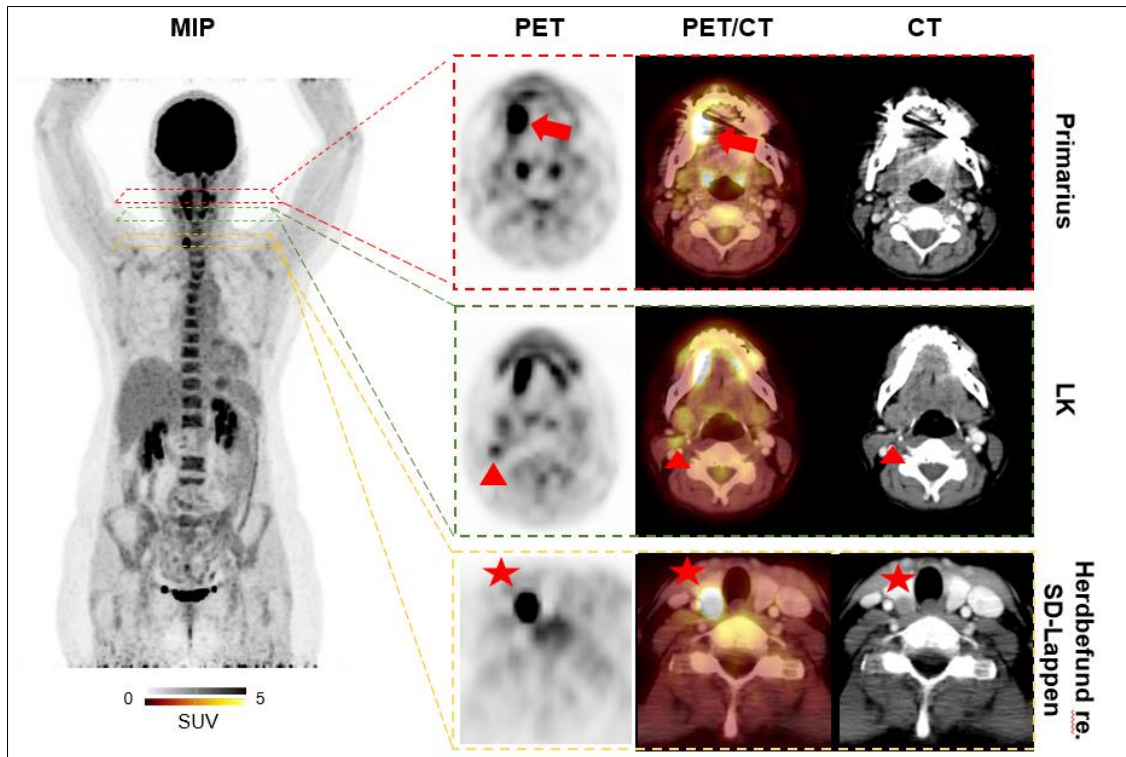


Abbildung 3: PET/CT-Untersuchung bei einer 53-jährigen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom am rechten Zungenrand. Dargestellt ist eine Maximumsintensitätsprojektion (MIP) sowie transaxiale Schichten des PET, PET/CTs und des CTs. Der Primarius (Pfeil) ist durch eine Traceranreicherung in PET und PET/CT, aufgrund von Artefakten jedoch nicht im CT sichtbar (obere Reihe). Darüber hinaus fällt eine Traceranreicherung in PET und PET/CT in Level IIa rechts (Dreieck) wobei sich der korrespondierende Lymphknoten (LK) im CT weitgehend unauffällig darstellt (Dreieck, mittlere Reihe). Hier liegt der Verdacht eine LK-Metastase vor. Des Weiteren stellt sich ein stoffwechselaktiver Herdbefund im rechten (re.) Schilddrüsen (SD)-Lappen in PET und PET/CT sowie eine nicht KM-aufnehmende, hypodense Struktur in der CT dar (Stern, untere Reihe). Hier wurde der Verdacht auf ein Zweit-Carcinom der Schilddrüse geäußert. Alle Befunde wurden histopathologisch bestätigt.

Tumorresektion und Lymphknotendisektion

Durchschnittlich 13,7 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 49 Tage) nach Durchführung der PET/CT-Untersuchung folgte die operative Therapie. Bei allen 135 Patienten (100 %) erfolgte eine Tumorresektion mit Lymphknotendisektion unterschiedlichen Ausmaßes. Bei 54/135 (40,0 %) Patienten wurde neben einer Weichgewebsresektion auch eine knöcherne Resektion durchgeführt.

Bei 44/135 (32,6 %) Patienten wurde lediglich eine einseitige Lymphknoten-ausräumung durchgeführt (25/135 (18,5 %) linksseitig, 19/135 (14,0 %) rechtsseitig). Bei 91/135 (67,4 %) Patienten wurden beide Halsseiten ausgeräumt. (Abb. 5)

Bei 58/135 (43,1 %) Patienten erfolgte eine komplette Neck dissection mit Ausräumung der Level I bis V, davon bei fünf Patienten bilateral. Ansonsten erfolgte eine selektive Neck dissection mit Entnahme einzelner Lymphknotenstationen. (Abb. 6)

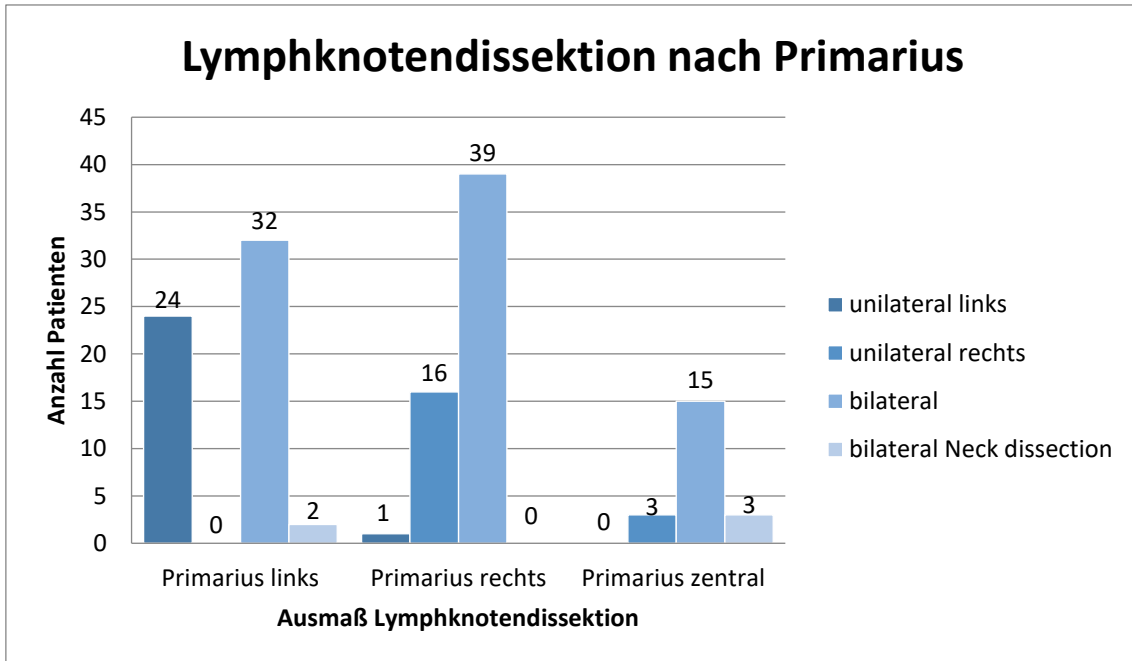


Abbildung 4: LK-Ausräumung nach Seite in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius

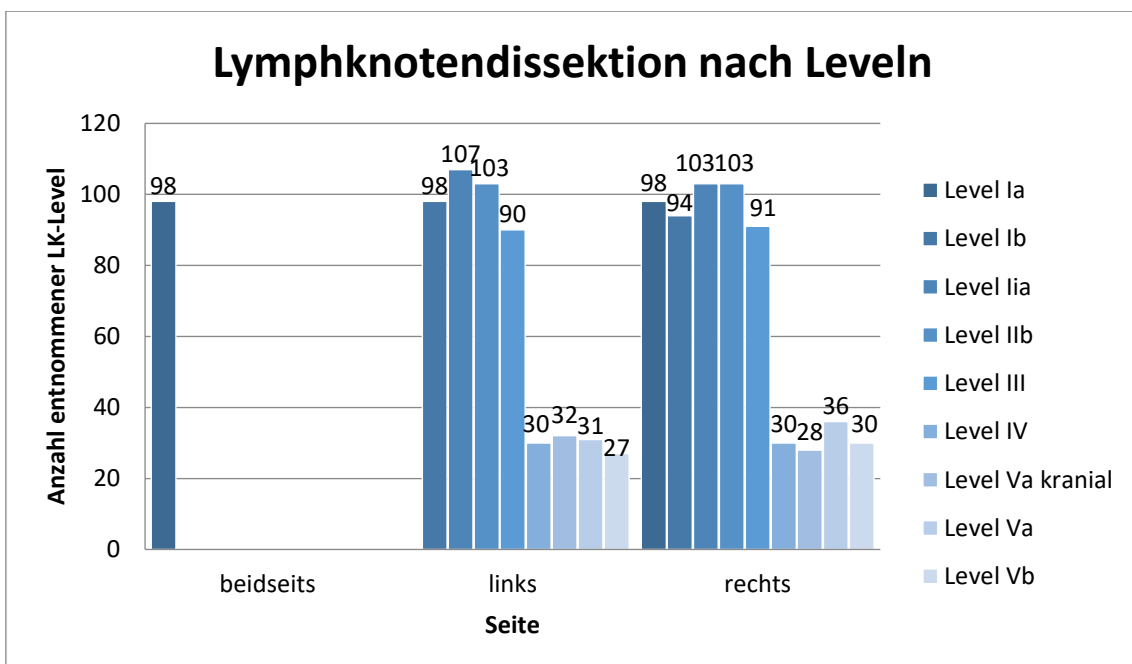


Abbildung 5: Anzahl der entnommenen LK-Level

Histopathologische Begutachtung

Das Ergebnis der histopathologischen Begutachtung lag etwa sieben Tagen nach der Operation vor (Minimum 1, Maximum 19). Die Aufbereitung und Befundung der knöchernen Resektate nahm ungefähr sieben weitere Tage in Anspruch (Minimum 2, Maximum 19).

Bei 52/135 (38,5 %) Patienten lag ein frühes Tumorstadium (UICC I) vor, bei 27/135 (20,0 %) Patienten ein intermediäres Tumorstadium (UICC II) und bei 56/135 (41,5 %) Patienten ein fortgeschrittenes Tumorstadium (UICC III und IV) vor.

