

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Claus D. Claussen**

**Der Beitrag der Positronen-Emissions-Tomographie mit  
F-18-Fluorodeoxyglucose zur Diagnostik bei Patienten  
mit CUP-Syndrom**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Philip Aschoff  
aus  
Fulda**

**2010**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. Dr. H. Bihl
2. Berichterstatter:	Professor Dr. C. D. Claussen



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	8
<b>1.1. Das CUP-Syndrom</b>	8
1.1.1. Definition des CUP-Syndroms	8
1.1.2. Epidemiologie des CUP-Syndroms	10
1.1.2.1. Häufigkeit	10
1.1.2.2. Histologische Untergruppen	10
1.1.2.3. Prognose / prognostische Faktoren	11
1.1.3. Tumorbilogie und -genetik	13
1.1.4. Diagnostische Methoden beim CUP-Syndrom	14
1.1.4.1. Anamnese und klinische Untersuchung	15
1.1.4.2. Histologie	15
1.1.4.3. Blutuntersuchungen	16
1.1.4.4. Konventionelle Röntgenaufnahmen	16
1.1.4.5. Computertomographie (CT)	17
1.1.4.6. Kernspintomographie (MRT)	18
1.1.4.7. Skelett-Szintigraphie	18
1.1.4.8. Somatostatinrezeptor-Szintigraphie	19
1.1.4.9. F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie beim CUP-Syndrom	19
1.1.5. Behandlungsmöglichkeiten	25
<b>1.2. Die Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-FDG</b>	28
1.2.1. Grundlagen und Technik der Positronen-Emissions- Tomographie	28
1.2.1.1. Beta-Zerfall, Annihilation und Vernichtungsstrahlung	28
1.2.1.2. Detektion der Gamma-Quanten	28
1.2.1.3. Elektronische Kollimierung, Auflösung	29
1.2.1.4. 2D- und 3D-Aufnahmemodus	30
1.2.1.5. Bildrekonstruktion und Schwächungskorrektur	31

1.2.1.6.	Bildfusion	33
1.2.1.7.	Qualitative und quantitative Auswertung	34
<b>1.2.2.</b>	<b>F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG)</b>	34
1.2.2.1.	F-18-FDG als PET-Tracer bei onkologischer Fragestellung	34
1.2.2.2.	Toxizität	35
1.2.2.3.	Strahlenbelastung	36
<b>1.2.3.</b>	<b>Daten zur Entwicklung der PET</b>	37
<b>1.3.</b>	<b>Fragestellung der Arbeit</b>	39
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	40
<b>2.1.</b>	<b>Untersuchungstechnik</b>	40
2.1.1.	PET	40
2.1.2.	PET/CT	42
<b>2.2.</b>	<b>Patientengut</b>	43
2.2.1.	<b>Serie A: PET-Untersuchungen</b>	43
2.2.1.1.	Lokalisation der Metastasen	44
2.2.1.2.	Histologische Einteilung der Tumoren	44
2.2.1.3.	Voruntersuchungen	45
2.2.2.	<b>Serie B: PET/CT-Untersuchungen</b>	48
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	49
<b>3.1.</b>	<b>Serie A: PET-Untersuchungen</b>	50
3.1.1.	<b>Alle Patienten</b>	50
3.1.1.1.	Lokalisation des Primärtumors	50
3.1.1.2.	Ausbreitung der Tumorerkrankung	53
3.1.2.	<b>Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen</b>	54
3.1.2.1.	Lokalisation des Primärtumors	54

3.1.2.2.	Ausbreitung der Tumorerkrankung	55
<b>3.2.</b>	<b>Serie B: PET/CT-Untersuchungen</b>	56
<b>3.2.1.</b>	<b>Alle Patienten</b>	56
3.2.1.1.	Lokalisation des Primärtumors	56
3.2.1.2.	Ausbreitung der Tumorerkrankung	57
<b>3.2.2.</b>	<b>Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen</b>	58
3.2.2.1.	Lokalisation von möglichen Primärtumoren	58
3.2.2.2.	Ausbreitung der Tumorerkrankung	59
<b>3.3.</b>	<b>Vergleich PET gegenüber PET/CT</b>	60
<b>3.3.1.</b>	<b>Detektion des Primärtumors</b>	60
<b>3.3.2.</b>	<b>Anatomische Zuordnung von pathologischen FDG-Herden</b>	61
<b>3.3.3.</b>	<b>Tumorbedingte Komplikationen</b>	61
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	63
<b>4.1.</b>	<b>Zur Definition des CUP-Syndroms</b>	63
<b>4.2.</b>	<b>Zu den Einschlusskriterien für diese Studie</b>	63
<b>4.3.</b>	<b>Zur Epidemiologie und Histologie</b>	65
<b>4.4.</b>	<b>Zur klinischen Bedeutung der PET(/CT) bei der Primärtumorsuche</b>	67
4.4.1.	Primärtumorsuche: gesamtes Patientenkollektiv	68
4.4.2.	Primärtumorsuche: Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen	70
4.4.3.	Klinische Bewertung der FDG-PET zur Detektion von Primärtumoren	71
4.4.4.	Fallbeispiele	75

<b>4.5. Zur klinischen Bewertung der FDG-PET(/CT) bei der Ausbreitungsbestimmung der Tumorerkrankung</b>	<b>76</b>
4.5.1. Ausbreitung der Metastasierung: gesamtes Patientenkollektiv	76
4.5.2. Ausbreitung der Metastasierung: Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen	78
4.5.3. Fallbeispiele	82
4.5.4. Prognostisch günstige Untergruppen	82
<b>4.6. Zum Vergleich PET versus PET/CT</b>	<b>88</b>
4.6.1. Lokalisation von Primärtumoren	88
4.6.1.1. Fallbeispiele	94
4.6.2. Tumorbedingte Komplikationen	95
4.6.2.1. Fallbeispiel	96
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>98</b>
<b>6. Schlussfolgerung</b>	<b>103</b>
<b>7. Tabellen</b>	<b>104</b>
<b>8. Abbildungen</b>	<b>110</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>118</b>

## **1. Einleitung**

Das Auftreten von Metastasen eines unbekanntem Primärtumors (cancer of unknown primary) ist eine klinische Situation, in der häufig eine Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) zur Suche nach einem Primärtumor und nach weiteren Metastasen eingesetzt wird. Diese Arbeit untersucht, welche Aussagen mit Hilfe dieser Untersuchung im klinischen Alltag eines nicht-universitären Krankenhauses der Maximalversorgung (Klinikum Stuttgart, Klinik für Nuklearmedizin und PET-Center, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) getroffen werden können und gibt einen Ausblick darauf, welche Vorteile sich bei der PET durch die Bildfusion mit einer morphologisch orientierten Modalität (hier: kombinierter PET/CT-Scanner) ergeben können.

### **1.1. Das CUP-Syndrom**

#### **1.1.1. Definition des CUP-Syndroms**

Unter „Cancer of unknown primary – Syndrom“, kurz „CUP-Syndrom“ werden Tumorerkrankungen zusammengefasst, bei denen nach Abschluss der primären Diagnostik lediglich Metastasen gefunden wurden, jedoch kein Primärtumor.<sup>1</sup>

Es existiert allerdings keine einheitliche, verbindliche Definition dieses Syndroms. In der Literatur finden sich für diese klinische Situation eine Reihe verschiedener Bezeichnungen: neben dem gebräuchlichsten „CUP-Syndrom“ z.B. auch „unknown primary tumor (UPT)“<sup>2</sup>, „occult primary cancer“<sup>3</sup> oder „metastasis of unknown origin (MUO)“<sup>4</sup>.



Während unter diesen Begriffen meistens Tumoren verschiedenster Histologie zusammengefasst werden, gibt es auch Autoren, die aus Praktikabilitätsgründen bestimmte Tumorarten – wie z.B. das Plattenepithelkarzinom – ausschließen<sup>5</sup>, oder Eingrenzungen auf bestimmte Untergruppen wie das Adenokarzinom vornehmen<sup>6, 7</sup>.

Auch darüber, welche diagnostischen Untersuchungen ohne Nachweis eines Primärtumors durchgeführt sein müssen, bevor man die vorliegende klinische Situation als CUP-Syndrom bezeichnen soll, gibt es verschiedene Auffassungen. Bei der *am weitesten gefassten* Auffassung geht man schon von einem CUP-Syndrom aus, wenn Anamneseerhebung und klinische Untersuchung keinen eindeutigen Hinweis auf den Primärtumor ergaben<sup>5</sup>, bzw. wenn die bekannten Metastasen derart gravierende Symptome verursachten, dass die potentielle Detektion des Primärtumors keine weitere klinische Konsequenz zur Folge gehabt hätte<sup>1</sup>. Andere Autoren fordern zumindest noch eine Röntgen-Untersuchung des Thorax<sup>8</sup>, Routine-Laborparameter und eine histologische Untersuchung der Metastase(n)<sup>4</sup>, endoskopische Untersuchungen<sup>9</sup> oder auch eine Computertomographie des Abdomens<sup>10</sup> und des Beckens<sup>11</sup>.

Letztlich könnte die Definition des CUP-Syndroms auch so *eng gefasst* werden, dass nur dann von einem CUP-Syndrom gesprochen werden sollte, wenn durch alle erdenklichen Untersuchungsmodalitäten einschließlich Autopsie (retrospektiv) der mutmaßliche Primärtumor nicht gefunden werden konnte.

Für die vorliegende Arbeit wurde von einer im klinischen Alltag des PET-Center Stuttgart typischen Situation ausgegangen: es wurden alle Fälle als CUP-Syndrom betrachtet, bei denen die zuweisenden Ärzte zum Zeitpunkt der angeforderten FDG-PET-Untersuchung eine metastasierte Tumorerkrankung diagnostiziert hatten und bislang durch die von ihnen veranlasste Diagnostik kein Primärtumor identifiziert werden konnte. Diese im obigen Sinne *sehr weitgefasste* Definition des CUP-Syndrom-Begriffs bildet die Realität im klinischen Alltag adäquat ab: die zuweisenden Kollegen veranlassten vor den

PET-Untersuchungen zwar in der Regel eine klinische Untersuchung, eine Routine-Laboruntersuchung, eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine histologische Untersuchung; oft aber unterbleibt eine aufwändigere (gegebenenfalls zum Ziel führende) bildgebende Diagnostik z.B. mit Endoskopie, Angiographie, CT oder MRT aus logistischen und strukturellen Gründen.

## **1.1.2. Epidemiologie des CUP-Syndroms**

### **1.1.2.1. Häufigkeit**

In der Literatur werden für das CUP-Syndrom häufig Inzidenzen von 5 – 10% aller neu erkrankten Krebs-Patienten angegeben<sup>2</sup>. Diese Spannweite erklärt sich schon alleine auf Grund der unterschiedlichen Verwendung des Begriffs CUP-Syndrom in den jeweiligen Analysen. Größere Serien geben für das CUP-Syndrom eine Häufigkeit von 2,2% bis 9% aller Malignome an<sup>8, 12</sup>. Bei weitgefassten Definitionen (siehe 1.1.1) liegt die Häufigkeit sicher höher; andere Zentren geben geringere Häufigkeiten an<sup>9</sup>.

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) geht beim CUP-Syndrom von einer Häufigkeit von 3 – 5% aller Malignome aus.<sup>11</sup>

### **1.1.2.2. Histologische Untergruppen**

Den größten Teil der CUP-Syndrome machen Adenokarzinome aus, die häufig gut bis mittelgradig differenziert sind, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen und undifferenzierten und sonstigen Neoplasien.

In einer Studie von van de Wouw et al. gliedern sich die 1024 Patienten, die im Eindhovener Krebs-Register unter der Diagnose "unknown primary tumor" zwischen 1984 und 1992 eingetragen wurden und histologisch definiert werden konnten, wie folgt auf: 47% gut differenzierte Adenokarzinome, 44% wenig

differenzierte Adenokarzinome oder Karzinome, 7% Plattenepithelkarzinome und 2% undifferenzierte Malignome.<sup>2</sup>

Unter den 311 Fällen, die von Lortholary et. al. zwischen 1980 und 1995 in Angers untersucht wurden, fanden sich in 53% Adenokarzinome, in 29% Plattenepithelkarzinome, in 9% undifferenzierte Karzinome, in 3% neuroendokrine Tumoren und in 6% sonstige Tumore.<sup>9</sup> Unter letzteren wurden Melanome, Mesotheliome, Keimzelltumoren, Sarkome, Neuroepitheliome, Lymphome und Neuroblastome subsumiert.

Hess et al. berichten bei 1000 Patienten mit CUP-Syndrom über 60% Adenokarzinome, 29% undifferenzierte Karzinome, 6% Plattenepithelkarzinome, und 4% neuroendokrine Karzinome.<sup>13</sup>

### **1.1.2.3. Prognose / prognostische Faktoren:**

Die Prognose von Patienten, bei denen ein CUP-Syndrom diagnostiziert wird, ist in der Regel ungünstig:

In der genannten Untersuchung von van de Wouw et al. war die mediane Überlebenszeit (MÜZ) 11 Wochen bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von 15%. Eine Untersuchung von Altman und Cadman bei 1539 Patienten mit CUP-Syndrom im Tumor-Register des Yale-New Haven Hospitals von 1922 bis 1981 zeigte eine MÜZ von 21 Wochen. Interessanterweise hatte der medizinische Fortschritt während der ca. 60-jährigen Zeitspanne keine signifikante Änderung der MÜZ bewirkt.<sup>14</sup>

Eine Studie von Kirsten et al. zeigte eine MÜZ von 22 Wochen.<sup>8</sup>

Die MÜZ der von Lortholary et al. untersuchten Patienten betrug 40 Wochen.

Von zwei Autoren wurde die Fragestellung untersucht, ob die in vivo Detektion des Primärtumors beim CUP-Syndrom einen positiven Effekt auf die MÜZ des Patienten hatte:

Le Cesne et al. konnten in einer Untersuchung von 302 Autopsien bei Patienten mit CUP-Syndrom von keinen Effekt auf die MÜZ nachgewiesen; die Unter-

suchung postulierte vielmehr, dass die Anzahl der Metastasen bei Diagnosestellung der wichtigste prognostische Faktor sei.<sup>15</sup>

Demgegenüber identifizierten Kirsten et al. 1987 bei 186 Patienten 32 Tumorentitäten, die mit spezifischen Therapieverfahren behandelt werden konnten (Keimzell-Tumoren, Mamma-, Ovarial- und Prostata-Karzinome, sowie Lymphome). Die Überlebenszeit von 29/32 derart behandelten Patienten lag mit 104 Wochen deutlich höher als die des restlichen Kollektivs. Dabei hatten Patienten mit Metastasen in Lymphknoten, gutem Allgemeinzustand und Gewichtsverlust unter 10% eine bessere Prognose.

Pavlidis et al. beschreiben in einer Übersichtsarbeit<sup>16</sup> folgende Untergruppen mit relativ günstiger Prognose:

- Junge Patienten
- Patienten in gutem Allgemeinzustand
- Frauen
- Auf Lymphknoten beschränkte Metastasen
- Auf eine Region beschränkte Plattenepithelkarzinom-Metastasen
- Gering differenzierte Karzinome im Bereich der Mittellinie (z.B. Extragonadales Keimzell-Syndrom)
- Frauen mit papillärem Adenokarzinom im Bereich des Peritoneums
- Frauen mit ausschließlichem Befall von axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms
- Gering differenzierte neuroendokrine Karzinome
- Männer mit osteoblastischen Knochenmetastasen und erhöhtem PSA-Wert
- Solitäre, kleine resektable Tumore

Als prognostisch ungünstige Faktoren werden angegeben:

- Adenokarzinome mit Leber- und anderen Organmetastasen
- Maligner Aszites mit Zellen nicht-papillärer Adenokarzinome
- Multiple cerebrale Metastasen von Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen
- Multiple Lungen- oder Pleurametastasen von Adenokarzinomen
- Multiple Knochenmetastasen von Adenokarzinomen

### 1.1.3. Tumorbilogie und -genetik:

Die Tumore, die unter dem Begriff "CUP-Syndrom" zusammengefasst werden, stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren unterschiedlichster Histologie, Ursprungsorgane und Lokalisation der Metastasen dar.

Gemeinsam ist ihnen, dass sie zum Diagnosezeitpunkt bereits Metastasen gebildet haben, während der – bislang unbekannte – Primärtumor selbst noch keine lokalen Symptome verursacht hat und bei Nicht-Detektion eventuell nie Symptome verursachen wird<sup>1</sup>.