59/135 (43,7 %) Tumore wurden als pT1-Tumor klassifiziert, 41/135 (30,4 %) als pT2-Tumor, 4/135 (3,0 %) als pT3-Tumore. Weiterhin gab es 31/135 (23,0 %) pT4a-Tumore, jedoch im untersuchten Kollektiv keine pT4b-Tumore. (Abb.7, Tab. 7)

Bei 100/135 (74,1 %) Patienten fanden sich keine Lymphknotenmetastasen (pN0). Bei 35/135 (25,9 %) Patienten lag ein positives Nodalstadium (pN+) vor, davon 17/135-mal (12,6 %) pN1, 1/135-mal (0,7 %) pN2a, 13/135-mal (9,6 %) pN2b und 4/135-mal (3,0%) pN2c. (Abb. 8, Tab. 7)

Es wurden insgesamt 5515 Lymphknoten entfernt und histopathologisch aufgearbeitet. In 81/5515 (1,5 %) Lymphknoten konnten Metastasen des Primärtumors nachgewiesen werden (Minimum 1, Maximum 8). Die meisten Lymphknotenmetastasen fanden sich in den Leveln Ib und Level IIb. (Tab. 8)

Bei 28/135 (20,7 %) Patienten fanden sich ipsilateral Lymphknotenmetastasen, bei 4/135 (3,0 %) Patienten kontralateral. Bei 4/135 (3,0 %) Patienten fanden sich beidseits Metastasen.

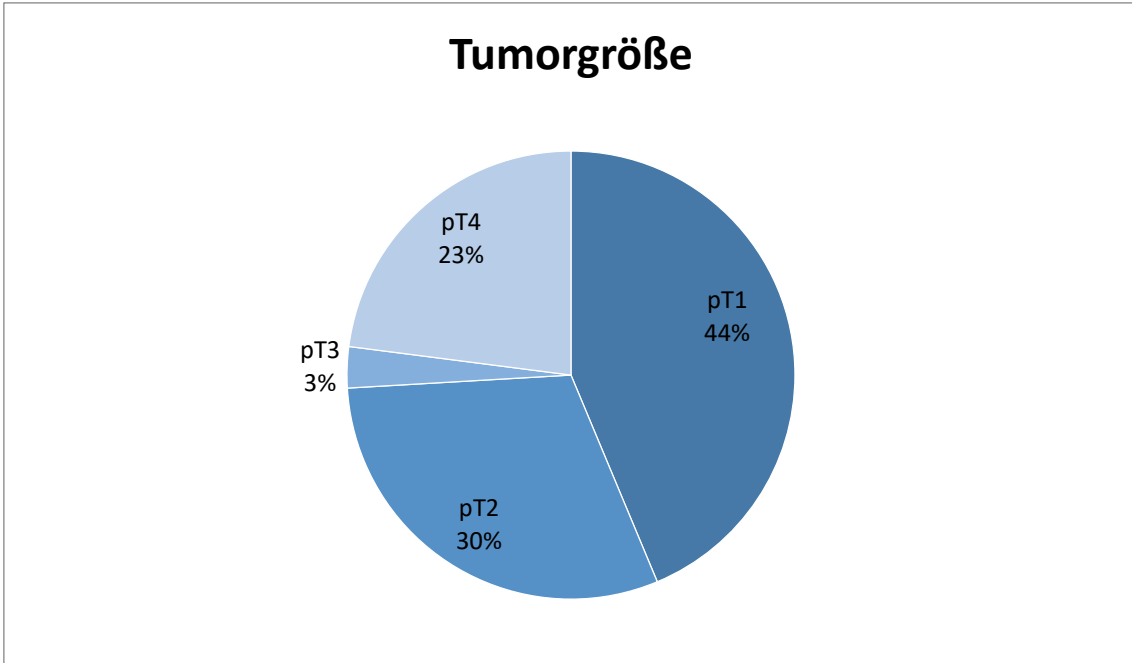


Abbildung 6: Histopathologisches Tumorstadium (pT-Stadium) für n=135 (pT1: n=59, pT2: n=41, pT3: n=4, pT4a: n=31, pT4b: n=0)

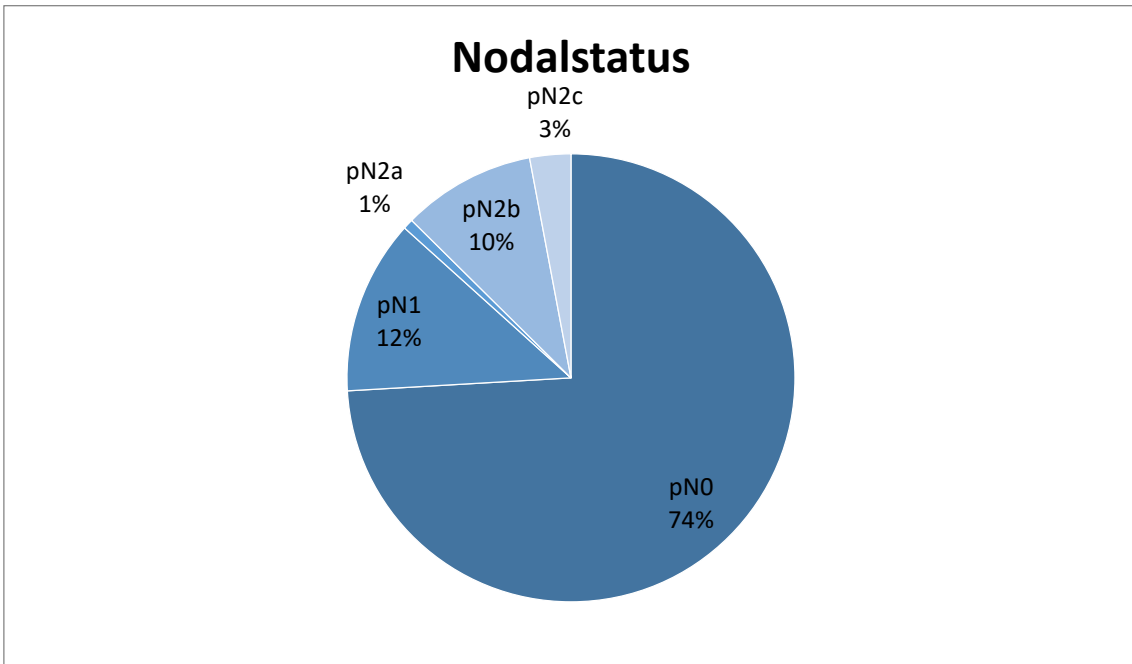


Abbildung 7: Histopathologisches Nodalstadium (pN-Stadium) für n=135 (pN0: n=100, pN1: n=17, pN2a: n=1, pN2b: n=13, pN2c: n=4)

Tabelle 7: pTNM-Stadium

	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c
pT1 (n=59)	53 (89,8 %)	2 (3,4 %)	0 (0 %)	3 (5,1 %)	1 (1,7 %)
pT2 (n=41)	26 (63,4 %)	7 (17,1 %)	1 (2,4 %)	6 (14,6 %)	1 (2,4 %)
pT3 (n=4)	2 (50 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
pT4a (n=31)	19 (61,3 %)	6 (19,4 %)	0 (0 %)	4 (12,9 %)	2 (6,5 %)
pT4b (n=0)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

pT=histopathologisches Tumorstadium, pN=histopathologisches Nodalstadium

Tabelle 8: Anzahl an LK-Metastasen in einzelnen Leveln

	L.Ia	L.Ib	L.IIa	L.IIb	L.III	L.IV	L.Va	L.Vb
Links	3	15	8	11	6	1	0	0
Rechts		16	5	16	0	0	0	0

L=Level (nach Robbins)

Adjuvante Therapie

Bei 57/135 (42,2 %) Patienten schloss sich eine adjuvante Therapie an. Bei 19/135 (14,1 %) Patienten wurde eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt. Bei 38/135 (28,1 %) Patienten erfolgte eine simultane Radio-Chemo-Therapie, davon bei 29/135 (21,5 %) Patienten mit Cisplatin 20 mg/m² KOF in der 1. und 5. Bestrahlungswoche. 8/135 (5,9 %) Patienten erhielten eine andere oder modifizierte Chemotherapie, bei 1/135 (0,7 %) Patienten musste die Therapie abgebrochen werden. 60/135 (44,4 %) Patienten erhielten keine adjuvante Therapie. Bei 18/135 (13,3 %) Patienten erfolgte die Therapie alio loco. Der genaue Therapieverlauf war hier nicht lückenlos nachvollziehbar.

Follow-Up

106/135 (78,5 %) Patienten stellten sich im Rahmen der Tumornachsorge erneut in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie vor. Der längste Zeitraum seit Erstdiagnose lag bei 42 Monaten, der kürzeste bei drei Monaten (Mittelwert 17,8 Monate).

Die aktuellste Bildgebung innerhalb dieses Kollektivs war bei 63/106 (59,4 %) Patienten eine Ultraschalluntersuchung der Halslymphknoten, bei 27/106 (25,5 %) Patienten eine MRT, bei 12/106 (11,3 %) Patienten eine CT und bei 4/136 (3,8 %) Patienten eine PET/CT. 94/106 (88,7 %) Untersuchungen waren unauffällig, 12/106 (11,3 %) Untersuchungen zeigten suspekta Befunde. In 10/106 Fällen (9,4 %) wurde der Verdacht eines Lokalrezidivs geäußert, davon dreimal mit Metastasierung in lokale Lymphknoten und einmal mit Fernmetastasierung. In 1/106 (0,9 %) Fall lag der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen vor, in 1/106 (0,9 %) Fall auf ein Zweitmalignom. In 10/12 (83,3%) Fällen konnte der Verdacht schließlich bestätigt werden, in 2/12 (16,7 %) Fällen fehlte eine weitere Abklärung.

Statistische Auswertung und Hypothesenprüfung

Hypothese 1a: Die PET/CT erkennt histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius (Sensitivität).

Bei insgesamt 45 (33,3 %) der 135 PET/CT-Untersuchungen wurden auffällige Lymphknoten (alle positiv) beschrieben. Bei 29/135 (21,5 %) Patienten zeigten sich auch in der histopathologischen Begutachtung Lymphknotenmetastasen (richtig positiv), bei 16/135 (11,9 %) bestätigte sich der Verdacht nicht (falsch positiv). 6/135-mal (4,4 %) wurden Lymphknotenmetastasen durch die PET/CT nicht erkannt (falsch negativ). 84/135-mal (62,2 %) wurden die Patienten korrekt als metastasenfrem eingestuft (richtig negativ). (Tab. 9)

Somit ergab sich für die PET/CT eine Sensitivität von 82,9 % und ein positiver prädiktiver Wert von 64,4 % für den Nachweis zervikaler Lymphknotenmetastasen. Die Trefferquote lag bei 83,7 %, die Zufallstrefferquote bei 58,0 %. Der RAZ-Index ergab 74,3 %. (Tab. 10)

Für die unterschiedlichen Lokalisationen in der Mundhöhle ergaben sich zum Teil Werte von 100 % für den korrekten Nachweis bzw. den Ausschluss einer lymphogenen Metastasierung. (Tab. 20)

Tabelle 9: Auswertung des PET/CT-Befundes unabhängig von der Lokalisation des Primarius

	RP	FP	FN	RN
n= 135	29 (21,5 %)	16 (11,9 %)	6 (4,4 %)	84 (62,2 %)

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 10: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes unabhängig von der Lokalisation des Primarius

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
n=135	82,9 %	84,0 %	64,4 %	93,3 %	83,7 %	58,0 %	74,3 %

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Hypothese 1b: Die PET/CT erkennt histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius in den einzelnen Leveln (Sensitivität).

Insgesamt wurden 1128 Lymphknoten-Level entfernt und histopathologisch aufgearbeitet.

In insgesamt 79/1128 (7,0 %) Leveln wurden auffällige Lymphknoten beschrieben (alle positiv). In 27/1128 (2,4 %) Fällen stimmte die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen der PET/CT mit der histopathologischen Begutachtung überein (richtig positiv). In 52/1128 (4,6 %) Leveln wurde der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen geäußert, der jedoch nicht histopathologisch bestätigt werden konnte (falsch positiv). In 22/1128 (2 %) Leveln fanden sich Lymphknotenmetastasen, die nicht durch die PET/CT erkannt worden waren (falsch negativ). 1027/1128 (91 %) Level wurden korrekt als metastasenfrei eingestuft (richtig negativ). In den Leveln Ib und IIa zeigten sich die meisten falsch positiven Befunde. (Tab. 11, Tab. 12)

Die Sensitivität lag somit bei 55,1 %, der positive prädiktive Wert bei 34,2 %. Die PET/CT erreichte eine Trefferquote von 93,4 % bei einer Zufallstrefferquote von 89,3 %. Der RATZ-Index lag bei 51,7 %. (Tab. 13)

Für die einzelnen Level lag die Sensitivität zwischen 28,6 % und 75 %, der PPW zwischen 18,8 % und 100 %. Die Trefferquote betrug zwischen 84 % und 100 %

bei einer Zufallstrefferquote zwischen 72,2 % und 100 %. Der RAZ-Index war zwischen 28,5 % und 100 %. (Tab. 14)

Sofern in der PET/CT Lymphknotenmetastasen korrekt in den einzelnen Leveln lokalisiert wurden, wurde in 19/27 (70,4 %) Fällen die korrekte Anzahl beschrieben. In 8/27 (29,6 %) Fällen zeigte sich keine Übereinstimmung. Somit ergibt sich eine Trefferquote von 70,4 %. (Tab. 15)

Tabelle 11: Auswertung des PET/CT-Befundes für die Level (kumulativ)

	RP	FP	FN	RN
n=1128	27 (2,4 %)	52 (4,6 %)	22 (2 %)	1027 (91 %)

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 12: Auswertung des PET/CT-Befundes für die einzelnen Level

	RP	FP	FN	RN
Beidseits				
L.Ia	2	0	1	96
Links				
L.Ib	4	5	2	88
L.IIa	4	11	3	89
L.IIb	2	1	3	97
L.III	2	1	2	85
L.IV	0	0	1	29
L.Va	0	0	0	63
L.Vb	0	0	0	27
Rechts				
L.Ib	8	11	4	71
L.IIa	3	13	1	86
L.IIb	2	4	5	92
L.III	0	4	0	87
L.IV	0	2	0	27
L.Va	0	0	0	61
L.Vb	0	0	0	29

L= Level nach Robbins, RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 13: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für die Level (kumulativ)

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
n=1128	55,1 %	95,2 %	34,2 %	97,9 %	93,4 %	89,3 %	51,7 %

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Tabelle 14: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für die einzelnen Level

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
Beidseits							
L.Ia	66,7 %	100 %	100 %	99 %	99 %	95,1 %	100 %
Links							
L.Ib	66,7 %	94,6 %	44,4 %	97,8 %	92,9 %	86 %	63,3 %
L.IIa	57,1 %	89 %	26,7 %	96,7 %	86,9 %	81,3 %	50,2 %
L.IIb	40 %	99 %	66,7 %	97 %	96,1 %	92,5 %	65 %
L.III	50 %	98,8 %	66,7 %	97,7 %	96,7 %	92,5 %	65,1 %
L.IV	0 %	100 %	-	96,7 %	96,7 %	96,7 %	-
L.Va	-	100 %	-	100 %	100 %	100 %	-
L.Vb	-	100 %	-	100 %	100 %	100 %	-
Rechts							
L.Ib	66,7 %	86,6 %	42,1 %	94,7 %	84 %	72,2 %	58,2 %
L.IIa	75 %	86,9 %	18,8 %	98,9 %	86,4 %	81,8 %	70,4 %
L.IIb	28,6 %	95,8 %	33,3 %	94,8 %	91,3 %	88,2 %	28,5 %
L.III	-	95,6 %	0 %	100 %	95,6 %	95,6 %	-
L.IV	-	93,1 %	0 %	100 %	93,1 %	93,1 %	-
L.Va	-	100 %	-	100 %	100 %	100 %	-
L.Vb	-	100 %	-	100 %	100 %	100 %	-

L=Level nach Robbins, Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Tabelle 15: Übereinstimmung der Anzahl der LK-Metastasen in der PET/CT und in der histopathologischen Untersuchung

	Übereinstimmung	Fehler
Beidseits		
L.Ia	2	0
Links		
L.Ib	3	1
L.IIa	4	0
L.IIb	1	1
L.III	1	1
L.IV	0	0
L.Va	0	0
L.Vb	0	0
Rechts		
L.Ib	5	3
L.IIa	3	0
L.IIb	0	2
L.III	0	0
L.IV	0	0
L.Va	0	0
L.Vb	0	0

L= Level nach Robbins

Hypothese 1c: Die PET/CT erkennt histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen bei unilateraler Lage des Primarius (recht, links) ipsi- und kontralateral (Sensitivität).

Bei 114/135 Patienten (84,4 %) war der Primarius auf eine Seite beschränkt, davon 58/114 (50,8 %) links- und 56/114 (49,1 %) rechtsseitig. In 39/114 (34,2 %) PET/CT-Untersuchungen wurden auffällige Lymphknoten beschrieben, 3/114-mal (2,6 %) beidseits.

29/114-mal (25,4 %) lag die PET/CT richtig (richtig positiv). 15/114-mal (13,2 %) konnte der Verdacht nicht histopathologisch bestätigt werden (falsch positiv).

5/114mal (4,4 %) wurden Lymphknotenmetastasen durch die PET/CT nicht erkannt (falsch negativ). 70/114-mal (61,4 %) schloss die PET/CT korrekt Lymphknotenmetastasen aus (richtig negativ). (Tab. 16)

Bei unilateraler Lage des Primarius zeigte die PET/CT eine Sensitivität von 85,3 % hinsichtlich eines cN+-Halses (ipsi- und kontralateral). Der PPW lag bei 65,9 %. Die Trefferquote betrug 83,2 %. (Tab.17)

Bei 113/135 (83,7 %) Patienten wurden ipsilateral Lymphknoten entfernt. Lymphknotenmetastasen wurden 23/113-mal (20,4 %) korrekt in der PET/CT erkannt (richtig positiv), 5/113-mal (4,4 %) nicht als suspekt gewertet (falsch negativ). In 15/113 (13,3 %) Fällen kam die PET/CT zu einem falsch positiven Ergebnis, in 70/113 (61,9 %) zu einem richtig negativen Ergebnis. (Tab. 18)

Bei 77/135 (57%) Patienten wurden kontralateral Lymphknoten entfernt. Lymphknotenmetastasen wurden hier 3/77-mal (3,9 %) korrekt als suspekt gewertet, 2/77-mal (2,6 %) wurden sie nicht durch die PET/CT erkannt (falsch negativ). 1/77-mal (1,3 %) zeigte sich ein falsch positives, 71/77-mal (92,2 %) ein richtig negatives Ergebnis. (Tab. 18)

Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen wurden mit einer Sensitivität von 82,1 % erkannt, kontralaterale mit einer Sensitivität von 60 %. Der positive prädiktive Wert betrug 60,5 % für ipsilaterale und 75 % für kontralaterale Lymphknotenmetastasen. Die Trefferquote lag bei 82,3 %. (Tab. 19)

Für die unterschiedlichen Lokalisationen in der Mundhöhle ergaben sich z.T. Werte von 100 % für den korrekten Nachweis bzw. den Ausschluss einer lymphogenen Metastasierung. Für Zungenkarzinome konnten kontralaterale Lymphknotenmetastasen mit einer Spezifität von 100 % ausgeschlossen werden. Der NPW lag ebenfalls bei 100 %. (Tab. 20)

Tabelle 16: Auswertung der PET/CT bei unilateraler Lage des Primarius

	RP	FP	FN	RN
n=114	29 (25,4 %)	15 (13,2 %)	5 (4,4 %)	70 (61,4 %)

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 17: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes bei unilateraler Lage des Primarius

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
n=114	85,3 %	82,4 %	65,9 %	93,3 %	83,2 %	55,6 %	76,7 %

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Tabelle 18: Auswertung der PET/CT bei unilateraler Lage des Primarius

	RP	FP	FN	RF
Ipsilateral (n=113)	23 (20,4 %)	15 (13,3 %)	5 (4,4 %)	70 (61,9 %)
Kontralateral (n=77)	3 (3,9 %)	1 (1,3 %)	2 (2,6 %)	71 (92,2 %)

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 19: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes bei unilateraler Lage des Primarius

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
Ipsilateral (n=113)	82,1 %	82,4 %	60,5 %	93,3 %	82,3 %	58,3 %	73,1 %
Kontralateral (n=77)	60,0 %	98,6 %	75,0 %	97,3 %	96,1 %	89 %	73,3 %

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Tabelle 20: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für verschiedene Lokalisationen (unilaterale Lage)

	Sens	Spez	PPV	NPV
OK mehrere Lokalisationen				
Ipsilateral	100 %	62,5 %	50 %	100 %
Kontralateral	-	100 %	-	100 %
OK Alveolarkamm/Vestibulum				
Ipsilateral	100 %	100 %	100 %	100 %
Kontralateral	-	100 %	-	50 %
Planum buccale				
Ipsilateral	100 %	100 %	33,3 %	100 %
Kontralateral	-	100 %	-	100 %
UK mehrere Lokalisationen				
Ipsilateral	100 %	100 %	100 %	100 %
Kontralateral	-	100 %	-	100 %
UK Alveolarkamm/Vestibulum				
Ipsilateral	80 %	86,3 %	57,1%	95 %
Kontralateral	100 %	93,8 %	50 %	100 %
Mundboden/Zunge mehrere Lokalisationen				
Ipsilateral	100 %	88,9 %	75 %	100 %
Kontralateral	50 %	100 %	100 %	88,9 %
Mundboden anterior				
Ipsilateral	-	87,5 %	-	100 %
Kontralateral	-	100 %	-	100 %
Mundboden lateral				
Ipsilateral	-	75 %	-	100 %
Kontralateral	-	100 %	-	100 %
Zunge				
Ipsilateral	63,6 %	81,0 %	63,6 %	80,9 %
Kontralateral	-	100 %	-	100 %
Unterlippe				
Ipsilateral	-	100 %	-	100 %

Kontralateral | 100 % | 100 % | 100 % | 100 %

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, OK=Oberkiefer, UK=Unterkiefer

Hypothese 2a: Die PET/CT kann Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius ausschließen (Spezifität).

In 90 (66,6 %) der 135 PET/CT-Untersuchungen wurden keine suspekten Lymphknoten beschrieben. 84/135-mal (62,2 %) lag die PET/CT mit ihrer Einschätzung richtig (richtig negativ). 6/135-mal (4,4 %) wurden Lymphknotenmetastasen durch die PET/CT nicht erkannt (falsch negativ). (Tab. 9)

Somit ergab sich eine Spezifität von 84 % und ein negativer prädiktiver Wert von 93,3 %. (Tab. 10)

Bei 61/63 (96,8 %) Patienten, die im Primärstaging keine suspekten Lymphknoten in der PET/CT zeigten und im Rahmen des Follow-up eine Bildgebung erhielten, konnten auch im Follow-up keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Bei 2/63 (3,2 %) Patienten, deren PET/CT ebenfalls als unauffällig bewertet worden war, fanden sich im Follow-up Lymphknotenmetastasen.