Malignität und das Potential zur Metastasierung scheinen beim CUP-Syndrom nicht den „klassischen“ klinischen Erfahrungen zu entsprechen: vielmehr entwickelt sich die Metastasierung nicht als Folge zunehmender Größe und Entdifferenzierung des Primärtumors, wie es z.B. beim Kolon-Karzinom angenommen wird.<sup>17, 18</sup> Die Metastasierung wird nicht als das Ende einer fortgeschrittenen Tumorentwicklung angesehen, die u.a. durch eine Reihe von zwischenzeitlich stattgefundenen Mutationen der Tumorzellen getriggert wurde. Im Falle des CUP-Syndroms scheint die Metastasierung bereits in der frühen Entwicklung des Primärtumors stattzufinden bzw. möglich zu sein.

Naresh stellte 2002 die Hypothese auf, dass den Primärtumoren des CUP-Syndroms die Eigenschaft zur Neoangiogenese fehle und sie deshalb gelegentlich klein (bis nicht darstellbar) im Vgl. zu ihren Metastasen seien. Erst die Metastasen sollen durch die Aktivierung bestimmter Zellklone zu einem späteren Zeitpunkt diese angiogenetische Kompetenz erwerben können und sich dann in ihrer Proliferationskinetik wie „klassische“ Tumore verhalten.<sup>19</sup>

Forst et al. postulierten, dass CUP-Tumore eine eigene Gruppe von Tumoren bilden, die unabhängig von der zugrunde liegenden Histologie a priori genetische Veränderungen erfahren haben, die sie zur Metastasierung befähigen, während die Tumoren selbst nur sehr langsam wachsen, mikroskopisch klein bleiben oder sogar untergehen.<sup>20</sup> Diese Hypothese konnte durch Experimente an Zelllinien und Tiermodellen unterstützt werden.<sup>21, 22</sup> Ihre Übertragung auf das Humansystem gilt jedoch noch nicht als abschließend geklärt.

#### 1.1.4. Diagnostische Methoden beim CUP-Syndrom

Ziel aller diagnostischen Maßnahmen beim CUP-Syndrom ist in erster Linie die Detektion des Primärtumors, in zweiter Linie die Bestimmung der Ausbreitung des Tumors (Metastasierung). Diese Informationen sind die Voraussetzung für die Anwendung standardisierter, Leitlinien-orientierter Tumorthérapien, wie sie z.B. von der Deutschen Krebsgesellschaft formuliert wurden. Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass durch eine derartige Therapiewahl in ausgewählten Fällen Prognose und Lebensqualität des jeweiligen Patienten optimiert werden können.

Folgende Aspekte bei der Auswahl von diagnostischen Maßnahmen beim CUP-Syndrom erscheinen relevant:

1. Das vorliegende Metastasierungsmuster deutet nicht immer auf die Lage des Primärtumors.<sup>23</sup> Eine standardisierte Auswahl für alle Fälle erscheint daher fragwürdig.
2. Aufgeklärte Patienten wünschen im allgemeinen Klarheit über ihre Tumorerkrankung inklusive deren Prognose. Insbesondere letzteres kann nur dann realistisch eingeschätzt werden, wenn das Stadium der Tumorerkrankung evaluiert werden kann.
3. Diagnostische Maßnahmen müssen zumutbar sein; CUP-Patienten befinden sich oft in einem reduzierten körperlichen Allgemeinzustand und in psychischem Stress.
4. Idealerweise werden nur diejenigen diagnostischen Maßnahmen ergriffen, die zur Klärung des CUP-Syndroms beitragen. Gelegentlich ist hierzu eine „Stufendiagnostik“ notwendig. Der Gebrauch diagnostischer Maßnahmen, insbesondere der Bildgebung mit modernen Großgeräten, ist mitunter aufgrund ökonomischer Zwänge im aktuellen Gesundheitswesen limitiert. Eine intelligente Auswahl ist notwendig.<sup>24</sup>

#### **1.1.4.1. Anamnese und klinische Untersuchung**

Anamnese und klinische Untersuchungen sind obligat beim Vorliegen von Metastasen eines unbekanntem Primärtumors. Erst wenn hierdurch der Primärtumor nicht detektiert werden konnte, sollte von einem CUP-Syndrom gesprochen werden.

Nach den Guidelines der European Society of Medical Oncology (ESMO) gehören zu den o.g. klinischen Untersuchungen explizit die Untersuchungen von Kopf, Hals, Rektum, Becken und Brust dazu.<sup>11</sup>

#### **1.1.4.2. Histologie**

Durch die histologische Untersuchung soll zunächst festgestellt werden, ob es sich bei der vorliegenden Raumforderung um einen malignen oder benignen Prozess handelt. Weiterhin spielt der histologische Tumortyp für die Auswahl einer geeigneten Therapie eine entscheidende Rolle (siehe Leitlinien-orientierte Therapie, Kap. 1.1.4.).

Zur Gewinnung geeigneten Materials mittels Biopsie kann je nach Lage der suspekten Läsion ein unterschiedlich großer Eingriff notwendig werden. Weniger invasiv ist die Durchführung von Feinnadelaspirationen oder Punktionen von Ergussflüssigkeiten. Wenn auch dabei der Aufbau des Gewebsverbandes meist nicht zu analysieren ist, so können doch durch Elektronenmikroskopie / Immunhistochemie häufig nicht nur die histologische Tumorart erkannt, sondern auch auf den Ursprungsort des Primärtumors geschlossen werden. Gelegentlich kann aber die Suche nach dem Primärtumor durch Histologie und/oder Zytologie nur bestenfalls auf Organgruppen eingegrenzt werden.<sup>26, 27, 28</sup>

Im Spezialfall einer Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich werden i.a. zusätzliche "blinde" Biopsien im Nasopharynx, am Zungengrund, in den Sinus piriformis und an den Gaumentonsillen (u.U. auch eine diagnostische Tonsillektomie<sup>29</sup>) sowie gezielte Biopsien im Rahmen einer Panendoskopie empfohlen, da die Lokalisation des Primärtumors dort am wahrscheinlichsten ist.<sup>12</sup>

#### **1.1.4.3. Blutuntersuchungen**

Es existiert eine breite Palette von Tumormarkern, mit denen eine Eingrenzung auf bestimmte Tumorentitäten und den Ort des Primärtumors gelingt. Allerdings sind die meisten Tumormarker nicht spezifisch genug, um relevant zur Detektion des Primärtumors beim CUP-Syndrom beitragen zu können.<sup>30, 31, 32</sup>

Zu den wenigen relativ spezifischen Tumormarkern im Serum gehören u.a. das PSA, AFP,  $\beta$ -HCG sowie NSE und Chromogranin A.

Bei entsprechendem klinischen Verdacht sollten diese Marker bestimmt werden, da sie einen Hinweis auf Prostatakarzinome (PSA), Keimzelltumore (AFP,  $\beta$ -HCG) und neuroendokrine Tumore (NSE, Chromogranin A) geben können.<sup>11, 33, 34</sup>

#### **1.1.4.4. Konventionelle Röntgenaufnahmen**

Konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax sind nach Untersuchungen von Nystrom et al. und Kirsten et al. nicht geeignet, Raumforderungen im Thoraxbereich einem Primärtumor zuzuordnen, da nicht verlässlich zwischen Metastasen und Primärtumor unterschieden werden kann.<sup>8, 35, 36</sup> Der Wert des Röntgen-Thorax beim CUP-Syndrom liegt i.a. darin, verdächtige Raumforderungen mit einem unaufwendigen Verfahren zu detektieren.



Auch bei der (Röntgen-)Mammographie finden sich zahlreiche Fälle, bei denen trotz eindeutiger axillärer Lymphknotenmetastasen das primäre Mammakarzinom nicht dargestellt werden kann („okkultes Mamma-Ca“).<sup>37, 38</sup> Kontrastuntersuchungen des Gastrointestinaltraktes mit Kontrastmittel und Ausscheidungsurogramme sind nur in speziellen Fällen geeignet, einen lokalisatorischen Hinweis auf den Primärtumor zu geben.<sup>23, 5</sup>

#### **1.1.4.5. Computertomographie (CT)**

Bessere Ergebnisse als mit konventionellen Röntgenaufnahmen lassen sich mit der Computertomographie erzielen. Raumforderungen können mit einer hohen räumlichen Auflösung dargestellt und anatomisch genau zugeordnet werden. Dies hat die CT beim CUP-Syndrom zu einem der wichtigsten Instrumente in der Detektion des Primärtumors sowie im Staging gemacht, zumal CT-Scanner mittlerweile flächendeckend eine hohe Verfügbarkeit aufweisen.

In einer Untersuchung von Karsell et al. konnte bei 31 von 98 Patienten mit CUP-Syndrom der Primärtumor gefunden werden. Damit war die Erfolgsrate 3- bis 4-mal größer als mit konventioneller Röntgentechnik.<sup>39</sup>

Katagiri et al. beschrieben den Nutzen von CT-Untersuchungen beim CUP-Syndrom mit ossären Metastasen bei den speziellen Primärtumoren Lungen-Karzinom, hepatozelluläres Karzinom, Nierenzell-Karzinom und Pankreas-Karzinom.<sup>40</sup>

Neben der Detektion des Primärtumors ist beim CUP-Syndrom auch das Staging der Tumorerkrankung (und insbesondere das N-Staging) von Bedeutung: Mehrere Arbeiten beschäftigen sich mit der Genauigkeit des Stagings von Kopf-Hals-Tumoren mittels CT. Als Kriterium für einen Lymphknotenbefall gilt in der Regel ein Durchmesser von über 10 mm. Mit diesem morphologischen Kriterium finden sich Werte für die Sensitivität von 55% – 78% und für die Spezifität von 74%– 91%.<sup>41, 42, 43</sup> Eine Arbeit von Curtin et al. zeigte, dass bei einem Cut-off von 5 mm (anstatt 10 mm) der positive prädiktive Wert

von 50% auf 44% absinken und der negative prädiktive Wert von 84% auf 90% ansteigen würde.<sup>44</sup> Dieses Resultat macht deutlich, dass die Detektion von cervikalen Lymphknotenmetastasen mit CT (beruhend auf dem 10-mm-Kriterium) die Realität nur annähernd abbildet. Dies konnte auch von Don et al. gezeigt werden konnten.<sup>45</sup>

#### **1.1.4.6. Kernspintomographie (MRT)**

Mit der Kernspintomographie können - wie auch mit der CT - hochauflösende Schnittbilder mit sehr exakter anatomischer Detaildarstellung erstellt werden. Von besonderer Bedeutung bei der MRT ist die Eigenschaft, anatomische Strukturen mit hohem Weichteilkontrast darzustellen. So konnten z.B. Tilanus-Linthorst et al. und Obdeijn et al. bei Frauen mit axillären Lymphknotenmetastasen eines bis dahin unbekanntes Primärtumors den Primärtumor in der Mamma mittels MRT in etwa einem Drittel der Fälle detektieren.<sup>46, 47</sup> Die Untersuchung war dabei der konventionellen Mammographie deutlich überlegen.

Auch zur Untersuchung der anatomisch komplizierten Kopf-Hals-Region ist die MRT gut geeignet. Bei einer Untersuchung von Dammann et al. zeigte die MRT bei 59 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine Accuracy 88% bezüglich der Detektion der Primärtumore und eine Accuracy von 94% bezüglich der Detektion befallener Lymphknotenstationen (n=253).<sup>138</sup>

#### **1.1.4.7. Skelett-Szintigraphie**

Die Skelettszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-Phosphatkomplexen ist eine sensitive Untersuchungsmethode zum Nachweis von makroskopischen Skelettmetastasen, insbesondere beim Prostata-Karzinom (dort überwiegend osteoblastische Metastasen), aber auch bei anderen Malignomen.<sup>51</sup> Damit leistet die Methode

einen Beitrag zum M-Staging, jedoch in der Regel nicht zum Nachweis des Primärtumors.

Eine verbesserte Darstellung von Skelettprozessen lässt sich durch den Einsatz der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) oder von F-18-NaF als sensitivem Marker für den Knochenstoffwechsel erzielen. Letzteres eröffnet die Möglichkeit zur Darstellung in PET-Technologie, ist aber mit einem erhöhten Untersuchungsaufwand verbunden.<sup>52</sup>

#### **1.1.4.8. Somatostatinrezeptor-Szintigraphie**

Die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit <sup>111</sup>In-Octreotide hat sich zur Lokalisationsdiagnostik von Metastasen und Primärtumoren von neuroendokrinen Tumoren bewährt.<sup>53</sup> Eine Sensitivität der Untersuchung bei Somatostatinrezeptor-exprimierenden Metastasen und Primärtumoren von über 90% wird in der Literatur beschrieben.<sup>54,55</sup>

Eine Weiterentwicklung stellen neuere Tracer mit höherer Rezeptoraffinität und PET-fähigen Nukliden dar, wie z.B. Ga-68-DOTATOC. Hiermit lassen sich nach ersten Untersuchungen auch wesentlich kleinere Tumormanifestationen als mit <sup>111</sup>In-Octreotide nachweisen.<sup>56</sup>

Die Gruppe der neuroendokrinen Tumore macht jedoch nur einen kleinen Anteil der Primärtumoren beim CUP-Syndrom aus.

#### **1.1.4.9. F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie beim CUP-Syndrom**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit <sup>18</sup>F-Fluordeoxyglucose (FDG) bietet sich zur Untersuchung von Patienten mit CUP-Syndrom deshalb an, weil der gesamte Körper in einem Untersuchungsgang untersucht werden kann und sich viele häufig vorkommende Tumorentitäten samt ihrer Metastasen anhand ihres gesteigerten Glucose-Metabolismus nachweisen lassen.

Glucose-Hypermetabolismus (und damit FDG-PET Nachweisfähigkeit) wird insbesondere bei folgenden Tumorentitäten angetroffen:

- Gliome, wobei sich erst Gliome vom Grad III bis IV ausreichend gut vom Gehirn abgrenzen lassen<sup>57</sup>. Sie sind im Falle des CUP-Syndroms jedoch nicht relevant.
- Kopf-Hals-Tumore (z.B. Chisin et al. und Kau et al.: Sensitivität 90% und Spezifität 94% bezüglich Lymphknotenmetastasen)<sup>49, 58</sup>
- Schilddrüsenkarzinome: Medulläre Schilddrüsen-Karzinome (z.B. Diehl et al.: Sensitivität 78%, Spezifität 79%)<sup>59</sup>. Undifferenzierte Schilddrüsen-Karzinome (höherer FDG-Uptake als bei gut differenzierten Schilddrüsenkarzinomen)<sup>60</sup>.
- Ösophaguskarzinome (z.B. Flamen et al.: Primärtumor: Sensitivität 95%, Lymphknotenmetastasen: Sensitivität 46%, Spezifität 90%)<sup>61</sup>.
- Nicht kleinzellige Bronchialkarzinome<sup>62</sup> (z.B. Knapp et al.: Sensitivität 90% – 98% und Spezifität 80% - 90% für maligne Lungentumoren)<sup>53</sup>.
- Pankreastumore (z.B. Zimny und Schumpelick: Sensitivität ca. 92% und Spezifität ca. 82%)<sup>63</sup>.
- Kolorektale Karzinome (z.B. Abdelnabi et al.: Primärtumor: Sensitivität 100%, Spezifität 43%, Lymphknotenmetastasen: Sensitivität 29%, Spezifität 85%, Lebermetastasen: Sensitivität 88%, Spezifität 100%)<sup>64</sup>.
- Nierenzell-Karzinome (z.B. Ramdave et al.: Accuracy 94%<sup>65</sup>, Bachor et al.: Sensitivität 77%)<sup>66</sup>.
- Nicht seminomatöse Keimzelltumoren des Mannes (z.B. Hain et al.: Positiver prädikativer Wert 100%, negativer prädikativer Wert 76 – 91%)<sup>67</sup>.
- Ovarialkarzinome (z.B. Fenchel et al.: Sensitivität 50%, Spezifität 78%)<sup>68</sup>.
- Mamma-Karzinome (z.B. Avril et al.: Sensitivität 68% - 94%, Spezifität 84% - 97%)<sup>69</sup>.
- Muskuloskelettale Tumore, insbesondere high-grade-Tumore (z.B. Schwarzbach et al.)<sup>70, 71</sup>.
- Maligne Melanome (z.B. Damian et al.: 93% Sensitivität bei Metastasen<sup>72</sup>, Steinert et al.: Sensitivität 92%, Spezifität 77% - 100%<sup>73</sup>).

- Maligne Lymphome (z.B. Stumpe et al.: Sensitivität 89%, Spezifität 100%)<sup>74</sup>.
- M. Hodgkin (z.B. Hültenschmidt et al.: Zuverlässigkeit beim Staging 91%, Zuverlässigkeit beim Rezidiv-Verdacht 83%)<sup>75</sup>.