Hypothese 2b: Die PET/CT kann Lymphknoten-Metastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius in einzelnen zervikalen Leveln ausschließen (Spezifität).

Insgesamt wurden 1128 Lymphknoten-Level entfernt und histopathologisch aufgearbeitet. In 1049/1128 (93 %) Leveln fand die PET/CT keine suspekten Lymphknoten. Dies wurde bei 1027/1128 (91 %) histopathologisch bestätigt (richtig negativ). In 22/1128 (2 %) Leveln hingegen wurden histopathologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (falsch negativ). 52/1128-mal (4,6 %) lag ein falsch positives Ergebnis vor. (Tab. 11)

Somit ergab sich eine Spezifität von 95,2 % und ein negativer prädiktiver Wert von 97,9 %. (Tab. 13)

Erwähnenswert ist, dass Lymphknotenmetastasen in den Leveln 5a und 5b bds. zu 100 % ausgeschlossen werden konnten.

Hypothese 2c: Die PET/CT kann Lymphknoten-Metastasen bei unilateraler Lage des Primarius (rechts, links) ipsi- und kontralateral ausschließen (Spezifität).

Bei 114/135 Patienten (84,4 %) war der Primarius auf eine Seite beschränkt, davon 58/114 (50,9 %) links- und 56/114 (49,1 %) rechtsseitig.

Bei 75/114 (65,8 %) dieser Patienten fanden sich in der PET/CT keine suspekten Lymphknoten (ipsi- und kontralateral). 70/114-mal (61,4 %) lag die PET/CT richtig (richtig negativ). 5/114mal (4,4 %) wurden Lymphknotenmetastasen durch die PET/CT nicht erkannt (falsch negativ). 15/114-mal (13,2 %) konnte der Metastasenverdacht in der PET/CT nicht histopathologisch bestätigt werden (falsch positiv). (Tab. 16)

Bei unilateraler Lage des Primarius konnte die PET/CT mit einer Spezifität von 82,4 % zervikale Lymphknotenmetastasen (ipsi- und kontralateral) ausschließen. Der negative prädiktive Wert lag bei 93,3 %. (Tab. 17)

113/135 (83,7 %) Patienten erhielten eine Ausräumung der ipsilateralen Lymphknoten. 70/113 (61,9 %) Patienten wurden ipsilateral in der PET/CT korrekt als metastasenfrie beschreiben (richtig positiv). 5/113mal (4,4 %) wurden Lymphknotenmetastasen hingegen nicht als suspekt gewertet (falsch negativ). In 15/113 (13,3 %) Fällen kam die PET/CT zu einem falsch positiven Ergebnis. (Tab. 18)

Bei 77/135 (57 %) Patienten wurden zudem die kontralateralen Lymphknoten ausgeräumt. 71/77-mal (92,2 %) schloss die PET/CT kontralaterale Lymphknotenmetastasen korrekt aus (richtig negativ), 2/77-mal (2,6 %) wurden sie nicht durch die PET/CT erkannt (falsch negativ). 1/77-mal (1,3 %) zeigte sich ein falsch positives Ergebnis.

Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen konnten mit einer Spezifität von 82,4 % ausgeschlossen werden, kontralaterale mit einer Spezifität von 98,6 %. Der negative prädiktive Wert für ipsilaterale Lymphknotenmetastasen betrug 93,3 %, für kontralaterale 97,3 %

Erwähnenswert ist, dass kontralaterale Metastasen bei unilateralen Zungenkarzinomen zu 100 % ausgeschlossen werden konnten.

Hypothese 3: Die PET/CT erkennt histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius (richtig positiv) und kann dadurch zusätzliche Operationen (kaudale Neck dissection) ausschließen (Trefferquote).

Bei 4/135 (3 %) Patienten erfolgte nach Vorliegen des histopathologischen Befundes (pN+) eine zweite Operation mit Vervollständigung der Lymphknotenausräumung (kaudale Neck dissection), 2/4-mal (50%) ipsilateral, 2/4-mal (50 %) Patienten kontralateral. Die PET/CT zeigte bei allen 4/4 (100%) Patienten zwar suspekten Lymphknoten, aber nur in 1/4 Fall auf der korrekten Seite (richtig positiv). Somit ergibt sich eine Trefferquote von 25 %. (Tab. 21)
 Weitere Lymphknotenmetastasen fanden sich in den kaudalen Leveln jedoch nicht.

Tabelle 21: Auswertung des PET/CT-Befundes für Patienten mit Zweitoperation

	RP	FP	FN	RN
n=4	1	-	3	-

RP=richtig positiv, FP=falsch positiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Hypothese 4: Die PET/CT kann Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Lokalisation des Primarius ausschließen. Zeigen sich in der PET/CT keine suspekten Lymphknoten, kann daher auf eine kaudale Neck dissection verzichtet werden.

Insgesamt wurde 57/135-mal (42,2 %) eine Neck dissection mit Ausräumung der Level I-V durchgeführt, 27/57-mal (47,4 %) auf der linken Seite, 30/57-mal (52,6 %) auf der rechten Seite. 19/57 (33,3 %) PET/CT-Befunde (links oder rechts) zeigten präoperativ keine suspekten Lymphknoten. 16/57-mal (28,1 %) lag die PET/CT mit ihrer Einschätzung richtig, es wurden keine Lymphknotenmetastasen gefunden (richtig negativ). (Tab. 22)

Somit ergab sich eine Trefferquote von 84,2 %, der NPW war 84,2 %. In drei (5,2 %) Fällen fanden sich entgegen des PET/CT-Befundes Lymphknotenmetastasen (falsch negativ). (Tab. 23)

Tabelle 22: Auswertung des PET/CT-Befundes für Patienten mit Neck dissection

	RP	FP	FN	RN
n=19	-	-	3	16

RP=richtig positiv, FP=falschpositiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 23: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für Patienten mit Neck dissection

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
	0 %	100 %	-	84,2 %	84,2 %	84,2 %	-

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Hypothese 5: Die PET/CT kann simultane Zweitmalignome oder Fernmetastasen nachweisen.

Bei 9/135 (6,7 %) Patienten wurde der Verdacht eines Zweitmalignoms oder einer Fernmetastase geäußert, bei 1/135 (0,7 %) Patienten an zwei Lokalisationen. Somit ergaben sich zehn abklärungsbedürftige Befunde. Der Verdacht konnte in 5/10 (50 %) Fällen histopathologisch bestätigt werden, in 3/10 (30 %) Fällen wurde ein Zweitmalignom ausgeschlossen. (Tab. 24)

Somit ergibt sich ein positiver prädiktiver Wert bzw. eine Trefferquote von 62,5 %. (Tab. 25)

2/10-mal (20 %) erfolgte keine Abklärung.

Im Follow-Up zeigte sich bei 1/135 (0,7 %) Patienten ein Zweitmalignom. Die PET/CT-Untersuchung war in diesem Fall unauffällig.

Tabelle 24: Auswertung des PET/CT-Befundes nach Zweitmalignomen und Fernmetastasen

	RP	FP	FN	RN	Fehlend
n=10	5	3	-	-	2

RP=richtig positiv, FP=falschpositiv, FN=falsch negativ, RN=richtig negativ

Tabelle 25: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes nach Zweitmalignomen und Fernmetastasen

	Sens	Spez	PPW	NPW	TQ	ZTQ	RATZ
	100 %	0 %	62,5 %	-	62,5 %	62,5 %	-

Sens=Sensitivität, Spez=Spezifität, PPW=positiver prädiktiver Wert, NPW=negativer prädiktiver Wert, TQ=Trefferquote, ZTQ=Zufallstrefferquote, RATZ=Ratz-Index

Diskussion

Kopf-Hals-Karzinome machen in Deutschland etwa 3 % aller malignen Erkrankungen aus. 2018 erkrankten in Deutschland rund 9.800 Männer und 4.500 Frauen an bösartigen Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich [2].

Etwa 50 % der Patienten stellen sich mit einem bereits fortgeschrittenen Tumorstadium mit Weichgewebs- oder Knocheninfiltration und / oder Lymphknotenmetastasen vor [24]. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dann von etwa 70-80 % auf 30-40 % [25]. Zudem treten in diesem Fall häufiger Fernmetastasen auf [26, 27].

Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren umfasst ein multimodales Konzept aus chirurgischer Therapie und adjuvanter Therapie mittels Radiatio und/oder medikamentöser Therapie [1]. Die operative Tumorsektion mit Entfernung der lokoregionären Lymphknoten stellt bei kurativer Intention den Goldstandard dar [9]. Da es in 20-40 % zu einer lymphogenen Metastasierung kommt, empfiehlt die aktuelle Leitlinie auch bei einem klinisch unauffälligen Hals (cN0-Hals) die Entfernung der oberen Lymphknotenstationen nach Robbins (Level I-III) [9, 10]. Zeigen sich im präoperativen Staging suspekter Lymphknoten, erfolgt in der Regel eine Ausräumung der Level I bis V im Sinne einer kompletten Neck dissection [13-15].

Durch die histopathologische Begutachtung des Tumorsektates und der entnommenen Lymphknotenstationen wird das Tumorstadium festgelegt [9]. Das Tumorstadium wiederum entscheidet über das weitere Prozedere [21]. Finden sich, anders als in der präoperativen Staginguntersuchungen (cN0) beschrieben, postoperativ in der histopathologischen Aufarbeitung (pN+) zervikale Lymphknotenmetastasen, schließt sich in der Regel eine Komplettierung der Neck dissection mit Entfernung der kaudalen Lymphknotenstationen an [9]. Diese erneute Operation bringt einige Nachteile mit sich. So kann sie für die Betroffenen eine psychische Belastung bedeuten, wird sie womöglich als Rückschritt in der Therapie einer potentiell tödlichen Krankheit empfunden. Des Weiteren wird der Patient erneut einem Anästhesie- und Operationsrisiko ausgesetzt. Durch den neuerlichen Halseingriff kann es womöglich auch zur

einer Beeinträchtigung der Gefäßanastomose eines mikrochirurgischen Transplantates kommen und somit zu dessen Nekrose führen. Es kann zudem zu einer Verzögerung der adjuvanten Therapie kommen. Diese sollte gemäß Leitlinie möglichst früh begonnen und spätestens innerhalb von elf Wochen post operationem beendet werden [9, 13].