Die überwiegende Anzahl an Publikationen, die die Rolle der FDG-PET bei der Abklärung des CUP-Syndroms evaluieren, beschränkt sich auf die Detektion des Primärtumors und das Staging der Tumorerkrankung, also auf eine ausschließlich diagnostische Fragestellung. Eine Reihe von Publikationen behandelt jedoch zusätzlich die sich zwangsweise anschließenden Fragestellungen: Hat das Ergebnis der FDG-PET-Untersuchung Relevanz für die onkologische Behandlung des Patienten und besteht ein möglicher Einfluss auf die Prognose?

Hier die Ergebnisse einiger dieser Arbeiten:

Schipper et al.<sup>76</sup> untersuchten 16 Patienten mit CUP-Syndrom bei Halslymphknotenmetastasen, bei denen weder Panendoskopie noch Computertomographie einen Primärtumor zeigen konnten. Dabei konnten in 7 Fällen FDG-Anreicherungen gefunden werden, die auf die Lokalisation eines Primärtumors deuteten. In den 4 Fällen, in denen eine Biopsie in dieser Region möglich war, konnte in 3 Fällen tatsächlich der Primärtumor nachgewiesen werden. Alle klinisch oder durch Computertomographie nachgewiesenen Metastasen konnten auch mit der FDG-PET identifiziert werden.

Eine Studie von Mukherji et al.<sup>25</sup> untersuchte 18 Patienten, die Halslymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms bei unbekannter Lokalisation des Primärtumors aufwiesen. Dabei kam ein FDG-SPECT- (Koinzidenz-System) zur Anwendung. Für den Nachweis des Primärtumors ergaben sich eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 38%. Die im Vergleich durchgeführte CT wies eine Sensitivität von 36% bei einer Spezifität von 71% auf. Beide Untersuchungsmodalitäten kombiniert ergaben eine Sensitivität von 91%.

Kole et al.<sup>77</sup> untersuchten eine heterogene Gruppe von Patienten mit CUP-Syndrom. Alle 29 Patienten waren dabei zuvor erfolglos computertomographisch und teilweise endoskopisch untersucht worden. Alle bekannten Metastasen konnten durch die FDG-PET ohne falsch-positive Befunde nachgewiesen werden. Der Primärtumor wurde in 24% der Fälle gefunden und histologisch gesichert. Bei 3 Patienten ohne Primärtumor-nachweis in der FDG-PET wurde im klinischen Verlauf später ein Primärtumor manifest. Das Überleben der Patienten wurde auch durch eine erfolgreiche FDG-PET nicht statistisch signifikant verändert, auch wenn ein Patient, dessen Primärtumor chirurgisch in sano entfernt werden konnte, noch 3 Jahre später rezidivfrei war.

Bei keinem der 8 Patienten mit Melanommetastasen konnte ein Primärtumor mit der FDG-PET nachgewiesen werden.

Keyes et al.<sup>78</sup> fanden in einer FDG-PET Analyse bei HNO-Tumoren, dass sich in den Fällen von Halslymphknotenmetastasen eines CUP-Syndroms nur eine geringe Detektionsrate des Primärtumors (<10%) ergab.

Eine spätere Arbeit aus der gleichen Arbeitsgruppe<sup>79</sup> bestätigt die geringen Erfolge bei der Primärtumorsuche bei Patienten mit Halslymphknotenmetastasen bei unbekanntem Primärtumor mittels FDG-PET. Nur bei einem von 13 Patienten konnte der Primärtumor mit der FDG-PET korrekt identifiziert werden. Demgegenüber standen 6 falsch-positive und 2 falsch-negative Befunde. Bei 10 Patienten konnte der Primärtumor mit keiner der Untersuchungsmethoden (auch nicht mit CT) gefunden werden.

Lassen et al.<sup>80</sup> untersuchten 20 Patienten mit CUP-Syndrom, bei denen sich trotz extensiver Standarddiagnostik inklusive Computertomographie kein Primärtumor nachweisen ließ. Durch die FDG-PET ließ sich bei 45% der Patienten der Primärtumor ebenso wie alle bekannten Metastasen darstellen. Die Rate falsch-positiver Befunde lag bei 20% für die Detektion des

Primärtumors. Bei 6 von 9 Patienten mit richtig-positivem FDG-PET-Befund war der vorausgegangene CT-Scan negativ. Bei 3 Patienten mit negativem FDG-PET-Befund wurde später im klinischen Verlauf der Primärtumor manifest.

AAassar et al.<sup>48</sup> berichten über 17 Patienten mit CUP-Syndrom bei Halslymphknotenmetastasen überwiegend von Plattenepithelkarzinomen, die nach CT und/oder MRT einer FDG-PET-Untersuchung zugeführt wurden. Bei 2 Patienten wurde ein Adenokarzinom der Lunge gefunden. Bei den übrigen 15 Patienten konnte in 7 Fällen der Primärtumor gefunden werden, davon in nur 5 Fällen auch mittels CT oder MRT. Es gab keine falsch-negativen, aber 3 falsch-positive Befunde durch FDG-PET.

Périé et al.<sup>81</sup> untersuchten 4 Patienten mit CUP-Syndrom bei Halslymphknotenmetastasen mittels eines FDG-SPECT-Systems (Koinzidenz Gammakamera). Dabei konnte bei 3 von 4 Patienten der Primärtumor gefunden werden.

Bohuslavizki et al.<sup>82</sup> untersuchten 53 Patienten mit CUP-Syndrom bei überwiegend Halslymphknotenmetastasen. Dabei konnte die FDG-PET bei 20 Patienten den Primärtumor nachweisen. In 7 Fällen lag ein suspekter FDG-Herd vor; eine gezielte Biopsie erbrachte jedoch keinen malignen Befund. Bei einem Drittel der Patienten beeinflusste die PET die therapeutische Strategie, insbesondere bei 10 Patienten, bei denen ein Bronchialkarzinom detektiert wurde.

Jungehulsing et al.<sup>3</sup> berichten von 27 Patienten mit CUP-Syndrom und Halslymphknotenmetastasen, bei denen die FDG-PET in 7 Fällen den Primärtumor darstellen konnte und in 8 Fällen das therapeutische Vorgehen signifikant veränderte.

Rades et al.<sup>83, 84</sup> untersuchten 52 Patienten mit CUP-Syndrom bei unterschiedlicher Metastasierung: Lymphknotenmetastasen, viszerale Metastasen oder disseminierte Metastasierung. Bei 40% der Patienten konnte der Primärtumor detektiert werden. Demgegenüber stehen 19% falsch positive Befunde. Eine besondere zusätzliche Bedeutung messen die Autoren der Erkennung einer Disseminierung der Tumorerkrankung mit Hilfe der FDG-PET bei: 37% der Tumoren, die sich initial bei unterschiedlichen diagnostischen Prozeduren als lokalisierte Erkrankung dargestellt hatten, zeigten eine eindeutige Disseminierung. Insgesamt hatte die FDG-PET bei 63% der Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Behandlung.

Regelink et al.<sup>85</sup> untersuchten 50 Patienten mit CUP-Syndrom bei cervikalen Lymphknotenmetastasen. In 8% der Fälle wurde der Primärtumor mittels FDG-PET detektiert, in 12% der Fälle wurden bisher unbekannte Fernmetastasen nachgewiesen. Die Autoren weisen darauf hin, dass durch die FDG-PET in 20% ihres Patientenkollektivs eine Änderung des geplanten Therapieregimes erfolgte. Darüber hinaus erzielte die FDG-PET im Vergleich zur CT und MRT höhere Werte bezüglich Sensitivität und Spezifität, selbst wenn CT und MRT kombiniert betrachtet wurden.

Die oben zitierten Studien basieren auf relativ kleinen Patientenzahlen mit heterogener Zusammensetzung. Dies kann ein Grund für die große Streubreite bezüglich Sensitivität und Spezifität der FDG-PET beim CUP-Syndrom sein. Mehrheitlich wird aber die Bedeutung der FDG-PET für die weitere Therapiestrategie betont, auch wenn es einzelne Studien gibt, die keinen Nutzen einer FDG-PET beim CUP-Syndrom sehen.

Nach einer Meta-Analyse von 15 Studien (n=298) von Delgado-Bolton et. al. kann mittels FDG-PET der Primärtumor in 43% der 298 Fälle detektiert werden<sup>86</sup>.



### 1.1.5. Behandlungsmöglichkeiten

Verschiedene Therapiekonzepte zur Behandlung des CUP-Syndroms wurden in klinischen Studien evaluiert. Ein allgemein akzeptierter Standard, der für alle CUP-Situationen empfohlen werden kann, existiert jedoch nicht.

Die **ESMO** schlägt Behandlungen in Abhängigkeit von der Histologie und der Ausbreitung des CUP-Syndroms vor (Definition von Untergruppen)<sup>11</sup>:

- Cervikale Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms: Radiotherapie im N1- und N2-Stadium, Chemotherapie auf Platin-Basis bei höheren Stadien.
- Schlecht differenzierte Karzinome mit überwiegendem Lymphknotenbefall: Auf Platin basierende Chemotherapie-Kombination.
- Frauen mit isolierten axillären Lymphknotenmetastasen: Vorgehen wie beim Mamma-Ca mit entsprechendem Lymphknotenstatus.
- Frauen mit Peritonealkarzinose: Platin basierte Chemotherapie entsprechend einer Therapie wie bei einem Ovarialkarzinom FIGO III.
- Leber- oder Knochenmetastasen oder multilokuläre Metastasen: Palliative Chemotherapie mit geringer Toxizität oder nur supportive Maßnahmen.

**Pavlidis et al.**<sup>16</sup> empfehlen für bestimmte Untergruppen folgende Behandlungsstrategien:

- Gering differenzierte Karzinome mit Verteilung entlang der Mittellinie (Extragenadales Keimzell-Syndrom): Platin-basierte Chemotherapie wie bei Keimzelltumoren.
- Solitäre Metastasen, insbesondere solitäre inguinale Lymphknotenmetastasen: Operative Entfernung und evtl. Radiotherapie
- Gering differenzierte neuroendokrine Karzinome: Platin/Etoposid-basierte Chemotherapie.
- Osteoblastische Knochenmetastasen und eindeutig erhöhter PSA-Wert: Antihormonelle Therapie wie beim Prostata-Karzinom.

Das **National Cancer Institute der USA** macht folgende Empfehlungen zur Therapie:<sup>87</sup>

- Cervikale Lymphknotenmetastasen: Radikale Radiotherapie der cervikalen Lymphknoten und der möglichen Lokalisationen eines Primärtumors im HNO-Bereich in kurativer Zielsetzung oder präoperative Radiotherapie mit anschließender radikaler Neck dissection oder radikale Neck dissection mit anschließender Radiotherapie möglicher Lokalisationen eines Primärtumors im HNO-Bereich oder radikale Neck dissection als alleinige Behandlungsmaßnahme. Auch kombinierte Radio-Chemotherapien werden als therapeutische Optionen dargestellt.
- Gering differenzierte Karzinome: Chemotherapie wie bei disseminierten Keimzelltumoren (unabhängig von  $\beta$ -HCG- und AFP-Spiegeln), z.B. mit Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin und evtl. Doxorubicin und evtl. Etoposid statt Vinblastin. Es werden Response-Raten von 63%, Raten von 26% mit kompletter Response und krankheitsfreies Langzeitüberleben in 16% der Fälle beschrieben.<sup>88</sup> Auch Kombinationen mit Gemcitabin, Carboplatin oder Paclitaxel haben sich in klinischen Studien bewährt.<sup>89, 90</sup>
- Gering differenzierte neuroendokrine Tumore: Chemotherapie auf Cisplatin- oder Doxorubicin-Basis.<sup>91</sup>
- Frauen mit peritonealer Adenokarzinomatose: Chemotherapie wie bei einem Ovarialkarzinom in vergleichbarem Stadium.<sup>92, 93</sup>
- Isolierte axilläre Lymphknotenmetastase bei occultem Mamma- oder Bronchialkarzinom: Lymphknotendissection mit oder ohne Mastektomie oder Radiotherapie der Brust in kurativer Zielsetzung.<sup>94</sup> Bei nachgewiesenem Mammakarzinom oder weiteren Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms: zusätzliche adjuvante Chemotherapie.<sup>38</sup>
- Inguinale Lymphknotenmetastasen: Lokale Exzision als alleinige Maßnahme oder oberflächliche Leistendissection oder lokale Exzisionsbiopsie mit nachfolgender Radiotherapie, Leistendissection oder Chemotherapie.<sup>95</sup>
- Melanommetastase in einer Lymphknotenstation: Radikale Lymphknoten-dissection

- Multiple Metastasen mit Hinweis auf einen kurativ oder hinreichend erfolgreich behandelbaren Primärtumor: Entsprechende Standard-Therapie wie z.B. Hormontherapie beim Prostata- und Mammakarzinom, J-131-Therapie beim Schilddrüsenkarzinom und Chemotherapie bei Mamma- und Ovarialkarzinomen, die nicht auf Hormontherapie ansprechen.
- Multiple Metastasen ohne Hinweis auf einen kurativ oder hinreichend erfolgreich behandelbaren Primärtumor: Therapie nur im Rahmen von (experimentellen) klinischen Studien.
- Rezidiv bei CUP: Therapien nur im Rahmen von klinischen Studien.

Aus diesen Therapieempfehlungen wird deutlich, dass das Ziel der Anwendung der FDG-PET beim CUP-Syndrom nicht wie in den meisten o.g. Studien ausschließlich die Detektion des Primärtumors sein sollte. Bei Erfolglosigkeit der FDG-PET in der Detektion des Primärtumors kann die FDG-PET immer noch eine genaue Darstellung der Ausbreitungssituation (Metastasierung) der Tumorerkrankung liefern, was die Auswahl einer optimierten Therapiestrategie (siehe oben) ermöglicht. Der Beitrag der FDG-PET zur Ausbreitungsbestimmung ist unbestritten und sollte bei der Evaluation des CUP-Syndroms immer mitbewertet werden.

## **1.2. Die Positronen-Emissions-Tomographie mit <sup>18</sup>F-FDG**

### **1.2.1. Grundlagen und Technik der Positronen-Emissions-Tomographie**

#### **1.2.1.1. Beta-Zerfall, Annihilation und Vernichtungsstrahlung**

Der Kernprozess, der der Positronen-Emissions-Tomographie zugrunde liegt, ist die Umwandlung eines protonenreichen Nuklids, das ein Proton in ein Neutron überführt und dabei ein Positron und ein Neutrino aussendet. Während das ungeladene Neutrino nur äußerst selten in Wechselwirkung mit anderen Teilchen tritt, wird das positiv geladene Positron in den Atomhüllen anderer Atome abgebremst. Schließlich fängt das Positron ein Elektron ein. Die beiden Teilchen haben die gleiche Masse, jedoch entgegengesetzte Ladung; das Positron ist das Antiteilchen des Elektrons. Nun folgt ein Annihilation genannter Vorgang, bei dem die Masse beider Teilchen in zwei Photonen (Gammaquanten) mit einer Energie von je 511 keV umgewandelt wird. Diese zwei Photonen der sogenannten Vernichtungsstrahlung entfernen sich dann in einem Winkel von annähernd 180° zueinander.

#### **1.2.1.2. Detektion der Gamma-Quanten**

Diese Gammaquanten und nicht - wie der Name suggerieren könnte - die Positronen selbst werden mit dem PET-Scanner nachgewiesen. In den Detektoren der PET-Scanner werden dabei Kristalle (bisher überwiegend Wismutgermanat - BGO) verwendet, die eine hohe Wechselwirkungswahrscheinlichkeit für Gammaquanten hoher Energie haben. Dabei werden im Kristall Compton- und Photoelektronen erzeugt, die wiederum abgebremst werden und zur Freisetzung von Lichtquanten führen. Gelegentlich werden auch Gadolinium Oxyorthosilikat (GSO)-Kristalle verwendet, die kürzere und hellere Lichtblitze aussenden, jedoch eine geringere Dichte und somit geringere Nachweiswahrscheinlichkeit für Gamma-Quanten hoher Energie aufweisen. In

jüngerer Zeit kommen zunehmend Lutetium Oxyorthosilikat (LSO)-Kristalle zum Einsatz, deren Lichtblitze noch kürzer und heller sind und die von der Dichte her zwischen BGO und GSO liegen.<sup>96</sup> Die unterschiedlichen Kristalle eignen sich in unterschiedlicher Weise für Aufnahmen im 2-D- und im 3-D-Modus (s.u.). Den Kristallen nachgeschaltet sind Photomultiplier, die die Lichtquanten in zählbare elektrische Impulse umwandeln.

### **1.2.1.3. Elektronische Kollimierung, Auflösung**

Der wesentliche Vorteil der PET mit Positronenstrahlern im Vergleich zu den klinischen nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren mit Gammakameras ist die Möglichkeit der elektronischen Kollimierung.

Bei Aufnahmen mit Gammakameras werden Blei-Kollimatoren benötigt, um ein registriertes Gammaquant einem Entstehungsort bzw. zunächst einer Einfallrichtung zuordnen zu können. Hierdurch kommt es jedoch zu einer Einschränkung der Empfindlichkeit, da ein Teil der Gammaquanten in den Kollimatoren abgefangen wird.

Bei der PET hingegen werden keine Kollimatoren gebraucht. Es werden nur Ereignisse als wahr zugelassen, wenn innerhalb einer kurzen Zeit, dem Koinzidenzintervall von ca. 10 ns, zwei gegenüberliegende der meist ringförmig angeordneten Detektoren diese registriert haben. Diese Ereignisse entsprechen dann überwiegend den zwei in 180° entgegengesetzter Richtung ausgesandten Gammaquanten der Vernichtungsstrahlung.

Damit kann der Entstehungsort der zwischen den beiden Detektionsorten liegenden Koinzidenzlinie zugeordnet und später mittels Rechenoperationen der genaue Entstehungsort bestimmt werden.

Die physikalisch mögliche Genauigkeit der Ortsbestimmung wird dabei von zwei Faktoren limitiert:

1. Bevor es zum Elektroneneinfang und zur Annihilation kommt, legt das Positron eine Wegstrecke zurück. Die mittlere und maximale freie Weglänge

ist abhängig von der Energie der Positronen und liegt z.B. beim F-18 bei 1,0 bzw. 2,4 mm.

2. Der Winkel zwischen den beiden Gammaquanten der Vernichtungsstrahlung kann abhängig von der Eigengeschwindigkeit des Positrons bei der Annihilation um ca.  $0,25^\circ$  von  $180^\circ$  abweichen. Daraus ergibt sich eine mögliche Abweichung von ca. 2,2 mm bei einem Durchmesser des Detektorrings von 1 m.

So ergibt sich insgesamt eine räumliche Grenzauflösung von ca. 3 mm, die auch durch technische Verbesserungen der Geräte nicht unterschritten werden kann.

Technisch wird die Auflösung dadurch limitiert, dass aufgrund der Größe der einzelnen Detektoren nur eine begrenzte Anzahl von Koinzidenzlinien zwischen verschiedenen Detektoren unterscheiden werden kann. Die aktuellen PET-Scanner realisieren mit Auflösungen um 4 mm bereits eine gute Annäherung an die theoretische physikalische Auflösungsgrenze.

#### **1.2.1.4. 2D- und 3D-Aufnahmemodus**

Um die Ausbeute an zählbaren Ereignissen weiter zu steigern, können Koinzidenzen nicht nur zwischen Detektoren eines Ringes, sondern auch zwischen Detektoren mehrerer, in axialer Richtung hintereinander angebrachter Detektorenringe zugelassen werden. Dieser Aufnahmemodus wird als 3D-Modus bezeichnet, da Ereignisse nicht nur aus einer, sondern aus verschiedenen transversalen Schichten aufgezeichnet werden. Problematisch ist der damit verbundene Anstieg zufälliger (random) oder gestreuter (scattered) Koinzidenzen. Diese werden im 2D-Modus zum Teil abgefangen, indem zwischen den Detektorenringen Bleisepten angebracht werden, die - ähnlich den Kollimatoren bei der Gammakamera - Gammaquanten aus anderen transversalen Ebenen absorbieren können. Jede transversale Ebene wird so separat aufgenommen. Um die Ausbeute trotzdem möglichst hoch zu halten,

werden aber weiterhin nicht nur Koinzidenzen zwischen genau gegenüberliegenden Detektoren zugelassen, sondern auch Koinzidenzlinien zwischen Detektoren, die in einem gewissen Winkel gegenüberliegen. Für die Aufnahme im 2-D-Modus, bei dem ein Teil der Gammaquanten von den Kollimatoren abgefangen wird, muss die Nachweiswahrscheinlichkeit der übrigen Gammaquanten im Kristall möglichst hoch sein. Hier haben die BGO-Kristalle mit ihrer hohen Dichte einen Vorteil. Im 3-D-Modus ist eine kurze Szintillationszeit des Kristalls notwendig, um das Koinzidenzintervall so klein wie möglich wählen zu können, damit zufällige Koinzidenzen limitiert werden. Außerdem ist eine hohe Energie-Auflösung notwendig, um gestreute Gammaquanten anhand ihrer geringeren Energie erkennen zu können. In diesen beiden Bereichen sind LSO und GSO dem BGO überlegen.

#### **1.2.1.5. Bildrekonstruktion und Schwächungskorrektur**

Der Patient wird in mehreren Etappen axial auf einer Liege durch die Öffnung der Detektorenringe gefahren, so dass das Gesichtsfeld des PET-Scanners jeweils angrenzende Körperabschnitte erfasst. Die aufgenommenen Rohdaten werden elektronisch gespeichert und von Computern in Bilder umgewandelt. Benutzt werden hierzu gefilterte Rückprojektionen oder iterative Verfahren wie OS/EM (Ordered Subset Expectation Maximization).

Die Rekonstruktion erfolgt in sagittalen, transversalen und coronaren Ebenen, die unterschiedliche Aktivität wird in Graustufen oder mit Hilfe einer Farbskala abgebildet.

Zur Berücksichtigung unterschiedlich starker Schwächung der Strahlung in verschiedenen Körpergeweben und in Luft bei der Bildrekonstruktion müssen zunächst die Absorptionskoeffizienten  $\mu$  mit einer Transmissionsmessung bestimmt werden ( $\mu$ -Map). Hierzu kreisen üblicherweise eine oder mehrere Ge-68-Stäbe innerhalb der Detektorenringe um den Patienten. Das Ge-68 zerfällt zu dem Positronenstrahler Ga-68. Bei bekannter Aktivität der Quellen kann so

aus der gemessenen Strahlung der im Körper absorbierte oder gestreute Anteil und damit der Korrekturfaktor berechnet werden.

Eine andere Möglichkeit ist die Berechnung der Schwächungskoeffizienten aus CT-Daten. Diese Methode wird bei kombinierten PET/CT-Geräten eingesetzt. Ein wesentlicher Vorteil ist die wesentlich höhere Geschwindigkeit, mit der die Transmissionsdaten erfasst werden können (ca. 1 Minute für den gesamten Körper bei Einsatz eines Multislice-Spiral-CT gegenüber ca. 3 – 4 Minuten je Bettposition von ca. 16 cm bei einem Transmissionsscan mit Ga-68). und das geringere Rauschen in den erzielten Bilddaten.

Die nichtlineare Umrechnung der  $\mu$ -Maps aus den CT-Schnitten auf die  $\mu$ -Maps der 511 keV-Gammastrahlung ist mit Rechnern möglich. Sie erfordert eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Effekte, die zur Schwächung der Röntgenstrahlung und der Gammastrahlung beitragen. Bei der Röntgenstrahlung kommt der Photoeffekt stärker zum Tragen, der stark von der Kernladungszahl  $Z$  des durchstrahlten Gewebes abhängt. Die höherenergetische Annihilationsstrahlung wird demgegenüber stärker durch den Compton-Effekt geschwächt, der überwiegend durch die Dichte des durchstrahlten Gewebes beeinflusst wird. Diese Unterschiede können besonders bei vorhandenen Metall-Implantaten<sup>97</sup> oder bei der Verwendung von Röntgenkontrastmittel<sup>98</sup> durch eine nicht exakte Schwächungskorrektur zu Artefakten in den resultierenden Bildern führen.

Bei Gabe von Röntgenkontrastmittel kann zusätzlich eine schnelle Umverteilung und Ausscheidung des Kontrastmittels zu Artefakten führen, wenn ein Kontrastmittel eine Schwächung der Röntgenstrahlung während der CT-Aufnahme bewirkt, während der PET-Akquisition aber nach Umverteilung eine Schwächung der Gammastrahlung an anderer Stelle verursacht. Diese Effekte sind jedoch meist außerhalb der großen Gefäße gering.

Da eine CT-Untersuchung eher einer Momentaufnahme entspricht, während die PET-Akquisition mehrere Minuten pro Bettposition beansprucht, müssen entsprechend adaptierte Atemprotokolle Verwendung finden, um hierdurch bedingte Unterschiede in der Organlage zwischen den Untersuchungsteilen möglichst gering zu halten.<sup>99</sup>



Für Aufnahmen des Gehirns kann aufgrund der relativ einfachen und wenig variablen Geometrie anstelle einer Schwächungskorrektur anhand von gemessenen  $\mu$ -Werten auch eine Schwächungskorrektur nach mathematischen Modellen erfolgen, was hier zu vergleichbaren Ergebnissen führt.<sup>100</sup>

#### **1.2.1.6. Bildfusion**

Da die PET zwar detaillierte Informationen zu Stoffwechselprozessen liefert, sich daraus jedoch nur wenige anatomisch-morphologische Informationen ableiten lassen, kann es schwierig sein, die mittels PET gemessene Aktivität exakt einem Organ bzw. einer morphologischen Struktur zuzuordnen. Eine Lösung dieses Problems kann durch Fusion der PET-Bilddaten mit Bilddaten einer morphologisch hoch auflösenden Untersuchung wie CT und MRT erreicht werden. Hierzu werden Daten, die von der gleichen Stelle innerhalb des Körpers stammen, mit Rechnern verarbeitet und gemeinsam abgebildet. Die Daten der beiden Untersuchungsmodalitäten werden z.B. in unterschiedliche Farbskalen umgewandelt, mit Wichtungsfaktoren versehen, addiert und in einem Bild dargestellt.

Durch Rechenoperationen können Abweichungen in den Koordinaten der korrespondierenden Bilddaten, die durch verschiedene Lagerung während der Untersuchungen entstehen können, zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden. Am genauesten ist dies für das Gehirn möglich, da hier im Wesentlichen nur Kippung, Rotation und Abbildungsmaßstab ausgeglichen werden müssen. Für den restlichen Körper, wo vor allem auch ungleichmäßige Dehnungen berücksichtigt werden müssen, ist das Verfahren aufwändiger und weniger sicher.

Bei kombinierten PET/CT-Geräten kann eine CT- und eine PET-Untersuchung unmittelbar nacheinander erfolgen kann, ohne dass der Patient zwischenzeitlich umgelagert werden muss. Auf diese Weise können sehr genaue Bildfusionen mit nur sehr geringer Abweichung zwischen den verschiedenen Untersuchungsmodalitäten erstellt werden.<sup>99</sup>

### **1.2.1.7. Qualitative und quantitative Auswertung**

Die Auswertung und Beurteilung der gewonnenen Daten erfolgt bei onkologischen Fragestellungen und Verwendung von F-18-FDG als Tracer (siehe unten) überwiegend visuell. Fokale Aktivitätsanreicherungen an Orten, an denen normalerweise nur eine geringe physiologische Aktivität vorhanden ist, geben dabei einen Hinweis auf Gewebe eines malignen Tumors an dieser Stelle.

Bei der PET kann diese Aktivitätsanreicherung auch quantifiziert werden. Dabei wird üblicherweise der „Standardized Uptake Value“ (SUV) benutzt, der als Aktivitätskonzentration im Gewebe [Bq/g] / applizierte Aktivität [Bq] / Körpergewicht [g] definiert ist. Dieser ist jedoch störanfällig, da viele Faktoren wie Zeitpunkt der Messung nach Injektion, Größe des zu messenden Bereichs (Region of Interest, ROI) und vor allem Partialvolumeneffekte berücksichtigt werden müssen. Außerdem lassen sich selten exakte Grenzwerte festlegen, anhand derer z.B. zwischen benignen und malignen Läsionen unterschieden werden könnte. Seine Anwendung ist daher umstritten.<sup>101</sup> Hilfreich ist der SUV-Wert bei Verlaufskontrollen, um eine Zunahme oder Abnahme der Speicherintensität von Malignomen nachweisen zu können. In diesem Fall ist es möglich, alle Untersuchungsparameter nahezu konstant zu halten und somit vergleichbare, aussagekräftige SUV-Werte zu erhalten.

## **1.2.2. F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG)**

### **1.2.2.1. F-18-FDG als PET-Tracer bei onkologischen Fragestellungen**

Das Radiopharmakon 2[F-18]-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG) ist der zurzeit am häufigsten eingesetzte Tracer für PET-Untersuchungen mit onkologischen Fragestellungen.

Das Radionuklid <sup>18</sup>F besitzt mit 110 min eine deutlich längere Halbwertszeit als die anderen im Zyklotron produzierten Positronenstrahler, die standardmäßig zu

PET-Untersuchungen eingesetzt werden. Daher ist es möglich, F-18-markierte Tracer über gewisse Strecken zu transportieren, so dass sich das Zyklotron nicht in unmittelbarer Nähe zum PET-Scanner befinden muss. FDG ist bisher der einzige PET-Tracer, der in Deutschland zugelassen und kommerziell verfügbar ist.

Seine hervorragende Eignung, verschiedene Tumoren bei PET-Untersuchungen nachzuweisen, wurde im Abschnitt „F-18-FDG-PET beim CUP-Syndrom“ dargestellt.

FDG ist ein Analogon der Glucose. Wie diese wird es über Carrier-Systeme über erleichterte Diffusion in die Zellen aufgenommen und dient dort als Substrat für das Enzym Hexokinase. Die Hexokinase vermittelt den ersten Schritt der Glykolyse, die Phosphorylierung der Glucose mittels Adenosintriphosphat (ATP) zu Glucose-6-Phosphat. Analog dazu wird 2-FDG in 2-FDG-Phosphat umgewandelt. Diese Reaktion läuft fast ausschließlich in dieser Richtung ab. Die phosphorylierten Produkte können die Zelle jetzt nicht mehr verlassen. Während Glucose-6-Phosphat von dem Enzym Glucose-6-Phosphat-Isomerase zum Fructose-6-Phosphat umgebaut und weiter verstoffwechselt wird, kann die Glucose-6-Phosphat-Isomerase das 2-FDG-Phosphat nicht als Substrat verwerten. 2-FDG-Phosphat reichert sich daher in der Zelle an. Dieser Mechanismus wird als „Trapping“ bezeichnet.

Wichtig für onkologische Fragestellungen ist, dass Zellen verschiedener Tumore durch eine Überexpression von Glucose-Transportern wesentlich mehr FDG nach intrazellulär einschleusen als normale Körperzellen.

Somit kann aus einer fokalen FDG-Anreicherung auf das Vorhandensein von Zellen eines malignen Tumors geschlossen werden.<sup>102</sup>

#### **1.2.2.2. Toxizität**

Es gibt bisher keine Berichte über toxische Wirkungen von FDG in Dosen, wie sie zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Auch bei Verabreichung

einer bis zu 1000-fachen Dosis / kg Körpergewicht wurden im Tierexperiment keine akuten oder chronischen Schäden nachgewiesen.<sup>102</sup>

### **1.2.2.3. Strahlenbelastung**

Für eine PET-Untersuchung bei onkologischer Fragestellung werden üblicherweise 370 MBq F-18-FDG intravenös injiziert. Der Anteil der FDG, der nicht in die Zellen eingeschleust wird, verlässt den Körper zum überwiegenden Teil schnell mit dem Urin. Die Harnblase ist daher das kritische Organ, das der höchsten Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Es ist daher üblich, nach der FDG-Injektion ein Diuretikum zu injizieren, um für eine beschleunigte Harnausscheidung zu sorgen und somit die Strahlenbelastung der Harnblase gering zu halten.

Der im Körper verbliebene Anteil des F-18 zerfällt mit einer Halbwertszeit von ca. 110 Minuten recht schnell.

Die Organ- und Ganzkörperdosen wurden in mehreren Studien untersucht, wobei insbesondere für die Blasenwand aufgrund verschiedener dynamischer Modelle und der Annahme verschiedener Blasenvolumina und Entleerungsintervalle die Abschätzung schwierig ist.<sup>103</sup>

Deloar et al. berechneten Organdosen anhand von PET-Aktivitätsmessungen und Messungen der Organvolumina mittels MRT.<sup>104</sup> Die am stärksten belasteten Organe waren die Harnblasenwand (0,31 mGy / MBq), das Gehirn 0,037 mGy / MBq und die Nieren (0,028 mGy / MBq). Als effektive Dosis ergaben sich 0,029 mSv/MBq, also ca. 10 mSv für eine Standarduntersuchung. Im Bericht des MIRN-Komitee Nr. 19 von 2002 wird die Ganzkörperdosis auf 0,012 mGy / MBq (4,4 mGy / 370 MBq) geschätzt, die Harnblasenwand erhält eine Dosis von 0,073 mGy / MBq (27,0 mGy / 370 MBq).<sup>105</sup> Dabei wird darauf hingewiesen, dass die effektive Ganzkörperdosis mit Gewichtungsfaktoren nach IRCP etwa doppelt so hoch ist.