Vor diesem Hintergrund ist eine zuverlässige präoperative Diagnostik zur stadiengerechten Therapieplanung bei Kopf-Hals-Tumoren unerlässlich. Die Leitlinie der Fachgesellschaft empfiehlt zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Primarius und der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung die Durchführung von Sonographie, MRT oder CT [9, 13]. Die Sonographie zeichnet sich durch ihre gute Verfügbarkeit und fehlende Strahlenbelastung aus. Ihre Aussagekraft bezüglich einer lymphogenen Metastasierung wird jedoch maßgeblich durch die Erfahrung des Untersuchers, die Gewebetiefe und die technische Ausstattung beeinflusst [24, 30, 31]. Die MRT besticht durch ihren guten Weichteilkontrast. Durch sie können auch kleine Tumoren oder eine Infiltration des Knochenmarks dargestellt werden. Sie ist durch die lange Untersuchungszeit jedoch anfälliger für Bewegungsartefakte, die die Beurteilung des Primarius und der zervikalen Lymphknoten erschweren können [24, 34, 35]. Die CT ist in der Regel schnell und flächendeckend verfügbar. In der CT kann neben dem Weichgewebe auch eine mögliche knöcherne Infiltration dargestellt werden. Durch den Einsatz von Multislice-CTs kann eine bessere Auflösung bei verkürzter Untersuchungszeit erreicht werden. Neben dem Nachteil der Strahlenbelastung ergeben sich Einschränkungen in der Beurteilbarkeit durch Metallartefakte, wie etwa dentale Restaurationen [23, 24, 34]. Alle oben genannten Verfahren orientieren sich an rein morphologischen Kriterien wie dem Durchmesser der zervikalen Lymphknoten, der Abgrenzbarkeit gegenüber der Umgebung, der Binnenmorphologie oder der Kontrastmittelaufnahme. Gerade bei kleinen Lymphknoten unter 10 mm Durchmesser ist die Aussagekraft bezüglich einer möglichen Metastasierung eingeschränkt [24, 34].

Die PET/CT vermag durch ihre zusätzliche funktionelle Komponente einen Vorteil in der Beurteilung der regionären Lymphknoten zu haben [38]. Die PET basiert

auf der Annahme, dass es in malignen Zellen zu einem gesteigerten Stoffwechsel, insbesondere der Glykolyse, kommt (Warburg-Effekt) [38, 41]. Durch den Einsatz radioaktiv markierter Glucose können diese Regionen dargestellt werden [23, 39, 40]. Durch die Kombination mit der CT gelingt eine genauere anatomische Lokalisation [38]. Das hohe diagnostische Potenzial der PET/CT wurde in mehrerer klinischen Studien und Übersichtsarbeiten nachgewiesen [38]. Die Größe der untersuchten Patientenkollektive von Kopf-Hals-Karzinomen ist dabei jedoch überschaubar. Speziell für das orale Plattenepithelkarzinom fehlen groß angelegte Studien. Sie bilden in der Regel lediglich eine kleine Untergruppe in einem Kollektiv von Kopf-Hals-Karzinomen [52, 60] oder umfassen nur ein kleines Patientenkollektiv [53, 54]. Unterschiede in der Ätiologie, der Metastasierung oder der Therapie der unterschiedlichen Tumorlokalisationen werden hier womöglich verkannt. So muss zum Beispiel je nach Lage des Primärtumors der unterschiedliche Lymphabfluss beachtet werden [12]. Während Mund-, Nasenhaupt- und Nebenhöhle über die submentalen und submandibulären Lymphknoten drainieren, erfolgt der Lymphabfluss von Oro- und Nasopharynx über die kranijuguläre Lymphknotengruppe [12].

Auf eines der größten Patientenkollektive oraler Plattenepithelkarzinome konnte eine Multicenter-Studie von *Lowe et al. (2019)* zugreifen. Die Studie beinhaltete 187 orale Plattenepithelkarzinome und 43 Plattenepithelkarzinome des Oropharynx. Hier erfolgte jedoch eine Selektion anhand vorangegangener Staginguntersuchungen mittels CT und/oder MRT (cN0) [55].

Durch zu kleine Patientenkollektive und eine zusätzliche Selektion anhand des klinischen Tumorstadiums ist eine realistische Abbildung des klinischen Alltags und somit die Aussagekraft der jeweiligen Studie leider eingeschränkt.

Unsere Studie ist mit einem Patientenkollektiv von 135 primären, unselektionierten oralen Plattenepithelkarzinomen eine der bislang größten Studien [57]. Es wurden Patienten jedes klinischen Tumor- und Nodalstadiums eingeschlossen. Alle Patienten erhielten präoperativ eine PET/CT-Untersuchung. Darüber hinaus erfolgte die Entfernung der zervikalen Lymphknoten streng getrennt nach Leveln. Die Auswertung der PET/CT und der

Operationsresektate hinsichtlich zervikaler Lymphknotenmetastasen erfolgte in Hinblick auf die Lokalisation des Primärbefundes (ipsi- und kontrateral), das Vorhandensein sowie die Anzahl und Größe der Lymphknotenmetastasen und, darüber hinaus, die Lage in den einzelnen Lymphknoten-Leveln nach Robbins [10].

Die Sensitivität für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei Kopf-Hals-Karzinomen lag in bisherigen Studien zwischen 87 und 91 % [52, 54, 60]. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich mit 82,9 % eine etwas geringere Sensitivität. Falsch-negative Befunde lagen bei 6/135 (4,4 %) Patienten vor. Der Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen in unserer Studie war im Vergleich zu den oben erwähnten Studien etwas geringer (25,9 % vs. 52,4 % [52] vs. 45,2 % [54] vs. 76,4 % [60]). Bei etwa der Hälfte fanden sich solitäre Lymphknotenmetastasen bis maximal 6 cm. Die Größe der malignen Läsion spielt auch für die PET/CT eine entscheidende Rolle. Zwar vermag die PET/CT durch ihre funktionelle Komponente auch kleine Lymphknotenmetastasen unter 10 mm nachzuweisen [35]. Limitiert ist die Aussagekraft der PET jedoch durch die Auflösung des verwendeten Scanners [35, 61] und des sogenannten Partialvolumeneffekts [62]. Große und zahlreiche Lymphknotenmetastasen sollten somit auch durch die PET/CT einfacher nachweisbar sein.

Akute und chronische Entzündungsvorgänge führen zu einem erhöhten Tracer-Uptake [39, 61]. Dieser kann dann als malignes Geschehen fehlinterpretiert werden. Die Problematik der Differenzierung zwischen einer entzündlich bedingten und einer metastatisch bedingten Anreicherung in der PET/CT ist bekannt und kann zu falsch-positiven Ergebnissen und somit letztlich zu einer Übertherapie führen [61]. Darüber hinaus kommt es in Körperregionen wie dem Waldeyer-Rachenring zu einer physiologisch erhöhten Tracermehranreicherung, was die Aussagekraft der PET/CT in diesen Lokalisationen negativ beeinflussen kann [39, 63]. In unserer Studie lieferte die PET/CT 16/135 (11,9 %) falsch-positive Ergebnisse. Während sich bei unilateraler Lage ähnliche Ergebnisse für ipsilaterale Lymphknoten zeigten (13,3 %), lag kontralateral lediglich einmal (1,3 %) ein falsch-positiver Befund vor. Bei 8/135 (5,9 %) Patienten führte ein falsch-

positiver Befund letztlich zu einer Übertherapie mit Ausräumung der Level I bis V, 1/135-mal (0,7 %) beidseits. Stadiengerecht wäre hier lediglich die Entfernung der oberen Lymphknoten-Level I-III empfohlen gewesen [9]. Entzündungsvorgänge sind bei der Entstehung, dem Wachstum aber auch in der Bekämpfung von Tumoren von Bedeutung. Verschiedene Faktoren, wie beispielsweise der Transkriptionsfaktor NF- κ B, führen über verschiedene Zytokine nicht nur zu einer vermehrten Immunantwort gegen Tumorzellen, sondern auch zu Mechanismen, die das Wachstum von Tumorzellen begünstigen [64]. Es ist anzunehmen, dass durch eine größere Tumorausdehnung, die Infiltration benachbarter Strukturen oder sekundäre Infektionen auf dem Boden von Tumornekrosen auch lokale Entzündungsreaktionen zunehmen, die wiederum zu falsch-positiven Befunden in der PET/CT führen können. So stieg die Anzahl der falsch-positiven Befunde in unserer Studie mit steigendem Tumorstadium (pT).

Neuere Studien beschäftigen sich daher mit alternativen nuklearmedizinischen Methoden, die sich nicht auf die Tumorzelle selbst, sondern auf das umgebende Tumormikromilieu und den dort vorkommenden Zellen konzentrieren. Falsch-positive Befunde durch die Anreicherung in physiologischen oder chronisch entzündeten Geweben sollen dadurch verhindert werden [65]. Zu den Zellen des Tumormikromilieus gehören beispielsweise Krebs-assoziierte Fibroblasten (cancer associated fibroblasts, CAF). Durch die Sekretion von verschiedenen Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren sind sie ein wichtiger Faktor für die Invasivität des Tumors [65]. Das Vorhandensein von CAFs geht in bei einigen Tumorarten mit einer schlechteren Prognose einher [66]. CAFs exprimieren auf ihrer Zelloberfläche Fibroblasten aktivierendes Protein (FAP). Mit $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-FAPI-04 wurde ein Tracermolekül entwickelt, das an eben dieses Oberflächenmolekül bindet [67]. Erste Studien konnten bereits gute Ergebnisse für das $[^{68}\text{Ga}]$ -FAPI PET/CT im Staging von Kopf-Hals-Tumoren zeigen [65, 68]. Mit CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4), der u.a. in vielen soliden Tumoren exprimiert wird, steht ein weiterer möglicher Ligand für die nuklearmedizinische Diagnostik zur Verfügung [69, 70].

Wie auch schon in anderen Studien beschrieben, zeigt die PET/CT ihr hohes diagnostisches Potential durch den klaren Ausschluss lymphogener Metastasen [24]. Dies konnte in unserer Studie bestätigt werden. Sowohl die Spezifität (84 %) als auch der NPW (93,3 %) lag in unserer Kohorte zum Teil deutlich über den Werten vergleichbarer Studien [52-55, 60]. Der Anteil an metastasenfremen Patienten (pN0) lag im Vergleich jedoch deutlich höher als in den erwähnten Studien (74,1 % [57] vs. 47,6 % [52] vs. 54,8 % [54] vs. 23,5 % [60]).

Liegt ein unauffälliger PET/CT-Befund vor, kann somit eine Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Da es jedoch in 20-40 % der Fälle zu einer okkulten Metastasierung oder Mikrometastasierung in regionäre Lymphknoten kommen kann, empfiehlt die aktuelle Leitlinie in solchen Fällen dennoch eine selektive Lymphknotenausräumung. Diese kann jedoch auf die oberen Lymphknoten-Level (Level I-III) begrenzt werden [9, 12]. Die zusätzliche prophylaktische Ausräumung auch der kaudalen Lymphknoten-Level IV und V im Sinne einer kompletten Neck dissection wird bei einem klinisch unauffälligen Hals (cN0) aufgrund der damit verbundenen intra- und postoperativen Morbidität hingegen nicht empfohlen [9]. Ein größeres Operationsausmaß geht mit einer höheren perioperativen Morbidität einher und kann sich negativ auf die Lebensqualität des Patienten auswirken [71-73]. So können beispielsweise Narbenzüge zu Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen. Durch eine intraoperative Schädigung von Nerven kann es zu sensiblen oder motorischen Ausfällen im Versorgungsgebiet kommen. Insbesondere die Schädigung des Nervus accessorius, welche zu einer Einschränkung der Armelevation führt, wird im Zusammenhang mit der kompletten bzw. kaudalen Neck dissection beschrieben. Auch Lymphödeme werden von den Patienten oftmals als belastend empfunden [71-73]. Eine Fragestellung innerhalb dieser Studie umfasste daher auch die Zuverlässigkeit eines negativen Befundes in der PET/CT in Hinblick auf das Therapieausmaß. Bei 19/135 Patienten ohne suspekte Befunde in der PET/CT (cN0) erfolgte eine Neck dissection mit Ausräumung der Level I – V. Bei 16 dieser 19 Patienten konnten auch histopathologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Somit hätte entsprechend des PET/CT-Befundes

stadiengerecht auf die kaudale Neck dissection verzichtet und somit eine Übertherapie vermieden werden können. Hier zeichnete sich die Zuverlässigkeit der PET/CT mit einem NPW bzw. einer Trefferquote von je 84,2 % und damit als belastbare Diagnostik in der Therapieplanung aus. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass die Patienten in der Regel weitere präoperative Staginguntersuchungen erhielten, die bei der klinischen Therapieplanung, jedoch nicht in dieser Studie berücksichtigt wurde. Ein Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse wäre hier sicherlich interessant.