Schätzungen über das Malignomrisiko durch Strahlung gehen von einer Induktion eines Malignoms in 0,6‰ der Fälle bei einer Strahlendosis von 10 mSv aus, wobei sich die Malignome je nach Organ mit einer mittleren Latenzzeit von 10 bis 25 Jahren entwickeln.

Berücksichtigt man, dass die untersuchten Patienten bereits an einem Malignom erkrankt sind, und die damit einhergehende Einschränkung der Lebenserwartung, so ist das zusätzliche Risiko in einer Risiko-Nutzen-Abwägung als minimal einzustufen.

### **1.2.3. Daten zur Entwicklung der PET**

Einige Eckdaten in der Entwicklung der Positronen-Emissions-Tomographie sind im folgenden tabellarisch aufgelistet<sup>106</sup>:

- 1928 sagte Dirac die Existenz eines Antiteilchens zum Elektron voraus.
- 1932 konnte Anderson ein solches Teilchen nachweisen und nannte es Positron.
- 1950 wurde der erste Prototyp eines Geräts zur medizinisch genutzten Bildgebung mittels Positronen-Vernichtungsstrahlung entwickelt. Er bestand aus zwei einzelnen, gegenüberliegenden Detektoren, die koinzidente Ereignisse nachwiesen und in zwei Dimensionen über den zu untersuchenden Bereich bewegt wurden. Er wurde im Massachusetts General Hospital konstruiert.
- 1952 folgte die Konstruktion eines klinisch einsetzbaren Geräts zur Detektion von Hirntumoren.
- 1953 wurde die erste PET-Aufnahme eines Hirntumors mit As-74 veröffentlicht.
- 1962 wurde der erste Scanner mit mehreren (2 x 9) Detektoren gebaut, wobei Koinzidenzen auf Koinzidenzlinien zwischen verschiedenen Detektoren registriert werden konnten.

- 1971 konnte ein Scanner fertig gestellt werden, bei dem durch Rotation der Detektorenblöcke um den Patienten tomographische Bilder erstellt werden konnten.
- 1972 stellte Chester erstmals die gefilterte Rückprojektion mit Emissions-Bildern, Transmissions-Bildern und absorptionskorrigierten Bildern zur Bildrekonstruktion aus den Daten vor.
- 1973 prägten Brownell und Bunham den Begriff PET-Bilder für die aus Positronenstrahlern gewonnenen Bilder als Akronym für Positron Emission Tomography. Im gleichen Jahr schlugen Robertson und Cho die ringförmige Anordnung der Detektoren vor.
- 1978 wurde erstmals das Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -FDG für PET-Untersuchungen eingesetzt. Entwickelt wurde es von der Gruppe um Wolf und Fowler.
- 1979 wurde über den ersten Vollringscanner berichtet (Derenzo et al.).
- 1994 stellten Hudson und Larkin den Algorithmus OS/EM zur schnellen iterativen Bildrekonstruktion vor.
- 1998 wurde der erste Prototyp eines kombinierten PET/CT-Scanners von Townsend und Nutt vorgestellt.<sup>107</sup>

### 1.3. Fragestellung der Arbeit

Es soll der Beitrag der FDG-Positronen-Emissions-Tomographie in der diagnostischen Evaluation von Patienten mit CUP-Syndrom analysiert werden.

Als Beitrag im o.g. Sinne wird gewertet:

1. Die Detektion von Primärtumoren.
2. Die Detektion bzw. der Ausschluss weiterer, bislang nicht bekannter Metastasen.
3. Die Detektion von therapierelevanten, komplikationsträchtigen Befunden.

Dabei sollen 2 unterschiedliche Patientenkollektive untersucht werden:

Serie A besteht aus n=169 Patienten mit CUP-Syndrom, die mittels eines „konventionellen“ PET-Scanners untersucht wurden. Verlaufsuntersuchungen sowie zeitlich und räumlich separat durchgeführte diagnostische Maßnahmen (wie z.B. CT, MRT, Histologie) wurden verwendet, um die PET-Befunde weiter zu verifizieren.

Serie B besteht aus n=75 Patienten mit CUP-Syndrom, die mittels eines kombinierten PET/CT-Scanners untersucht wurden. Hier diene insbesondere die integrierte CT zur Qualifikation der PET-Befunde.

Die Detektionsrate von Primärtumoren von PET-Untersuchungen und kombinierten PET/CT Untersuchungen soll ebenfalls verglichen werden.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Untersuchungstechnik**

#### **2.1.1. PET**

Die PET-Untersuchungen wurden im PET-Center der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Stuttgart - Katharinenhospital durchgeführt. Eingesetzt wurde ein ECAT EXACT 47 - Vollringscanner der Firma Siemens / CTI, Knoxville, Tennessee, USA.

Das Gerät besitzt eine Gantryöffnung mit einer lichten Weite von 56 cm. Der Scanner verfügt über 9216 BGO-Kristalldetektoren, wobei jeweils 4 x 4 Detektoren an einen Photomultiplier angeschlossen sind und je 4 Photomultiplier zu einem Block zusammengefasst werden. 4 Blöcke setzen sich wiederum zu einem Bucket zusammen, von denen je 12 einen der drei Ringe bilden.

Mit den drei Ringen wird je Bettposition eine axiale Länge von 16,2 cm abgedeckt. Diese besteht aus 47 Schichten mit einer Dicke von 3,375 mm, entsprechend der Kantenlänge der Detektoreinheiten.

Die gemessene Auflösung im Zentrum des Gesichtsfelds beträgt 5 mm (full width at half maximum, FWHM).

Die Patienten wurden aufgefordert, vor der Untersuchung 12 Stunden lang nichts zu essen und nur zuckerfreie Getränke zu sich zu nehmen. Kontraindikation für eine FDG-PET-Untersuchung war ein erhöhter Blutzuckerspiegel (>140 mg/dl, bestimmt mit einem Blutzucker-Schnelltest).

Im Normalfall erfolgte die i.v.-Applikation einer Standarddosis von 370 MBq F-18-FDG, gefolgt von 10 mg Furosemid (zur Reduktion der Aktivität in der Harnblase und den Nieren). Falls Hinweise auf eine Tumorlokalisation in unmittelbarer Nähe der Harnblase vorlagen, wurde vor der FDG-Injektion ein transurethraler Blasenspülkatheter gelegt und die Harnblase während der



Untersuchung mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Außerdem wurde in diesen Fällen die Furosemid-Dosis auf 20 mg erhöht.

60 Minuten nach der i.v.-Injektion von FDG begann die Akquisition der PET-Daten. Abhängig von der Größe der Patienten wurden 4 bis 8 Bettpositionen im 2D-Modus aufgezeichnet (Standardaufnahmebereich: Schädelbasis bis Symphyse). Bei speziellen Fragestellungen wurden zusätzlich Aufnahmen mit je einer Bettposition angefertigt. Dies betraf häufig die Bereiche: Gesichtschädel, des Hirnschädel und Mammae, letzterer auf einer Spezialliege in Bauchlage mit frei hängenden Mammae angefertigt.

Zur Schwächungskorrektur wurden so genannte "heiße" Transmissionsaufnahmen benutzt (Ge-68/Ga-68-Stabquellen). Dadurch kann der PET-Scan in einem Untersuchungsgang durchgeführt werden: Emission- und Transmissionsmessung erfolgen pro Bettposition jeweils hintereinander, der Patient verbleibt während der gesamten Untersuchung in unveränderter Position auf dem Untersuchungstisch.

Als Standard-Akquisitionsparameter wurden festgelegt: Emission: 8 min. je BP, Transmission 4 min. je BP.

Zwei Bildrekonstruktionsverfahren wurden angewendet: a) ohne Schwächungskorrektur über eine gefilterte Rückprojektion mit einem Hanning-Filter (cut-off-Frequenz 0,5 Ny). b) mit Schwächungskorrektur mittels iterativer Rekonstruktion (OS/EM – Ecat 7.1, Siemens) mit 30 Subsets und einem einzelnen Iterationsschritt.

Die gewonnenen Bilder wurden visuell von zwei Befundern mit mehrjähriger PET-Erfahrung ausgewertet. Ein fokal im Vergleich zum physiologischen FDG-Uptake des entsprechenden Gewebes erhöhter FDG-Uptake ohne andere Erklärung wurde als FDG-Aufnahme in Tumorgewebe gewertet.

Zusätzlich wurde der SUV-Wert in den FDG-positiven Herden bestimmt, um ein Maß für den Glucosemetabolismus zu erhalten (in Zweifelsfällen bei der Differentialdiagnose benigne / maligne hilfreich).

### 2.1.2. PET/CT

Im August 2003 wurde der PET-Scanner durch einen kombinierten PET/CT-Scanner, Discovery LS der Firma GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA, ersetzt.

Bei diesem Gerät sind ein PET-Vollringscanner und ein Spiral-CT hintereinander in einem Gehäuse eingebaut und miteinander gekoppelt, so dass ohne Umlagerung des Patienten PET- und CT-Untersuchungen unmittelbar nacheinander erfolgen können.

Die Gantryöffnung hat eine lichte Weite von 60 cm bei einer Tunellänge von 196 cm. Der PET-Scanner besitzt 18 Detektorringe, die 35 Schichten über eine Länge von 15,3 cm aufzeichnen. Jeder Ring enthält 672 BGO-Kristalle, insgesamt besitzt das Gerät 12096 einzelne Kristalle mit einer Kantenlänge von je 4,0 mm transaxial, 8,1 mm axial und 30 mm radial. Im Zentrum wird eine axiale Auflösung (FWHM) von 4,0 mm erreicht, 20 cm davon entfernt beträgt sie 6,6 mm.

Die PET-Aufnahmen wurden im 2D-Modus mit 4 Minuten Aufnahmezeit je Bettposition durchgeführt. Auch hier wurden zwei Rekonstruktionsverfahren angewandt: a) iterative Rekonstruktion ohne Schwächungskorrektur und b) mit CT-basierter Schwächungskorrektur (OS/EM mit zwei Iterationen und 28 Subsets).

Die CT-Komponente besteht aus einem 4-Zeilen-Spiral-CT. Die Aufnahmen erfolgten zunächst als Low-dose-CT zur Schwächungskorrektur und Lokalisation pathologischer FDG-Herde mit einer Schichtdicke von 5 mm, einer Rotationszeit von 1 sec., einem pitch von 1, einer Röhrenspannung von 120 – 140 kV und einem Röhrenstrom von 80 mA. Bei Bedarf wurden zusätzlich Aufnahmen mit intravenös verabreichtem Kontrastmittel nach diagnostischen Standard-Protokollen durchgeführt.

Die Vorbereitung der Patienten erfolgte weitgehend nach dem gleichen Protokoll wie für die Aufnahmen mit dem reinen PET-Scanner. Abweichend hiervon wurden die Patienten aufgefordert, innerhalb einer Stunde vor

Untersuchungsbeginn ca. 1 Liter Wasser mit 10 ml Gastrolux® CT (370 mg Jod / ml) zu trinken, falls hierfür keine Kontraindikationen vorlagen. Auf das Legen von Blasenspülkathetern konnte verzichtet werden.

## **2.2. Patientengut**

### **2.2.1. Serie A: PET-Untersuchungen**

Im ersten Teil der Studie wurden retrospektiv 200 konsekutive PET-Untersuchungen von Patienten ausgewertet, die uns bei CUP-Syndrom zugewiesen wurden. Die Untersuchungen lagen im Zeitraum von Juni 1997 bis November 2002.

Sieben Untersuchungen wurden ausgeschlossen, da sich im nachhinein eine für eine Metastase gehaltene Läsion als benigne herausstellte und somit kein CUP-Syndrom vorlag (ein Schwannom, ein Neurinom, zwei Leberhämangiome, eine pulmonale Tuberkulose, eine zystische Endometriose und eine radikuläre Zyste). Vier weitere Untersuchungen wurden ausgeschlossen, da lediglich eine für ein paraneoplastisches Syndrom typische Symptomatik bestand, ohne dass ein maligner Tumor gefunden wurde. Weitere drei Untersuchungen wurden ausgeschlossen, da erhöhte Tumormarker (CEA bzw. CA 19-9) vorlagen, jedoch auch im Verlauf keine Tumormanifestationen bekannt wurden.

Nach dem Ausschluss von Mehrfachuntersuchungen bei gleichen Patienten konnten 169 PET-Untersuchungen in die Analyse eingeschlossen werden.

Das Alter der 169 Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 5 bis 89 Jahren, das mittlere Alter bei 58,4 Jahren. Unter ihnen waren 111 Männer (mittleres Alter 59,2 Jahre) und 58 Frauen (mittleres Alter 58,8 Jahre).

### **2.2.1.1. Lokalisation der Metastasen**

Bei der Zuweisung zur PET-Untersuchung waren Metastasen an folgenden Lokalisationen bekannt:

a) Metastasen in nur einer Körperregion:

- cervikale Lymphknoten (75 Pat.)
- ossär (11 Pat.)
- hepatisch (11 Pat.)
- axilläre Lymphknoten (10 Pat.)
- cerebral (7 Pat.)
- pulmonal (7 Pat.)
- abdominelle / pelvine Lymphknoten (6 Pat.)
- inguinale Lymphknoten (3 Pat.)
- Nebenniere (1 Pat.)
- Meningeosis carcinomatosa (1 Pat.)
- Peritonealkarzinose (1 Pat.)
- Pleurakarzinose (1 Pat.)

b) Metastasen in mehreren Körperregionen bei 35 Patienten.

### **2.2.1.2. Histologische Einteilung der Tumoren**

Entsprechend der Histologien der Tumore teilten sich die Patienten wie folgt auf:

- Plattenepithel-Karzinome: 54 Pat.
- Adeno-Karzinome: 25 Pat.
- undifferenzierte Karzinome: 23 Pat.
- pleomorphe Karzinome: 4 Pat.
- großzellige Karzinome: 4 Pat.
- hellzellige Karzinome: 3 Pat.
- maligne Lymphome: 3 Pat.
- kleinzellige Karzinome: 2 Pat.

- glanduläre Karzinome: 2 Pat.
- Sarkome: 2 Pat.
- Mamma-Karzinom: 1 Pat.
- malignes Melanom: 1 Pat.
- neuroendokriner Tumor: 1 Pat.
  
- klinisch eindeutiger Metastasenverdacht, ohne histologische Abklärung vor der PET-Untersuchung: 25 Pat.
- Ergebnis der histologischen Untersuchung zur PET-Untersuchung nicht mitgeteilt und retrospektiv nicht ermittelbar: 19 Pat.

### **2.2.1.3. Voruntersuchungen**

Den Befundern waren die Ergebnisse der Voruntersuchungen bekannt, soweit diese - wie in der überwiegenden Zahl der Fälle - zum Untersuchungszeitpunkt von den anfordernden Ärzten zur Verfügung gestellt worden waren.

Vor PET-Untersuchungen bei Patienten, bei denen ausschließlich cervikale Metastasen bekannt waren (75 PET-Untersuchungen), waren folgende Voruntersuchungen durchgeführt und mitgeteilt worden:

Bei allen Patienten wurden eine klinische Untersuchung, eine HNO-Spiegel-Untersuchung und eine Sonographie des Halses durchgeführt.

Zusätzlich erfolgten folgende Untersuchungen:

- 28 Röntgenuntersuchungen des Thorax
- 2 Mammographien
- 2 Röntgenuntersuchungen des Skelettsystems
- 1 Kolon-Kontrasteinlauf
- 1 Kinematographie des Ösophagus
- 22 CT des Halses

- 17 CT des Thorax
- 9 CT des Abdomens und des Beckens
- 4 CT des Schädels
- 3 CT der Nasennebenhöhlen
- 1 CT der Wirbelsäule
- 9 MRT des Schädels
- 6 MRT des Halses
- 1 MRT der Wirbelsäule
- 22 Skelett-Szintigraphien
- 1 MIBG-Tumorszintigraphie
- 1 Somatostatinrezeptor-Szintigraphie
- 23 Sonographien des Abdomens
- 19 Pharyngo-Laryngo-Ösophago-Bronchoskopien
- 3 Gastroskopien
- 1 Bronchoskopie
- 1 Koloskopie

Insgesamt wurden somit Ergebnisse von 220 bildgebenden Untersuchungen (im Mittel 3,3 Untersuchungen vor jeder PET-Untersuchung) und 24 endoskopischen Untersuchungen (im Mittel eine Endoskopie vor 35% der PET-Untersuchungen) mitgeteilt.

Vor den PET-Untersuchungen bei Patienten mit bekannten Metastasen außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs (94 PET-Untersuchungen), erfolgten folgende Untersuchungen:

Bei allen Patienten wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurden Ergebnisse folgender Untersuchungen mitgeteilt:

- 13 Sonographien des Halses
- 31 Sonographien des Abdomens
- 9 Sonographien der Mammae
- 31 Röntgenaufnahmen des Thorax

22 Mammographien  
9 Röntgenaufnahmen des Skelettsystems  
6 Röntgenuntersuchungen des Gastrointestinaltrakts mit Kontrastmittel  
1 Ausscheidungsurogramm  
47 CT des Thorax  
43 CT des Abdomens und Beckens  
16 CT des Halses  
9 CT des Schädels  
4 CT der Wirbelsäule  
8 MRT der Wirbelsäule  
6 MRT des Abdomens und des Beckens  
6 MRT der Mammae  
5 MRT des Schädels  
4 MRT des Halses  
41 Skelett-Szintigraphien  
6 Schilddrüsen-Szintigraphien  
1 Somatostatinrezeptor-Szintigraphie  
28 Gastroskopien  
26 Koloskopien  
10 Brochoskopien  
4 Pharyngo-Laryngo-Ösophago-Bronchoskopien  
4 ERCP  
2 Endosonographien

Insgesamt wurden somit die Ergebnisse von 324 bildgebenden Untersuchungen (im Mittel 3,4 vor jeder PET-Untersuchung) und von 68 endoskopische Untersuchungen (im Mittel eine Endoskopie vor 70% der PET Untersuchungen) mitgeteilt.

### 2.2.2. Serie B: PET/CT-Untersuchungen

Für diese Studie wurden aus allen 1092 PET/CT-Untersuchungen eines Jahres (Oktober 2003 bis September 2004) alle 82 PET/CT-Untersuchungen von Patienten, die uns zu einer Untersuchung bei CUP-Syndrom überwiesen wurden, retrospektiv ausgewertet.

Nach Ausschluss von 4 Mehrfachuntersuchungen bei gleichen Patienten und nach Ausschluss von 3 Untersuchungen bei Patienten, bei denen Symptome eines paraneoplastischen Syndroms bestanden, ohne dass bislang eine Manifestation eines malignen Tumors gefunden wurde, konnten 75 Untersuchungen eingeschlossen werden.

Bei den 75 Patienten lag das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel bei 61,4 Jahren. Es handelte sich um 44 Männer (mittleres Alter 61,2 Jahre) und 31 Frauen (mittleres Alter 61,7 Jahre).

Bei der Zuweisung zur PET/CT-Untersuchung waren Tumormanifestationen an folgenden Lokalisationen bekannt:

a) Metastasen in nur einer Körperregion:

- cervikale Lymphknoten (35 Pat.)
- ossär (7 Pat.)
- cerebral (4 Pat.)
- pulmonal (4 Pat.)
- pleural (4 Pat.)
- axilläre Lymphknoten (3 Pat.)
- inguinale Lymphknoten (3 Pat.)
- mediastinale Lymphknoten (3 Pat.)
- abdominelle Lymphknoten (2 Pat.)
- peritoneale Metastasen (2 Pat.)
- Nebenniere (1 Pat.)
- Leber (1 Pat.)
- intraspinal (1 Pat.).



b) Metastasen in mehreren Körperregionen bei 5 Pat.

Entsprechend der Histologien der Tumore teilten sich die Patienten wie folgt auf:

- Plattenepithelkarzinome: 28 Pat.
- Adenokarzinome: 20 Pat.
- undifferenzierte Karzinome: 5 Pat.
- maligne Melanome: 2 Pat.
- großzelliges Karzinom: 1 Pat.
- kleinzelliges Karzinom: 1 Pat.
- hellzelliges Karzinom: 1 Pat.
- adenoidzystisches Karzinom: 1 Pat.
- epitheliales Karzinom: 1 Pat.
- Schmincke-Tumor: 1 Pat.
  
- klinisch eindeutiger Metastasenverdacht ohne histologische Abklärung vor der PET/CT-Untersuchung: 6 Pat. (im späteren Verlauf fanden sich hier 2 Bronchialkarzinome, 2 Ovarialkarzinome, 1 wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom und 1 Magen-Karzinom)
- Ergebnis der histologischen Untersuchung zur PET/CT-Untersuchung nicht mitgeteilt und retrospektiv nicht ermittelbar: 8 Pat.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Serie A: PET-Untersuchungen**

##### **3.1.1. Alle Patienten**

###### **3.1.1.1. Lokalisation des Primärtumors**

In 54/169 Fällen (32%) konnte anhand der FDG-PET auf den Primärtumor geschlossen werden.

In 48/54 Fällen wurde mit Hilfe der PET ein FDG-Herd detektiert, der als Primärtumor interpretiert wurde (siehe Tabelle 1). Als Lokalisationen ergaben sich:

- 19 x Lunge / Bronchien
- 8 x Gaumentonsille
- 4 x Epipharynx
- 3 x Larynx
- 3 x Leber
- 2 x Speicheldrüsen
- 1 x Kieferhöhle
- 1 x Kolon
- 1 x Magen
- 1 x Mamma
- 1 x Ösophagus
- 1 x Ovar
- 1 x Pharynx
- 1 x Pleura
- 1 x Zungengrund

In 6/54 Fällen war die Verteilung der Manifestationen typisch für ein malignes Lymphom (systemische Erkrankung ohne Primärtumor im engeren Sinne).

In 22/169 Fällen fanden sich disseminierte Herde, ohne Evidenz für den Primärtumor.

In 51/169 Fällen fanden sich FDG-Herde an metastasentypischen Lokalisationen ohne Hinweis auf den Primärtumor.

In 42/169 Fällen fanden sich keine malignomtypischen FDG-Herde; dabei waren in 28/42 Fällen die das CUP-Syndrom definierenden Metastasen zuvor reseziert worden.

### **Verifikation:**

In 23/48 Fällen konnte im weiteren Verlauf histologische Verifikation der detektierten „Primärtumor-Herde“ erzielt werden:

- 5 x Tonsillen-Karzinom
- 3 x Bronchial-Karzinom
- 3 x Epipharynx-Karzinom
- 3 x Larynx-Karzinome
- 2 x hepatozelluläre Karzinome
- 1 x Pharynx-Karzinom
- 1 x Zungengrund-Karzinom
- 1 x Ösophagus-Karzinom
- 1 x Kolon-Karzinom
- 1 x cholangiozelluläres Karzinom
- 1 x Ovarial-Karzinom
- 1 x Pleura-Mesotheliom

In weiteren 16/48 Fällen bestätigte sich der detektierte „Primärtumor-Herd“ anhand des weiteren klinischen Krankheitsverlaufs:

- 14 x Bronchialkarzinom
- 2 x Tonsillen-Karzinom).

In 5/6 Fällen konnte im weiteren Verlauf eine histologische Verifikation der systemischen malignen Erkrankungen ohne definierbaren Primärtumor erfolgen:

4 x Non-Hodgkin-Lymphom

1 x CML

3/54 als Primärtumor interpretierte FDG-Herde erwiesen sich als falsch positiv:

2 x Metastasen anstelle des Primärtumors (jeweils in einer Speicheldrüse)

1 x Entzündungsherd in der Kieferhöhle.

Bei 7 Patienten konnte keine weitere Abklärung erfolgen bzw. war diese nicht zugänglich (vermutete Primärtumoren: Epipharynx, malignes Lymphom, Magen-Karzinom, Mamma-Karzinom, Tonsillen-Karzinom, Bronchial-Karzinom (2 Fälle)).

Bei 31/42 Patienten, bei denen keine malignomtypischen FDG-Herde gefunden wurden, war ein Follow-up von mindestens einem Monat möglich (1,2 – 40 Monate, im Mittel 15,6 Monate). In diesem Zeitraum wurden bei 27/31 keine Tumoren oder Metastasen manifest. Bei 4/31 Patienten traten Tumormanifestationen auf, die zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung mit großer Wahrscheinlichkeit als Mikromanifestationen vorlagen (Magen-Karzinom, Zungengrund-Karzinom, cervikales Metastasenrezidiv eines hellzelligen Karzinoms, Progression einer Meningeosis carcinomatosa).

Bei 6/73 Patienten, bei denen sämtliche PET-Herde als Metastasen interpretiert wurden oder disseminierte FDG-Herde vorlagen, wurde der Primärtumor zu einem späteren Zeitpunkt histologisch gesichert (2 x Tonsillen-Karzinom, 1 x Rhabdomyosarkom, 1 x adenoidzystisches Wangen-Karzinom, 1 x Zungengrund-Karzinom und 1 x Bronchial-Karzinom).

In 3/73 Fällen konnte ein malignes Lymphom als Grunderkrankung histologisch gesichert werden.

Anhand des klinischen Verlaufs war bei weiteren 3/73 Patienten ein bestimmter Primärtumor am wahrscheinlichsten (2 x Bronchial-Karzinom und 1 x Mamma-Karzinom).

Eine Zusammenfassung des Vergleichs der Ergebnisse der PET mit der Histologie und dem klinischen Verlauf findet sich in Tabelle 2 und in Tabelle 3.

### **3.1.1.2. Ausbreitung der Tumorerkrankung**

Bei 13/169 Patienten stellte die PET-Untersuchung keine malignomtypischen Herde dar, obwohl histologisch Metastasen nachgewiesen waren oder zumindest klinisch ein eindeutiger Metastasenverdacht bestand (falsch negative Befunde).

Bei 28/169 Patienten konnte nach operativer Entfernung von Metastasen keine Tumormanifestation mehr nachgewiesen werden.

In 64/169 Fällen wurde eine Metastasierung mit begrenzter Ausdehnung nachgewiesen (52 x nur cervikale Metastasen, 5 x solitäre Lungenherde, 4 x solitäre Leberherde, je einmal nur axilläre, inguinale bzw. mammäre Herde).

In den übrigen 64/169 Fällen stellten sich fortgeschrittene Metastasierungen mit ossären Herden (6 x), mehreren Leberherden (3 x), mehreren Lungenherden (2 x) oder Herden in verschiedenen Körperregionen (53 x) im Sinne einer disseminierten Tumorerkrankung dar.

Zusammengefasst sind die Ergebnisse in Tabelle 4.

### **3.1.2. Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen**

In der Untergruppe der 75 Patienten, die wegen cervikaler Lymphknotenmetastasen untersucht wurden, ergaben sich folgende Ergebnisse:

#### **3.1.2.1. Lokalisation des Primärtumors:**

In 2/75 Fällen ließ sich kein malignomtypischer FDG-Herd finden, auch nicht im Bereich der bekannten Lymphknotenmetastasen. In beiden Fällen konnte im weiteren Verlauf ein Primärtumor gefunden werden (ein Magen-Karzinom und ein Zungengrund-Karzinom).

In 13/75 Fällen stellten sich nach operativer Metastasenentfernung keine FDG-Herde mehr dar. Von 4 dieser Patienten konnten keine Verlaufsdaten erfasst werden. Die übrigen 9/13 Patienten waren während des erfassten Follow-up (3 – 40 Monate, im Mittel 19,1 Monate) weiterhin tumorfrei.

Bei 19/75 Patienten konnte ein möglicher Primärtumor lokalisiert werden, der in 15/19 Fällen histologisch gesichert werden konnte:

- 7 x Tonsillen-Karzinom
- 4 x Epipharynx-Karzinom
- 3 x Larynx-Karzinom und
- 1 x Zungengrund-Karzinom.

Bei 2/19 Patienten entsprach der klinische Verlauf dem nach der PET-Untersuchung vermuteten Bronchial-Karzinom.

2/19 PET-Untersuchungen waren falsch positiv bezüglich des Primärtumors (kein Primärtumor sondern je eine Metastase in einer Speicheldrüse).

Bei 2/75 Patienten sprach die FDG-PET für das Vorliegen eines malignen Lymphoms (Systemerkrankung ohne Primärtumor). Dies wurde in beiden Fällen histologisch bestätigt.

Bei 39/75 Patienten fanden sich alle FDG-Herde an metastasentypischen Lokalisationen. Bei 3 dieser 39 Patienten wurde der Primärtumor im weiteren Verlauf gefunden und histologisch gesichert (2 x Tonsillen-Karzinome und 1 x Zungengrund-Karzinom).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst.

### **3.1.2.2. Ausbreitung der Tumorerkrankung:**

Bei 2/75 Patienten kamen trotz bekannter cervikaler Metastasen keine metastasentypischen FDG-Herde zur Darstellung.

Bei 13/75 Patienten ließ sich nach der operativen Entfernung der bekannten cervikalen Metastasen kein FDG-Herd mehr nachweisen.

Bei 2/75 Fällen stellte sich neben dem Primärtumor keine weitere Metastase dar.

In 24/75 Fällen stellte sich eine solitäre cervikale Metastase dar.

In 25/75 Fällen fanden sich mehrere cervikale Metastasen, wobei vor der Untersuchung in 13/25 Fällen nur eine solitäre cervikale Lymphknotenmetastase bekannt war.

In 7/75 Fällen fanden sich malignomtypische FDG-Herde auch außerhalb der Kopf-Hals-Region. Dies war vor der PET-Untersuchung in keinem der Fälle bekannt.

Bei 2/75 Patienten, bei denen maligne Lymphome durch die FDG-PET dargestellt worden waren, beschränkten sich die Manifestationen in einem Fall auf cervikale Lymphknoten während sich im anderen Fall Lymphomanifestationen auch unterhalb des Zwerchfells fanden. Dies war vor der FDG-PET nicht bekannt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

## **3.2. Serie B: PET/CT-Untersuchungen**

### **3.2.1. Alle Patienten**

#### **3.2.1.1. Lokalisation des Primärtumors**

Bei 32/75 Patienten konnte anhand der FDG-PET/CT-Untersuchung auf den Primärtumor geschlossen werden. Hierunter fanden sich folgende Lokalisationen:

- 17 x Lunge/Bronchien
- 2 x Magen
- 2 x Schilddrüse
- 2 x Ovar
- 2 x Zungengrund
- 1 x Larynx
- 1 x Epiglottis
- 1 x Oropharynx
- 1 x Epipharynx
- 1 x Mamma
- 1 x Ösophagus
- 1 x Unterkiefer



## **Verifizierung:**

In 22/32 Fällen konnten die PET/CT-Diagnose des Primärtumors bestätigt werden:

Bei 7/22 Patienten konnte der Primärtumor histologisch gesichert werden: 2 x Bronchial-Karzinom, 1 x Epipharynx-Karzinom, 1 x Larynx-Karzinom, 1 x Mamma-Karzinom, 1 x Schilddrüsen-Karzinom und 1 x Zungengrund-Karzinom.

Bei 15/22 Patienten erfolgte die Verifikation anhand des weiteren klinischen Verlaufs einschließlich weiterer bildgebender Untersuchungen: 12 x Bronchial-Karzinom, 2 x Ovarial-Karzinom und 1 x Magen-Karzinom.

In 2/32 Patienten erwies sich der als Primärtumor interpretierte FDG-Herd als falsch positiv (1 x Schilddrüsen-Adenom und 1 x entzündliches Granulom an der Epiglottis).

Bei 8/32 Patienten standen keine Daten für ein Follow-up zur Verfügung (3 x Bronchial-Karzinom, 1 x Magen-Karzinom, 1 x Magen, 1 x Larynx-Karzinom, 1 x Oropharynx-Karzinom, 1 x Ösophagus-Karzinom und 1 x Unterkiefer-Karzinom).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 8.

### **3.2.1.2. Ausbreitung der Tumorerkrankung**

In 18/75 Fällen konnte nach einer operativen Entfernung oder nach Bestrahlung von Lymphknotenmetastasen in einer Körperregion kein malignomtypischer FDG-Herd mehr nachgewiesen werden.

In 14/75 Fällen beschränkte sich die Metastasierung nach dem Ergebnis der PET/CT-Untersuchung auf Lymphknoten in einer Körperregion.

In 43/75 Fällen lagen Metastasen in mehreren Körperregionen oder mehrere hepatische, pulmonale oder ossäre Metastasen vor, was in 15/43 Fällen vor der PET/CT-Untersuchung nicht bekannt war.