Falsch-negative Befunde im präoperativen Staging hingegen führen in der Regel zu einer nicht stadiengerechten Therapie und ziehen daher weitere Operationen nach sich [9]. Bisher nicht beschrieben ist die Bedeutung der PET/CT in Hinblick auf die Vermeidung von Zweitoperationen. Trotz einer insgesamt guten Sensitivität, ließ sich in unserer Studie diesbezüglich kein Vorteil der PET/CT nachweisen. Hierbei ist jedoch auf die sehr geringe Patientenzahl innerhalb des Gesamtkollektivs (4/135, 3%) hinzuweisen, sodass eine verwertbare und allgemeingültige Aussage schwierig ist.

Karzinome der Zunge können auf Grund von kreuzenden Lymphbahnen auch bei unilateraler Lage in kontralaterale Lymphknoten metastasieren [12]. Daher wird eine bilaterale Entfernung der Lymphknoten empfohlen [9]. Durch den verlässlichen Ausschluss kontralateraler Metastasierung in der präoperativen Diagnostik könnte somit das Operationsausmaß eingeschränkt und auf eine Ausräumung der kontralateralen Lymphknotenstationen verzichtet werden. In unserem Kollektiv konnte die PET/CT bei allen (100 %) unilateral gelegenen Zungenkarzinomen kontralaterale Lymphknotenmetastasen korrekt ausschließen. Ob bei Zungenkarzinomen ohne suspekten kontralateralen Lymphknoten in der PET/CT generell auf eine Entfernung der kontralateralen Lymphknoten verzichtet werden kann, muss jedoch in weiteren Studien untersucht werden.

Die gute Aussagekraft des PET/CTs zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen konnte im Follow-Up bestätigt werden. Nur bei 2/135 Patienten (1,5 %), bei denen im Primärstaging keine suspekten Lymphknoten

beschrieben wurden, fanden sich nach drei bzw. elf Monaten zervikale Metastasen bzw. ein Lokalrezidiv mit zervikaler Metastasierung.

Die Zahl der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (pN0) lag in unserer Kohorte jedoch deutlich über der von Patienten mit Lymphknotenmetastasen (74,1 % vs. 25,9 %). Daher ist die Aussagekraft zur Spezifität sicherlich höher zu werten als zur Sensitivität der Untersuchung.

Die Kombination aus PET und CT verspricht eine genaue anatomische Zuordnung suspekter Lymphknoten [38]. Daher stellt sich die Frage, ob die Entfernung lediglich der Lymphknoten-Level, in denen sich suspekte Lymphknoten finden, vertretbar ist. Die postoperative Morbidität könnte dadurch verringert werden, da anatomische Strukturen wie Nerven, Muskeln oder Gefäße geschont würden. In unserer Kohorte stimmte die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen nur bei 27/1128 Leveln (2,4 %) mit der Lokalisation in der PET/CT überein. 52/1128-mal (4,6 %) zeigte die PET/CT ein falsch positives, 22/1128-mal (2 %) ein falsch negatives Ergebnis. Die kumulative Sensitivität für den Nachweis in einzelnen Leveln liegt mit 55,1 % deutlich unter der Sensitivität für einen cN+-Hals (82,9 %), ebenso der PPW (34,2 % vs. 64,4 %).

Ursächlich hierfür könnten Faktoren wie beispielsweise die Patientenlagerung sein. Für die PET/CT wird der Patient weitestgehend neutral gelagert, also Kopf mittig, gerade und nicht überstreckt [39]. Für die Lymphknotenentfernung hingegen muss der Kopf überstreckt und nach kontralateral geneigt werden. Des Weiteren muss das Gewebe unter Schonung von Nerven und Gefäßen vorsichtig präpariert werden. Im Zuge der Patientenlagerung und Gewebepreparation kommt so zu einer Verschiebung der korrespondierenden Grenzen. Bei der PET/CT handelt es sich hingegen um eine statische Untersuchung, sodass sich anatomische Strukturen in der Regel nicht verändern. Darüber hinaus divergiert die klinische und radiologische Nomenklatur z.B. in Hinblick auf die Lokalisation. Auf Unterschiede in der klinischen und radiologischen Einteilung der zervikalen Lymphknoten-Level bzw. der unterschiedlichen Nomenklatur bei der Beschreibung der Lokalisation wird von verschiedenen Seiten hingewiesen [74-76]. Durch die verbesserte Darstellung von anatomischen Strukturen in der

Bildgebung, welche unter anderem intraoperativ als Orientierung dienen, wie auch die weitere Unterteilung der Lymphknoten-Level in Sublevel, konnte über die letzten Jahrzehnte jedoch eine zunehmende Annäherung der klinischen und radiologischen Einteilung der Lymphknoten-Level erreicht werden [74-76]. Auch aktuell werden Modifikationen in der Klassifikation diskutiert [74-76]. Sinnvoll wären außerdem Standards für die Terminologie und Bewertung auffälliger Befunde als Grundlage einer standardisierten Kategorisierung dieser Befunde, aus der sich wiederum Handlungsempfehlungen ableiten lassen. Daher wurden vom American College of Radiology (ACR) sogenannte Reporting and Data Systems (RADS) für bildgebende Verfahren bei unterschiedlichen Tumorentitäten entwickelt [77]. Für den Kopf-Hals-Bereich existieren solche RADS für die Befundung und Beurteilung posttherapeutischer Bildgebung [78]. Hier erfolgt eine Unterteilung in fünf Kategorien (0 – 4), denen jeweils eine Risikostratifizierung für das Vorliegen eines Rezidivs, bestimmte Befunde in der Bildgebung sowie eine Handlungsempfehlung zugeordnet sind [78]. Darüber hinaus wurden Standards in der Befundnomenklatur in Form eines Lexikons erarbeitet [78]. Zur Erleichterung der Kommunikation zwischen Radiologen, Nuklearmedizinern und Chirurgen wären solche Standards auch in der Primärdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren wünschenswert.

Auch für die korrekte Anzahl an Lymphknotenmetastasen in den einzelnen Leveln zeigten sich keine überzeugenden Ergebnisse. Die Trefferquote für eine Übereinstimmung lag bei 70,4 %. Die Entfernung ausschließlich der Lymphknoten-Level, in denen sich in der PET/CT suspekter Lymphknoten zeigen, scheint daher nicht sinnvoll. Zu groß ist die Gefahr, Lymphknotenmetastasen in situ zu belassen. Diese Überlegung ist jedoch eher theoretischer Natur und von geringer klinischer Relevanz. Da in 20 – 40 % auch bei einem klinisch und radiologisch unauffälligem Befund (cN0) okkulte Lymphknotenmetastasen auftreten, empfiehlt die Leitlinie selbst in diesen Fällen die Entfernung ganzer Lymphknoten-Level [9].

Für das Level V konnten Lymphknotenmetastasen zu 100% ausgeschlossen werden. Die Beobachtung hat jedoch eher eine geringe Relevanz für den klinischen Alltag, sondern unterstreicht die bisherigen Erkenntnisse zum

Metastasierungsmuster oraler Plattenepithelkarzinome, wonach sich Lymphknotenmetastasen nur in ca. 1 % der Fälle im Level V finden [9]. Des Weiteren wird die Entfernung der kaudalen Lymphknotenstationen, unabhängig vom deren radiologischen Befund, bei einem klinisch auffälligen Lymphknotenbefund (cN+) empfohlen [9].

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist das Vorhandensein von Fernmetastasen [21]. Das Risiko einer hämatogenen Metastasierung, vor allem pulmonal, steigt, falls Lymphknotenmetastasen multipel, bilateral oder supraklavikulär auftreten oder größer als 6 cm sind [26, 27]. Die Inzidenz wird mit 2 -18 % angegeben [14, 26]. Das Vorhandensein von Fernmetastasen kann zu einem Wechsel des Therapieregimes von kurativ zu palliativ führen [14, 27]. Während Fernmetastasen eher bei fortgeschrittenen Tumoren beobachtet werden können, zeigen sich simultane Zweitmalignome auch bei einem frühen Tumorstadium. Ursächlich sind hier vor allem ähnliche Risikofaktoren wie Nikotin- und / oder Alkoholabusus, die zu einer Feldkanzerisierung der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtraktes führen [28]. Für die Häufigkeit simultaner Zweitmalignome werden Werte zwischen 8 % und 21 % angegeben [28, 49].

In unserem Patientengut fanden sich bei 9/135 Patienten (6,7 %) insgesamt zehn abklärungsbedürftige Befunde, bei denen 5/10-mal der Verdacht eines Malignoms bestätigt wurde. Bezogen auf das gesamte Patientengut fand sich lediglich in 3,7 % der Fälle ein Zweitmalignom. Nicht nachvollziehbar ist jedoch, ob eine Fernmetastase oder ein Zweitmalignom durch die PET/CT nicht erkannt wurde (falsch negativ).

Die Fachgesellschaft empfiehlt zum Ausschluss von Zweitmalignomen und Fernmetastasen bei auffälligen klinischen oder radiologischen Befunden eine Panendoskopie des oberen Aerodigestivtraktes und, bei fortgeschrittenem Tumorstadium, eine CT des Thorax [9, 13]. Bei der PET/CT handelt es sich um eine Ganzkörperaufnahme, die durch ein diagnostisches CT des Thorax die typischen Lokalisationen von Zweitmalignomen und Fernmetastasen abbildet, darüber hinaus aber auch den Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt [39]. Die

Überlegenheit der PET/CT im Vergleich zur CT-Thorax wurde bereits mehrfach beschrieben [27, 49, 50]. Die Durchführung einer Panendoskopie zum Ausschluss simultaner Zweitmalignome des oberen Aerodigestivtraktes wird vor allem bei Patienten ohne Nikotin- und / oder Alkoholabusus jedoch diskutiert [9]. Auf Grund des fehlenden Risikoprofils und der insgesamt variablen Inzidenz simultaner Zweitmalignome sind der Nutzen der Untersuchung auf der einen Seite und beispielsweise das Operations- und Narkoserisiko oder die zusätzlichen Kosten des Eingriffs auf der anderen Seite Gegenstand laufender Diskussionen [9, 47, 48].