Tabellarisch dargestellt sind die Ergebnisse in Tabelle 9.

### **3.2.2. Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen**

In der Untergruppe der 37 Patienten, die wegen cervikalen Lymphknotenmetastasen zur PET/CT-Untersuchung überwiesen wurden, ergaben sich folgende Ergebnisse:

#### **3.2.2.1. Lokalisation von möglichen Primärtumoren**

Bei 14/37 Patienten konnte mit Hilfe der PET/CT-Untersuchung ein möglicher Primärtumor detektiert werden:

6 x HNO-Tumore: (2 x Zungengrund, 1 x Epipharynx, 1 x Oropharynx, 1 x Larynx und 1 x Unterkiefer).

5 x Bronchial-Karzinom

1 x Ösophagus-Karzinom

1 x Magen-Karzinom

1 x Kolon-Karzinom

#### **Verifikation:**

Bei 8/14 Patienten konnte die PET/CT-Diagnose des Primärtumors histologisch bestätigt werden (4 HNO-Tumore, 3 Bronchialkarzinome und ein Magen-Karzinom).

Bei 1/14 Patienten erwies sich der als Primärtumor interpretierte FDG-Herd als falsch positiv (entzündliches Granulom an der Epiglottis).

Für 5/14 Fälle lagen keine Daten für eine Verifikation des Primärtumors vor (2 x Bronchial-Karzinom, 1 x Kolon-Karzinom, 1 x Ösophagus-Karzinom und 1 x Unterkiefer-Karzinom).

Bei 1/37 Patienten konnte anhand der Verteilung der FDG-Herde auf ein malignes Melanom geschlossen werden, ohne dass der Primärtumor eindeutig lokalisiert werden konnte. Der klinische Verlauf bestätigte die Diagnose eines occuluten Melanoms.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

### **3.2.2.2. Ausbreitung der Tumorerkrankung:**

In 12/37 Fällen waren die cervikalen Lymphknotenmetastasen bereits operativ entfernt worden und die PET/CT-Untersuchung zeigte keine weiteren Tumormanifestationen.

In 13/37 Fällen zeigte die PET/CT-Untersuchung nur bekannte Metastasen im Kopf-Hals Bereich und sprach gegen weitere Metastasen außerhalb der dieser Region.

In 12/37 Fällen fanden sich metastasentypische FDG-Herde auch außerhalb der Kopf-Hals-Region. Dies war vor der PET/CT-Untersuchungen in 10/12 Fällen unbekannt.

Tabellarisch sind die Ergebnisse in Tabelle 11 dargestellt.

### **3.3. Vergleich PET gegenüber PET/CT**

#### **3.3.1. Detektion des Primärtumors**

Anhand des PET-Anteils der PET/CT-Untersuchung alleine konnte bei 23/75 Patienten auf den Primärtumor geschlossen werden.

Bei der zeitversetzten Analyse der kombinierten PET/CT-Untersuchung konnte bei 32/75 Patienten auf den Primärtumor geschlossen werden.

Bei 9/32 Patienten wurden FDG-Herde anhand der PET alleine als Metastasen und erst anhand der kombinierten PET/CT als Primärtumor interpretiert.

Die in der PET/CT zusätzlich als Primärtumor gewerteten FDG-Herde fanden sich an folgenden Lokalisationen:

- 2 x Ovar
- 2 x Schilddrüse
- 2 x Larynx
- 2 x Magen
- 1 x Distaler Ösophagus

7/9 der zusätzlich detektierten „Primärtumor-Herde“ konnten als richtig positiv Verifiziert werden, 5 x anhand der Histologie und 2 x anhand des weiteren klinischen Krankheitsverlaufs.

1/9 der zusätzlich detektierten „Primärtumor-Herde“ erwies sich als falsch-positiv (Schilddrüsen-Adenom)

Bei 1/9 Patienten lagen keine Daten zur Verifikation des Befundes (V.a. Ösophagus-Karzinom) vor.

Alle bereits anhand der PET-Untersuchung alleine als Primärtumor gewerteten FDG-Herde wurden auch mittels PET/CT als Primärtumor gewertet.

Tabelle 12 fasst diese Ergebnisse des Vergleichs von PET und PET/CT an ein und dem selben Patientenkollektiv (Serie B) zusammen.

Die bereits weiter oben genannten Ergebnisse bezüglich der Detektion von Primärtumoren anhand von PET- und PET/CT-Untersuchungen an unterschiedlichen Patientenkollektiven (Serie A und Serie B) stellt Tabelle 13 vergleichend gegenüber.

### **3.3.2. Anatomische Zuordnung von pathologischen FDG-Herden**

Alle pathologischen FDG-Herde konnten mit Hilfe der PET/CT-Bildfusion im Vergleich zur PET alleine wesentlich exakter den korrespondierenden anatomischen Strukturen zugeordnet werden.

Auch in den Fällen, in denen bereits mit der PET-Untersuchung alleine eine Interpretation von FDG-Herden als Primärtumor möglich war, konnten mit Hilfe der PET/CT-Bildfusion genauere Angaben zur Lokalisation gemacht werden, z.B. um eine Probenentnahme zur histologischen Abklärung gewinnen zu können.

### **3.3.3. Tumorbedingte Komplikationen**

Anhand der CT-Komponente der PET/CT-Untersuchung konnten in 15/75 Fällen drohende tumorbedingte Komplikationen detektiert werden, die anhand der PET-Untersuchung alleine nicht erkennbar waren.

Bei 7 der 15 Patienten fanden sich Tumormanifestationen, die anhand der PET/CT-Bildfusion dem Ösophagus, dem Magen oder dem Darm zugeordnet oder in unmittelbarer Nähe zum Darm lokalisiert werden. Hier konnte darauf hingewiesen werden, dass neben einer systemischen antitumoralen Therapie auch lokale Maßnahmen zur Verhinderung oder Umgehung einer Obstruktion notwendig werden könnten.

Bei weiteren 7 der 15 Patienten fanden sich osteolytische Läsionen, die eine Frakturgefährdung bedingten. In zwei Fällen drohte zusätzlich eine Myelomkompression.

In 1 der 15 Fälle ließ sich ein eindeutig pathologischer FDG-Herd anhand der PET/CT-Bildfusion als intraspinale Metastase in Höhe der HWS identifizieren.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zur Definition des CUP-Syndroms**

Das CUP-Syndrom stellt eine große Herausforderung sowohl für diagnostisch als auch für therapeutisch tätige Ärzte dar.

Bereits die Frage, in welchem Falle von einem Cancer of Unknown Primary gesprochen werden kann, ist nicht allgemeingültig festgelegt. Restriktive Definitionen fordern, dass bei Vorliegen von Metastasen der Primärtumor auch bei einer späteren Autopsie nicht gefunden werden kann<sup>108</sup>. Eine weniger restriktive Definition beinhaltet auch Fälle, bei denen die Metastasen eines Tumors so gravierende Symptome verursachen, dass die Detektion des Primärtumors selbst klinisch irrelevant ist<sup>1</sup>.

Bei einer klinisch orientierten Definition – wie in der vorliegenden Studie angewandt, siehe 1.1.1 – versteht man unter dem CUP-Syndrom eine metastasierte Krebserkrankung, bei der der Primärtumor trotz ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung, Histologie, Laboruntersuchungen und bildgebenden Untersuchungen (unterschiedlichen Umfangs) nicht identifiziert werden konnte. Zu den bildgebenden Untersuchungen wird dabei in der Regel eine Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Sonographie relevanter Organsysteme, eine Computertomographie des Abdomens und des Beckens und gegebenenfalls auch eine Mammographie gerechnet<sup>109</sup>. Über den Stellenwert der FDG-PET-Untersuchung zur Detektion des Primärtumors und zur Einordnung von Patienten mit CUP-Syndrom in spezielle prognostische und therapeutische Untergruppen besteht derzeit in der klinischen Onkologie noch kein abschließender Konsensus.

### **4.2. Zu den Einschlusskriterien für die vorgelegte Studie**

In diese retrospektive Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine FDG-PET-Untersuchung durchgeführt wurde und bei denen von den

einweisenden Ärzten die Angabe erfolgte, dass eine Metastase eines malignen Tumors histologisch gesichert war oder zumindest klinisch ein eindeutiger Verdacht auf eine Metastase eines malignen Tumors bestand, ohne dass mit den bisher von ihnen veranlassten Untersuchungen ein Primärtumor hätte gefunden werden können. Zu letzteren gehörten immer eine ausführliche klinische Untersuchung und Laboruntersuchungen, im Falle von cervikalen Metastasen eine Sonographie der Halsregion und eine Spiegeluntersuchung durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt. Häufig waren auch verschiedene Röntgen-Untersuchungen, endoskopische Untersuchungen, weitere Sonographien, Computertomographien und/oder Magnetresonanztomographien erfolgt, wobei die Durchführung aller dieser Untersuchungen keine Bedingung für den Einschluss in die Studie darstelle.

Eine fehlende histologische Sicherung einer Metastase vor der PET-Untersuchung war kein absolutes Ausschlusskriterium, da im klinischen Alltag zum einen das Ergebnis einer histologischen Untersuchung nicht immer zum Untersuchungszeitpunkt vorliegt, zum anderen die PET-Untersuchung zum Teil auch genutzt werden soll, um eine geeignete Biopsiestelle festzulegen. Von der Analyse ausgeschlossen wurden jedoch Patienten mit unauffälligem PET-Befund, bei denen sich im nachhinein eine vermutete Metastase als benigne Läsion herausgestellt hatte, sowie Patienten, bei denen zwar ein CUP-Syndrom-verdächtiges paraneoplastisches Syndrom bestanden, aber dann im weiteren Verlauf keine Manifestation eines malignen Tumors gefunden wurde. Auf Röntgen-Thorax und Computertomographie des Abdomens und des Beckens wurde als Voraussetzung zum Einschluss in die vorliegende Studie dann verzichtet, wenn sich im klinischen Alltag dringende andere Abläufe und Notwendigkeiten ergaben. So ist es häufig bei schwerkranken Patienten notwendig und sinnvoll, auf zusätzliche bildgebende Untersuchungen einzelner Körperabschnitte zu verzichten und stattdessen eine Ganzkörper-PET-Untersuchung durchzuführen. Dies gilt natürlich insbesondere dann, wenn statt einer PET eine kombinierte PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden kann. In diesem Falle kann je nach Untersuchungsprotokoll auch eine diagnostische



Ganzkörper-Computertomographie in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Dieses Vorgehen entspricht auch der in der Literatur beschriebenen Erfahrung, dass die FDG-PET-Untersuchung mit ihrer hohen Sensitivität zur Detektion von Primärtumoren bei einem früheren Einsatz im Ablauf der Detektions-Diagnostik zusätzliche Untersuchungen ersparen kann<sup>86</sup>

Auf Basis der o.g. Einschlusskriterien konnten aus 200 konsekutiven PET-Untersuchungen, die zur Detektion des Primärtumors durchgeführt wurden, 169 in die Studie eingeschlossen werden (Serie A). Darüber hinaus konnten aus allen PET/CT Untersuchungen, die von November 2003 bis Oktober 2004 durchgeführt wurden, 75 Untersuchungen eingeschlossen werden (Serie B). Insgesamt wurden 244 PET- bzw. PET/CT-Untersuchungen ausgewertet.

### **4.3. Zur Epidemiologie und Histologie**

Im Zeitraum von November 2003 bis Oktober 2004 machten die CUP-PET/CT Untersuchungen 6,9% aller im Katharinenhospital Stuttgart durchgeführten PET/CT-Untersuchungen aus.

Die Häufigkeit des CUP-Syndroms insgesamt wird in der Literatur mit Werten von ca. 5 - 10% aller Krebs-Neuerkrankungen angegeben, wobei die Angaben schon aufgrund der oben angeführten unterschiedlichen Definition schwanken können. Die European Society of Medical Oncology geht von einer Häufigkeit von 3 – 5% aller malignen Erkrankungen aus.<sup>11</sup>

Auf Grund dieser Inzidenz spielt die Detektion des Primärtumors und das korrekte Staging bei CUP-Syndromen in der Klinik eine wichtige Rolle; in der Literatur kann beobachtet werden, dass hierbei immer häufiger PET-Untersuchungen zum Einsatz kommen.

In der vorliegende Studie lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 115 zu 89 (64% Männer und 36% Frauen).

Das mittlere Alter der Patienten entspricht mit 59,3 Jahren dem nach Literaturangaben zu erwartenden mittleren Alter<sup>10</sup>

Bezüglich ihrer Histologie weichen die in der vorgelegten Arbeit untersuchten Patienten jedoch erheblich von der nach Literaturangaben zu erwartenden Zusammensetzung bei CUP-Syndromen ab (mit Ausnahme von Delgado-Bolton et al., siehe unten): dort wird berichtet, dass Adenokarzinome in etwa der Hälfte der Fälle vorkommen, gefolgt von wenig differenzierten und undifferenzierten Karzinomen; die Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen wird mit einer Häufigkeit von nur 6 – 29% angegeben<sup>2, 9, 13</sup>.

Demgegenüber machen Plattenepithelkarzinome in dem hier untersuchten Patientengut mit 42% der Fälle mit bekannter Histologie den größten Anteil aus. Adenokarzinome lagen in 23% der Fälle vor, undifferenzierte Karzinome in 15% der Fälle.

Ein möglicher Grund für die Überrepräsentanz von Plattenepithelkarzinomen in der vorliegenden Studie ist der hohe Anteil von Patienten, die wegen cervikaler Lymphknotenmetastasen zur Primärtumorsuche zugewiesen wurden (44% der PET-Untersuchungen und 49% der PET/CT-Untersuchungen). Es ist bekannt, dass cervikale Lymphknotenmetastasen vorwiegend Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs zuzuordnen sind, welche histologisch überwiegend Plattenepithelkarzinome sind. Der hohe Anteil dieser Patienten in der vorliegenden Studie ist wahrscheinlich durch lokale Gegebenheiten bedingt: Im Katharinenhospital Stuttgart ist eine große Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten mit einem hohen Patientenaufkommen vorhanden; die PET hat sich dort schon früh als akzeptierter Bestandteil der Diagnostik etablieren können.

Eine ähnliche Verteilung der Histologien fand sich auch in einer Meta-Analyse von Delgado-Bolton et al., obwohl dort nur Studien eingeschlossen wurden, in denen keine Patientenselektion bezüglich Metastasenlokalisation vorgenommen wurde<sup>86</sup>, so dass hier ein generelles Phänomen vermutet werden könnte.

Möglicherweise liegt der Grund für die Überrepräsentanz der Histologie „Plattenepithelkarzinom“ aber auch darin begründet, dass bereits in der Anfangszeit der PET-Technologie derartige Studien beim CUP-Syndrom mit cervikalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt wurden<sup>76, 25, 48, 81</sup> und die FDG-PET sehr schnell als relevante bildgebende Untersuchung bei (auch okkulten) Kopf-Hals-Tumoren eingeschätzt wurde.<sup>111, 112</sup> Damit liegt gerade bei dieser speziellen Frage ein umfangreiches Datenmaterial vor, was sich in der o.g. Meta-analyse in Form einer Überrepräsentanz von Plattenepithel-Histologien widerspiegelt.

In der hier vorgelegten Studie wurden aufgrund der großen Anzahl der Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen im untersuchten Patientengut diese zusätzlich separat ausgewertet.

#### **4.4. Zur klinischen Bedeutung der PET(/CT) bei der Primärtumorsuche**

Wenn bei einem Patienten eine Metastase eines malignen Tumors gefunden wird, so ist eines der vordringlichsten Ziele der weiteren Diagnostik das Auffinden des Primärtumors. Nur wenn der Primärtumor, seine Histologie und die Ausdehnung der Metastasierung bekannt sind, kann eine optimale, Tumor-adaptierte und stadiengerechte Therapie erfolgen. Mit der Detektion des Primärtumors und konsekutiv einer adäquaten Therapie verbessert sich die Prognose für den betroffenen Patienten, wie zum Beispiel Haas et al. am Beispiel von Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen zeigen konnten. Von 34 Patienten, bei denen kein Primärtumor gefunden werden konnte, waren nach 4 Jahren nur noch 19 (59%) am Leben, während von 8 Patienten, bei denen nach ausgedehnten diagnostischen Maßnahmen ein Primärtumor im Bereich des Oropharynx gefunden werden und die Therapie entsprechend adaptiert werden konnte, alle mindestens 4 Jahre überlebten.<sup>113</sup>

Die FDG-PET erscheint für die Primärtumorsuche besonders geeignet, da – wie in Kapitel 1.1.4.9. beschrieben – die überwiegende Mehrzahl der malignen

Tumoren anhand ihres gesteigerten Glucose-Uptakes dargestellt werden können. Insbesondere lassen sich die in unserem Patientengut häufig vorkommenden Plattenepithelkarzinome aufgrund ihrer hohen FDG-Aufnahme problemlos detektieren<sup>49</sup>.