Die empfohlenen stadiengerechten Staginguntersuchungen (MRT, CT-Thorax, Panendoskopie) zum Ausschluss von Zweitmalignomen und Fernmetastasen umfassen den Kopf-Hals-Bereich und die Lunge [9]. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich insgesamt 10 suspekten Befunde. Davon waren 5/10 suspekten Befunde (50 %) in diesen Bereichen lokalisiert und hätten somit durch die empfohlenen Untersuchungen erkannt werden können. In 2/5 Fälle (40 %) zeigte jedoch ausschließlich die PET/CT abklärungsbedürftige Befunde, die in den etablierten Untersuchungen nicht aufgefallen waren.

Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährung, Alkohol- und Nikotinkonsum oder genetische Mutationen können, unabhängig vom Primarius im Kopf-Hals-Bereich, weitere simultane Zweitmalignome in anderen Körperregionen bedingen [2]. Die PET/CT bildet als Ganzkörperuntersuchung zusätzlich auch weitere Lokalisationen wie den Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt ab [39]. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich 5/10 (50 %) suspekten Befunde außerhalb der typischen Lokalisationen. Durch die PET/CT konnten diese dargestellt und weiter abgeklärt werden.

Die PET/CT zeichnete sich in unserem Patientengut insgesamt mit einer Trefferquote von 62,5 % für den korrekten Nachweis von simultanen Zweitmalignomen aus. 60 % der Zweitmalignome wurden dabei allein durch die PET/CT erkannt.

Vor diesem Hintergrund scheint die PET/CT sowohl zum Nachweis von Fernmetastasen wie auch von simultanen Zweitmalignomen ein geeignetes Nachweisverfahren zu sein. Die Patienten können somit zeitnah einer Therapie

des Zweitmalignoms zugeführt werden oder das gesamte Therapiekonzept diskutiert und entsprechend der Gesamtprognose angepasst werden. Da der Nutzen der PET/CT in der Diagnostik lymphonodaler Metastasen bereits belegt wurde [79], kann diskutiert werden, ob zusätzliche Untersuchungen, die sowohl einen zeitlichen als auch finanziellen Mehraufwand bedeuten oder aber ein zusätzliches Narkose- und Operationsrisiko wie bei der Panendoskopie darstellen, zu Gunsten der PET/CT eingespart werden können. Diese Fragestellung war jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit. Es braucht weitere vergleichende Studien insbesondere zu PET/CT und Panendoskopie um diese Fragestellung eingehend zu beleuchten. Die Indikation der PET/CT allein zum Nachweis von Fernmetastasen und Zweitmalignomen ist aufgrund der sehr variablen Inzidenz von Fernmetastasen und simultanen Zweitmalignomen jedoch kritisch zu hinterfragen.

Zusammenfassung

Eine zuverlässige Diagnostik ist für die Therapieplanung bei Kopf-Hals-Karzinomen unerlässlich. Die PET/CT verspricht durch die Kombination funktioneller und morphologischer Verfahren die Detektion möglicher lymphoregionärer Metastasen [38]. Ein weiterer Vorteil scheint der Nachweis von simultanen Zweitmalignomen und Fernmetastasen zu sein [38].

Mit 135 primären, ausschließlich oralen Plattenepithelkarzinomen konnte unsere Studien auf eines der größten Patientenkollektive zurückgreifen. Darüber hinaus erfolgte keine weitere Selektion nach Tumor- oder Nodalstadium.

In dieser Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass die PET/CT vor allem ein Verfahren zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen ist. Der negative prädiktive Wert, also die Wahrscheinlichkeit für das Fehlen von Lymphknotenmetastasen bei negativem PET/CT-Befund, lag bei 93,3 %. Auch die Sensitivität der PET/CT für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen war mit 82,9 % zufriedenstellend, wenn auch in anderen Studien teils bessere Werte beschrieben wurden. Trotzdem hat die PET/CT ihre Daseinsberechtigung im Primärstaging von oralen Plattenepithelkarzinomen, zeigt sie doch ähnliche Werte wie die von der Fachgesellschaft empfohlenen Staginguntersuchungen (MRT oder CT). Für die exklusive Entnahme ausschließlich der Lymphknotenstationen, für die PET/CT suspekter Lymphknoten beschreibt, kann hingegen keine Empfehlung ausgesprochen werden. Als Ursache ist jedoch nicht die diagnostische Ungenauigkeit der PET/CT, sondern vielmehr Unterschiede in der klinischen und radiologischen Befundnomenklatur und Definition der Lymphknoten-Level (Robbins) [10] zu sehen [74]. Standardisierte Protokolle in der Befundung und Interpretation bildgebender Verfahren (RADS), wie sie bereits für andere Tumorentitäten wie dem Mamma-CA oder der posttherapeutischen Bildgebung im Kopf-Hals-Bereich existieren, wären auch für das Primärstaging von Kopf-Hals-Karzinomen wünschenswert [77, 78]. Darüber hinaus ist die Überlegung einer exklusiven Entnahme suspekter Lymphknoten von geringer klinischer Relevanz, da aufgrund von okkulten Lymphknoten-Metastasen oder Mikrometastasen selbst bei einem klinisch unauffälligen Hals (cN0) eine Ausräumung ganzer Lymphknoten-Level empfohlen wird [9].

Auch im Nachweis von Fernmetastasen und Zweitmalignomen überzeugte die PET/CT. Sie bietet die Möglichkeit, mit einer Untersuchung sowohl eine Aussage zum Primarius, als auch zum Nodalstatus und zu Fernmetastasen und/oder Zweitmalignomen zu machen. Ob jedoch eine Überlegenheit gegenüber den konventionellen Staginguntersuchungen wie MRT und CT besteht und diese dadurch womöglich ersetzen kann, sollte in vergleichenden Studien untersucht werden. Insbesondere zu PET/CT und Panendoskopie fehlen vergleichende Studien.

Neuere Studien beschäftigen sich mit alternativen nuklearmedizinischen Methoden, die sich v.a. auf Rezeptoren auf Zellen des Tumormikromilieus konzentrieren [65, 68, 70]. Trotz vielversprechender Ergebnisse sind die Fallzahlen, v.a. im Bereich der Kopf-Hals-Tumore jedoch noch sehr gering, sodass hier weitere Studien folgen müssen [68, 70].

Da bildgebende Verfahren, sei es MRT, CT, Ultraschall oder PET/CT letztendlich jedoch keine hundertprozentig sichere Aussage über das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen geben können, sollte die histopathologische Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten vorerst der Goldstandard in der Klassifikation von Kopf-Hals-Malignomen bleiben.

Literaturverzeichnis

1. Ernani, V. and N.F. Saba, *Oral cavity cancer: risk factors, pathology, and management*. *Oncology*, 2015. **89**(4): p. 187-195.
2. Erdmann, F., et al., *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021.
3. Rivera, C., *Essentials of oral cancer*. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015. **8**(9): p. 11884.
4. Metz, A., et al., *Mundschleimhautkarzinom*. *best practice onkologie*, 2012. **7**(1): p. 46-53.
5. Kumar, M., et al., *Oral cancer: Etiology and risk factors: A review*. *J Cancer Res Ther*, 2016. **12**(2): p. 458-63.
6. Moyses, R.A., et al., *Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck cancer patients*. *Clinics*, 2013. **68**(6): p. 738-744.
7. Marur, S. and A.A. Forastiere. *Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Elsevier.
8. Kunkel, M., et al., *S2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde*. *Der MKG-Chirurg*, 2011. **4**(3): p. 206.
9. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Leitlinienreport 3.0, 2021, AWMF Registernummer: 007/1000L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/> (abgerufen am 10.09.2021)*
10. Robbins, K.T., et al., *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 2008. **134**(5): p. 536-538.
11. Kaschke, O. and A. Zakarneh, *Neck dissection—ein wichtiges Behandlungskonzept*. *HNO Nachrichten*, 2012. **42**(4): p. 28-35.
12. Werner, J.A., A.-A. Dünne, and B.M. Lippert, *Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen*. *HNO*, 2002. **50**(3): p. 253-263.
13. Wolff, K., *S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"*. AWMF. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin Google Scholar, 2012.
14. Goel, R., et al., *Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer*. *AJR Am J Roentgenol*, 2017. **209**(2): p. 289-303.
15. Frerich, B., *Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien*. *Der MKG-Chirurg*, 2010. **3**(1): p. 16-24.
16. Marur, S. and A.A. Forastiere, *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. *Mayo Clin Proc*, 2016. **91**(3): p. 386-96.
17. Mehra, R., et al., *Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled*

- analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012.* British journal of cancer, 2018. **119**(2): p. 153-159.
18. Saleh, K., et al., *New developments in the management of head and neck cancer—impact of pembrolizumab.* Therapeutics and clinical risk management, 2018. **14**: p. 295.
 19. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck.* New England Journal of Medicine, 2016. **375**(19): p. 1856-1867.
 20. Machiels, J.-P., et al., *Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology, 2020. **31**(11): p. 1462-1475.
 21. Schwenzer-Zimmerer, K., et al., *Adjuvante Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren.* Der MKG-Chirurg, 2010. **3**(1): p. 25-29.
 22. Wittekind, C., *TNM: Klassifikation maligner Tumoren.* 2016: John Wiley & Sons.
 23. Sadick, M., et al., *Aktuelle Standards und Fortschritte in der onkologischen bildgebung von Kopf-Hals-Tumoren.* Laryngo-Rhino-Otologie, 2012. **91**(S 01): p. S27-S47.
 24. Schick, C., *Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren.* Tumordiagnostik & Therapie, 2010. **31**(02): p. 71-72.
 25. Pöpperl, G., et al. *Korrelation von FDG-PET und MRT/CT mit der Histopathologie in Primärdiagnostik, Lymphknotenstaging und Rezidivdiagnostik von Kopf-Hals-Tumoren.* in *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2002. © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
 26. Takes, R.P., et al., *Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects.* Oral oncology, 2012. **48**(9): p. 775-779.
 27. Senft, A., et al., *Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: a prospective multicenter trial.* Radiotherapy and Oncology, 2008. **87**(2): p. 221-229.
 28. Rodriguez-Bruno, K., M.J. Ali, and S.J. Wang, *Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma.* Head & neck, 2011. **33**(7): p. 949-953.
 29. Stoeckli, S.J., R. Zimmermann, and S. Schmid, *Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract.* Otolaryngology—Head and Neck Surgery, 2001. **124**(2): p. 208-212.
 30. Künzel, J., A. Bozzato, and S. Strieth, *Sonographie in der Nachsorge bei Kopf- und Halskarzinomen.* HNO, 2017. **65**(11): p. 939-952.
 31. Eßer, D., *Ultraschalldiagnostik in der HNO-Heilkunde.* HNO, 2003. **51**(5): p. 424-430.
 32. De Bondt, R., et al., *Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging.* European journal of radiology, 2007. **64**(2): p. 266-272.
 33. Schröder, R.-J., et al. *Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Sonographie von Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-Hals-Bereich versus Computertomographie und Magnetresonanztomographie.* in *RöFo-*

- Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2002. © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
34. Greess, H., et al., *Indikation und Aussagekraft von CT und MRT im Kopf-Hals-Bereich.* HNO, 2002. **50**(7): p. 611-625.
 35. Pasha, M.A., et al., *FDG PET/CT for Management and Assessing Outcomes of Squamous Cell Cancer of the Oral Cavity.* AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(2): p. W150-61.
 36. Babin, E., et al., *PET/CT for assessing mandibular invasion by intraoral squamous cell carcinomas.* Clinical Otolaryngology, 2008. **33**(1): p. 47-51.
 37. Niederhagen, B., et al., *The value of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the head and neck.* Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 2000. **4**(4): p. 217-221.
 38. Send, T., et al., *PET-CT bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich.* HNO, 2017. **65**(6): p. 504-513.
 39. Krause, B., et al., *FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie.* Nuklearmedizin, 2007. **46**(6): p. 291-301.
 40. Schober, O. and W. Heindel, *PET-CT.* 2008, Stuttgart: Thieme.
 41. Warburg, O., *On the Origin of Cancer Cells.* Science, 1956. **123**(3191): p. 309-314.
 42. Zhang, B., X. Li, and X. Lu, *Standardized uptake value is of prognostic value for outcome in head and neck squamous cell carcinoma.* Acta otolaryngologica, 2010. **130**(7): p. 756-762.
 43. Cacicedo, J., et al., *Prognostic value of maximum standardized uptake value measured by pretreatment 18F-FDG PET/CT in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma.* Clin Transl Oncol, 2017. **19**(11): p. 1337-1349.
 44. Lodge, M.A., *Repeatability of SUV in Oncologic (18)F-FDG PET.* J Nucl Med, 2017. **58**(4): p. 523-532.
 45. Golusinski, P., et al., *Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck.* Oral Oncol, 2019. **88**: p. 145-152.
 46. Dale, E., et al., *Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of unknown origin: the diagnostic value of FDG PET/CT and clinical outcome.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017. **274**(2): p. 1015-1019.
 47. Strobel, K., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)–detection of synchronous primaries with 18 F-FDG-PET/CT.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2009. **36**(6): p. 919-927.
 48. Haerle, S.K., et al., *18F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma.* Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2010. **32**(3): p. 319-325.
 49. Xu, G.-Z., D.-J. Guan, and Z.-Y. He, *18FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis.* Oral oncology, 2011. **47**(7): p. 560-565.
 50. Rohde, M., et al., *Head-to-head comparison of chest x-ray/head and neck MRI, chest CT/head and neck MRI, and 18F-FDG PET/CT for detection of distant metastases and synchronous cancer in oral, pharyngeal, and*

- laryngeal cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2017. **58**(12): p. 1919-1924.
51. Muller, J., et al., *The value of (18) F-FDG-PET/CT imaging in oral cavity cancer patients following surgical reconstruction*. Laryngoscope, 2015. **125**(8): p. 1861-8.
 52. Roh, J.-L., et al., *Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma*. Oral oncology, 2007. **43**(9): p. 887-893.
 53. Pentenero, M., et al., *Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma*. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2008. **30**(11): p. 1488-1496.
 54. Krabbe, C., et al., *Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2011. **40**(11): p. 1263-1270.
 55. Lowe, V.J., et al., *Multicenter trial of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging of head and neck cancer and negative predictive value and surgical impact in the N0 neck: Results from ACRIN 6685*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(20): p. 1704.
 56. Wittekind, C. and H.-J. Meyer, *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage ed. 2010: John Wiley & Sons.
 57. Linz, C., et al., *Accuracy of 18-F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic/Computed Tomographic Imaging in Primary Staging of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity*. JAMA Network Open, 2021. **4**(4): p. e217083-e217083.
 58. Seifert, S. and J. Schmid, *Standard operating procedure (SOP) PET CT F-18 FDG (Fluorodesoxyglucose) bei onkologischer Fragestellung*. 2016, Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.
 59. Lenhard, W. and A. Lenhard, *Berechnung von Testgütekriterien für Screeningverfahren*. Bibergau: Psychometrica, 2014.
 60. Qualliotine, J.R., et al., *Comparing staging by positron emission tomography with contrast-enhanced computed tomography and by pathology in head and neck squamous cell carcinoma*. J Laryngol Otol, 2015. **129**(12): p. 1213-9.
 61. Fukui, M.B., et al., *Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging*. Radiographics, 2005. **25**(4): p. 913-930.
 62. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 932-45.
 63. Golusinski, P., et al., *Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck*. Oral oncology, 2019. **88**: p. 145-152.
 64. Moore, M., et al., *Inflammation and cancer: causes and consequences*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2010. **87**(4): p. 504-508.

65. Serfling, S., et al., *Improved cancer detection in Waldeyer's tonsillar ring by (68)Ga-FAPI PET/CT imaging*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(4): p. 1178-1187.
66. Anderson, N.M. and M.C. Simon, *The tumor microenvironment*. Curr Biol, 2020. **30**(16): p. R921-r925.
67. Giesel, F.L., et al., *(68)Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers*. J Nucl Med, 2019. **60**(3): p. 386-392.
68. Syed, M., et al., *Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(12): p. 2836-2845.
69. Walenkamp, A.M.E., et al., *CXCR4 Ligands: The Next Big Hit?* J Nucl Med, 2017. **58**(Suppl 2): p. 77s-82s.
70. Werner, R.A., et al., *CXCR4-Directed Imaging in Solid Tumors*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 770.
71. Dedivitis, R.A., et al., *Neck dissection complications*. Brazilian Journal of otorhinolaryngology, 2011. **77**(1): p. 65-69.
72. Shah, S., G. Har-El, and R.M. Rosenfeld, *Short-term and long-term quality of life after neck dissection*. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2001. **23**(11): p. 954-961.
73. Popovski, V., et al., *Spinal accessory nerve preservation in modified neck dissections: surgical and functional outcomes*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2017. **37**(5): p. 368.
74. Robbins, K.T., et al., *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Archives of otolaryngology–head & neck surgery, 2002. **128**(7): p. 751-758.
75. Som, P.M., H.D. Curtin, and A.A. Mancuso, *Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy*. American Journal of Roentgenology, 2000. **174**(3): p. 837-844.
76. Som, P.M., H.D. Curtin, and A.A. Mancuso, *An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1999. **125**(4): p. 388-396.
77. American College of Radiology, *Reporting and Data Systems (RADS)*, <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems> (abgerufen am 13.05.2022).
78. Aiken, A.H., et al., *ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee*. J Am Coll Radiol, 2018. **15**(8): p. 1097-1108.
79. Kletter, K. and A. Becherer, *FDG-PET in der Onkologie Methodische Grundlagen und klinische Anwendung*. Der Radiologe, 1999. **39**(7): p. 600-609.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
CAF	cancer associated fibroblasts
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
dl	Deziliter
DVT	Digitale Volumetomographie
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
FAP	Fibroblasten aktivierendes Protein
[¹⁸ F]FDG	2-Desoxy-2[¹⁸ F]fluor-D-glucose
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma
HPV	humanes Papilloma Virus
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angabe
KOF	Körperoberfläche
L	Level
l	Liter
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
MBq	Mega-Becquerel
mg	Milligramm
Min	Minute
MIP	Maximumintensitäts-Projektion
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
n	Anzahl
NPW	negativer prädiktiver Wert

OSCC	oral squamous cell carcinoma
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PPW	positiver prädiktiver Wert
RADS	Reporting and Data Systems
RATZ	RATZ-Index
rb	Retinoblastom-Protein
RN	richtig negativ
RP	richtig positiv
Sek	Sekunde
Sens	Sensitivität
SIN	squamous intraepithelial neoplasia
Spez	Spezifität
SUV	Standardized Uptake Value
Tab.	Tabelle
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TQ	Trefferquote
vs.	versus
ZTQ	Zufallstrefferquote

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Alter bei Erstdiagnose	17
Abbildung 2: Tumorlokalisation	17
Abbildung 3: PET/CT-Untersuchung bei einer 53-jährigen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom am rechten Zungenrand.	26
Abbildung 4: LK-Ausräumung nach Seite in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius	27
Abbildung 5: Anzahl der entnommenen LK-Level	27
Abbildung 6: Histopathologisches Tumorstadium (pT-Stadium).....	29
Abbildung 7: Histopathologisches Nodalstadium (pN-Stadium)	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung zervikaler LK-Stationen nach Robbins [14]	5
Tabelle 2: Einteilung der Tumorstadien nach UICC [23]	6
Tabelle 3: Übersicht über bisherige Studien.....	13
Tabelle 4: TNM-Klassifikation, 7. Auflage (2010) [59]	21
Tabelle 5: weitere histopathologische Klassifikation des TNM-Stadiums, 7. Auflage (2010) [59].....	22
Tabelle 6: Vierfeldertafel für PET/CT- und histopathologischen Befund.....	24
Tabelle 7: pTNM-Stadium.....	30
Tabelle 8: Anzahl an LK-Metastasen in einzelnen Leveln	30
Tabelle 9: Auswertung des PET/CT-Befundes unabhängig von der Lokalisation des Primarius	32
Tabelle 10: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes unabhängig von der Lokalisation des Primarius.....	32
Tabelle 11: Auswertung des PET/CT-Befundes für die Level (kumulativ)	33
Tabelle 12: Auswertung des PET/CT-Befundes für die einzelnen Level	34
Tabelle 13: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für die Level (kumulativ).....	34
Tabelle 14: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für die einzelnen Level.....	35
Tabelle 15: Übereinstimmung der Anzahl der LK-Metastasen in der PET/CT und in der histopathologischen Untersuchung	36
Tabelle 16: Auswertung der PET/CT bei unilateraler Lage des Primarius.....	38
Tabelle 17: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes bei unilateraler Lage des Primarius	38
Tabelle 18: Auswertung der PET/CT bei unilateraler Lage des Primarius.....	38
Tabelle 19: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes bei unilateraler Lage des Primarius	38
Tabelle 20: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für verschiedene Lokalisationen (unilaterale Lage).....	39
Tabelle 21: Auswertung des PET/CT-Befundes für Patienten mit Zweitoperation	42

Tabelle 22: Auswertung des PET/CT-Befundes für Patienten mit Neck dissection	43
Tabelle 23: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes für Patienten mit Neck dissection	43
Tabelle 24: Auswertung des PET/CT-Befundes nach Zweitmalignomen und Fernmetastasen	43
Tabelle 25: Statistische Auswertung des PET/CT-Befundes nach Zweitmalignomen und Fernmetastasen	44

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Fertigstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Betreuer Univ.-Prof. Dr. Dr. Christian Linz für das in mich gesetzte Vertrauen und die tatkräftige Unterstützung bei der Umsetzung meiner Doktorarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Priv.-Doz. Dr. Constantin Lapa und Dr. Joachim Brumberg aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin für die Befundung der PET/CT-Untersuchungen sowie bei Priv.-Doz. Dr. Rudolf Werner, ebenfalls aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin für die aufschlussreichen Anmerkungen zum Thema nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Kollegen Priv.-Doz. Dr. Dr. Roman C. Brands, der immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Vielen Dank für deine Unterstützung und Motivation!

Ich danke weiterhin Frau Dr. Andrea Beinicke, die mir bei der statistischen Auswertung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Ehemann Stefan danken. Vielen Dank für dein Verständnis für die vielen Abende und Wochenenden, die ich in der Klinik und am Schreibtisch verbracht habe und deine lieben und aufbauenden Worte, wenn ich zweifelte.