Außerdem können mit Hilfe der FDG-PET Tumoren mit hoher FDG-Aufnahme auch schon bei einer geringen Größe von wenigen Millimetern nachgewiesen werden, die nicht unbedingt bereits eine offensichtliche morphologische und somit zum Beispiel in der Computertomographie auffällige Veränderung herbeigeführt haben. Dies ist ein Vorteil, da die gesuchten Primärtumoren aufgrund der besonderen Tumorbilologie beim CUP-Syndrom ein langsames Wachstum aufweisen, sehr klein sein können, während die zugehörigen Metastasen ein verhältnismäßig schnelleres Wachstum und damit eine bislang makroskopische Größe erreichen können.

Ein weiterer wichtiger Vorzug der FDG-PET ist die Möglichkeit, in einem einzigen Untersuchungsgang den gesamten Körper untersuchen zu können. Diese Eigenschaft ist von großer Bedeutung, da es bei einem CUP-Syndrom kann es mitunter schwierig sein kann, von der Lokalisation der Metastasen auf den Sitz des Primärtumors zu schließen, weil bei dieser Tumorentität häufig untypische Metastasierungsmuster vorkommen<sup>109</sup> und der Primärtumor somit an einer anderen als einer nach dem üblichen Muster der Metastasierung erwarteten Körperregion liegen kann.

#### **4.4.1. Primärtumorsuche: gesamtes Patientenkollektiv**

Bei den in der Studie durchgeführten PET-Untersuchungen (Serie A) konnte in 54 von 169 Fällen (32%) ein möglicher Primärtumor definiert werden, wobei in 6 Fällen (4%) das Verteilungsmuster für ein malignes Lymphom bzw. eine andere maligne systemische Erkrankung sprach.

Im weiteren Verlauf konnte dies in 44 Fällen (26%) als richtig-positives Ergebnis bestätigt werden (29 mal histologisch und 15 mal anhand des klinischen Verlaufs).

Drei PET-Scans (2%) mussten als falsch-positiv im Sinne der Fragestellung „Detektion des Primärtumors“ gewertet werden: in zwei Fällen wurden Metastasen an anderen Körperstellen und in einem Fall eine entzündliche Veränderung fälschlicherweise als Primärtumor angesehen. In 7 Fällen wurde keine Verifikation durchgeführt oder es ließen sich hierüber keine Daten eruieren.

Bei den 42 Patienten, bei denen in der PET-Untersuchung keine malignomtypischen FDG-Herde und somit auch kein Primärtumor lokalisiert werden konnte, waren bei 31 Patienten Daten zum Verlauf über mindestens einen Monat. Bei diesen Patienten wurde bei nur zwei Patienten später ein Primärtumor manifest.

Bei den PET/CT-Untersuchungen (Serie B) konnte bei 75 Untersuchungen 32 mal (43%) ein Primärtumor definiert werden. Dies ließ sich in 22 Fällen (29%) als richtig-positiver Befund verifizieren (7 mal histologisch gesichert und 15 mal anhand des weiteren klinischen Verlaufs. Ergebnisse zweier PET/CT-Scans (3%) stellten sich als falsch-positiv heraus. In 6 Fällen konnte keine weitere Abklärung herbeigeführt werden.

Insgesamt ergibt sich eine Detektionsrate der Primärtumoren von 27% (26/244), wenn nur die gesicherten richtig-positiven Ergebnisse gewertet werden. Die Detektionsrate läge bei maximal 33% (81/244), wenn alle Fälle, in denen keine Verifikation des Ergebnisses vorlag, als richtig-positiv gewertet würden. In 2% (5/244) aller Untersuchungen kam es zu falsch-positiven Ergebnissen.

Der positive Vorhersagewert (PPV) beträgt entsprechend bei Auswertung aller Fälle, die verifiziert werden konnten, 93%. Im ungünstigsten Fall (alle positiven PET-Befunde, die nicht verifiziert werden konnten, als falsch-positive Befunde

gewertet) betrüge er 79%, im günstigsten Fall (alle positiven Ergebnisse, die nicht verifiziert werden konnten, als richtig-positiv gewertet) betrüge er 94%.

Die in dieser Studie ermittelte Detektionsrate der Primärtumoren liegt im Bereich der Ergebnisse der größten bisher veröffentlichten Studie: In der Meta-Analyse von Delgado-Bolton et al. mit insgesamt 298 Patienten wird die Detektionsrate von Primärtumoren im Mittel mit 43% angegeben mit einer erheblichen Schwankungsbreite von 7,7% bis 64,5% zwischen den einzelnen Studien.<sup>86</sup>

#### **4.4.2. Primärtumorsuche: Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen**

In der Untergruppe der Patienten, bei denen cervikale Lymphknotenmetastasen als Tumormanifestation vorlagen, konnte mittels FDG-PET in 21 von 75 Fällen (28%) ein möglicher Primärtumor lokalisiert bzw. eine malignes Lymphom vermutet werden. Dies konnte in 19 Fällen (25%) als richtig-positiv bestätigt werden (17 mal histologisch gesichert und 2 mal anhand des weiteren klinischen Verlaufs). Zwei Ergebnisse (3%) erwiesen sich in der Folge als falsch-positiv.

Mit Hilfe der PET/CT konnte bei 14 von 37 Patienten (38%) mit cervikalen Lymphknotenmetastasen ein möglicher Primärtumor detektiert werden. 8 Ergebnisse (22%) konnten histologisch als richtig-positiv verifiziert werden. Ein Ergebnis (3%) erwies sich als falsch-positiv. In den übrigen 5 Fällen war keine Verifikation möglich.

Insgesamt liegt die Detektionsrate der Primärtumoren bei cervikalen Lymphknotenmetastasen somit bei mindestens 24% (27/112). Bei Annahme von

richtig-positiven Befunden bei den Patienten ohne Verifizierung läge die Detektionsrate bei 29% (32/112).

Die Detektionsrate von Primärtumoren liegt somit in der Untergruppe von Patienten mit cervikalen Metastasen etwas niedriger als im Gesamtkollektiv.

In der Literatur finden sich für die Detektionsrate der Primärtumore bei cervikalen Lymphknotenmetastasen mittels FDG-PET recht unterschiedliche Werte (8% bei <sup>114</sup>, ca. 50% bei <sup>25</sup> und <sup>48</sup>, bis 75% bei <sup>81</sup>).

In der Meta-Analyse von Rusthoven et al. mit insgesamt 302 Patienten wird die mittlere Detektionsrate mit 24,5% angegeben, was sehr nahe am hier ermittelten Wert liegt.<sup>115</sup>

Der positive Vorhersagewert (PPV) in dieser Patientengruppe beträgt 90%, wenn nur die positiven Fälle mit Verifikation berücksichtigt werden. Im günstigsten Falle läge er bei 91% (alle positiven Fälle ohne Verifikation als richtig-positiv gewertet), im ungünstigsten Falle (alle Fälle ohne Verifikation als falsch-positiv gewertet) bei 74%.

#### **4.4.3. Klinische Bewertung der FDG-PET(/CT) zur Detektion von Primärtumoren**

Insgesamt konnte in dieser Studie für die FDG-PET bzw. die FDG-PET/CT bei unbekanntem Primärtumor eine relativ hohe Detektionsrate des Primärtumors nachgewiesen werden (27%). Es fanden sich nur wenige falsch-positive Befunde (2%).

Vor einer Verallgemeinerung der hier dargestellten Ergebnisse muss folgende Relativierung erfolgen: In einem städtischen Krankenhaus (wie dem Katharinehospital Stuttgart) ohne primären Forschungsauftrag und mit limitierten finanziellen Möglichkeiten bedingt der relativ hohe Preis einer PET(/CT) eher Zurückhaltung in der Inanspruchnahme dieser Untersuchung. Insbesondere gilt dies auch für Patienten, die zunächst von niedergelassenen Ärzten betreut

werden, da die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für eine ambulante PET(/CT)-Untersuchung nur in Einzelfällen nach vorherigem Antrag übernehmen. Demgegenüber werden die Kosten für endoskopische Untersuchungen, konventionelles Röntgen, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie problemlos übernommen. Dadurch kommen häufig vor einer PET mehrere andere Untersuchungen zum Einsatz, die einzeln betrachtet kostengünstiger sind bzw. für den Patienten selbst keine Kosten verursachen. Häufig wird ein Patient erst nach erfolgloser Durchführung vieler „konventioneller“ Untersuchungen zur PET(/CT) überwiesen. Die untersuchten Patienten waren daher zu einem großen Teil stark vorselektioniert. Denn wenn mit einer anderen Untersuchung ein Primärtumor gefunden wird, wird in den seltensten Fällen eine zusätzliche PET-Untersuchung zum Vergleich durchgeführt.

Es ist daher zu erwarten, dass die Detektionsrate des Primärtumors beim CUP-Syndrom bei einem früheren Einsatz im Ablauf der Diagnostik bei nicht durch vielfältige Voruntersuchungen selektionierten Patienten deutlich höher läge. Auch Rusthoven et al. begründen in ihrer Meta-Analyse die relativ niedrige Detektionsrate (ähnlich der hier vorgefundenen), dass sie sich auf Patienten bezieht, die bereits mittels Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie mit negativem Ergebnis untersucht worden waren. Ebenso weisen Delgado-Bolton et al. darauf hin, dass unterschiedliche Randbedingungen die Detektionsraten beeinflussen können, die Patientenselektion (inclusion bias) jedoch besonders wichtig erscheint. So zeigten Studien eine höhere Detektionsrate, bei denen die FDG-PET am Anfang der Diagnostik stand oder im Rahmen prospektiver Studien unabhängig von anderen Untersuchungsergebnissen durchgeführt wurde. Demgegenüber lag die Detektionsrate niedriger, wenn die FDG-PET erst im Anschluss an verschiedene andere Untersuchungen durchgeführt wurde. In der hier vorgelegten retrospektiven Auswertung fanden meist mehrere bildgebende und/oder endoskopische Untersuchungen mit negativem Ergebnis



vor der FDG-PET(/CT) statt, was eine Erklärung für die im Vergleich zur Gesamt-Literatur eher niedrige Detektionsrate sein kann. Eventuell liegt eine weitere Begründung darin, dass Studien mit positiven Ergebnissen eher veröffentlicht werden als solche mit „schlechteren“ Ergebnissen (publication bias), auch wenn dieser Effekt von Delgado-Bolton et al. in ihrer Metaanalyse als weniger bedeutungsvoll eingestuft wird.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass bei einem früheren Einsatz der FDG-PET(/CT) in den diagnostischen Algorithmen (im Ausgleich für die höheren Kosten der PET-Untersuchungen) Kosten für andere, „konventionelle“ Untersuchungen eingespart würden.

Betrachtet man die Lokalisationen der mittels PET/CT (Serie B) gefundenen mutmaßlichen Primärtumore, so fällt auf, dass bei den Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen über die Hälfte (8 von 14) der Primärtumore außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs lagen (5 mal pulmonal / bronchial, einmal im distalen Ösophagus, einmal im Magen und einmal im Abdomen). Auch Rusthoven et al. weisen darauf hin, dass bei den in ihrer Studie eingeschlossenen Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen 24,3% der Primärtumore unterhalb des Schlüsselbeins gefunden wurden. Jones et al. berichten ebenfalls bei cervikalen Lymphknotenmetastasen von Primärtumoren in bis zu 40% außerhalb der Kopf-Hals Region.<sup>116</sup>

Diese Ergebnisse unterstreichen die hohe Wertigkeit einer Ganzkörperuntersuchung, wie sie die FDG-PET darstellt. Die Schlussfolgerung einer Arbeit von Keyes et al.<sup>117</sup>, dass in der Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren der Einschluss des Thorax in den Untersuchungsbereich in der Routine keinen wesentlichen Vorteil bringe, kann sicher für das CUP-Syndrom mit cervikalen Lymphknotenmetastasen nicht gelten, zumal moderne PET-Geräte, vor allem kombinierte PET/CT-Geräte durch Einsatz einer CT-basierten Schwächungskorrektur und eventueller 3D-Aufnahmetechnik i.a. so geringe

Scanzeiten für eine Ganzkörperaufnahme (<20 Minuten) benötigen, dass für den Patienten keine relevante Mehrbelastung entsteht.

Aussagen zur Sensitivität und Spezifität der FDG-PET(/CT) sind beim CUP-Syndrom schwierig zu treffen. Eine exakte Ermittlung dieser Werte für die FDG-PET(/CT) bezüglich der Detektion des Primärtumors wäre nur dann möglich, wenn bekannt wäre, in wie vielen Fällen der angenommene Primärtumor eventuell noch vorlag, bzw. in wie vielen Fällen es bereits zu einer spontanen Involution des Primärtumors gekommen ist bzw. dieser vom Abwehrsystem des Körpers sterilisiert werden konnte.

Es existiert jedoch keine Untersuchung, die dies mit hinreichender Sicherheit klären könnte. Selbst bei einer Autopsie bleiben Primärtumoren, die ja im Falle eines CUP-Syndroms im Millimeter- oder Submillimeterbereich liegen können, oft unentdeckt. Auch Verlaufskontrollen über einen längeren Zeitraum würden keine verlässliche Aussage zulassen, da beim CUP-Syndrom ja gerade die Metastasierung ganz im Vordergrund steht und auch für die schlechte Prognose verantwortlich ist (nicht der Primärtumor, der häufig klinisch stumm bleibt). Eine Berechnung der Sensitivität, der Spezifität und des negativen Vorhersagewertes wurde daher in der vorgelegten Arbeit nicht vorgenommen.

Einen Anhalt für die Größenordnung der Sensitivität der PET-Untersuchung kann jedoch das Follow-up von Patienten geben, bei denen bei der PET-Untersuchung nach vorausgegangener operativer Entfernung von Metastasen des CUP-Syndroms keine malignomtypischen FDG-Herde mehr gefunden werden konnten. Bei 27 Patienten der vorliegenden Studie war ein Follow-up von im Mittel 15,6 Monaten möglich. Nur bei zwei dieser Patienten wurde später ein Primärtumor manifest (ein Magen-Karzinom und ein Zungengrund-Karzinom). Bei weiteren zwei Patienten traten erneut Metastasen auf, ohne dass jedoch der Primärtumor lokalisiert werden konnte. Da also nur wenige falsch-negative Untersuchungsergebnisse beobachtet wurden ( $2 / 27 = 7,4\%$ ), kann von einer hohen Sensitivität der FDG-PET ausgegangen werden. Die Metaanalyse von Delgado-Bolton et al. gibt eine ebenfalls hohe globale

Sensitivität von 87% bei einer Spezifität von 71% an. Die Autoren weisen jedoch ebenfalls auf das Problem des schwierig zu bewertenden Goldstandards hin (confirmation bias).

#### **4.4.4. Fallbeispiele**

Zur Illustration von PET- bzw. PET/CT-Untersuchungen, die zur Lokalisation des Primärtumors führten, dienen die Abbildungen 1 bis 3.

Abbildung 1 zeigt Bilder einer Patientin, bei der die FDG-PET/CT den entscheidenden Hinweis auf die Lokalisation des letztlich auch bioptisch gesicherten Epipharynxkarzinoms liefern konnte. Zuvor hatte eine ausgedehnte Diagnostik keinen eindeutigen Hinweis auf die Lokalisation des Primärtumors erbracht. Die CT hatte zwar eine gewisse Gewebsasymmetrie in der betreffenden Region beschrieben; diese wurde jedoch als unspezifisch gewertet, da auch die HNO-Spiegeluntersuchung der Region unauffällig war. Es handelte sich um einen submukös wachsenden Tumor.

Abbildung 2 illustriert die PET/CT einer Patientin, bei der sich schließlich ein Mammakarzinom fand. Auch hier konnte zuvor sogar gezielte konventionelle Diagnostik, hier eine Mammographie, nicht den entscheidenden Hinweis auf den Primärtumor geben. Erst anhand der FDG-PET/CT konnte der Primärtumor lokalisiert werden.

Abbildung 3 stellt Bilder einer PET/CT-Untersuchung eines Patienten mit einem Bronchialkarzinom dar. Hier war sogar eine ergebnislose diagnostische Tonsillektomie der PET/CT vorausgegangen, ehe diese den Primärtumor lokalisieren konnte.

#### **4.5. Zur klinischen Bewertung der FDG-PET(/CT) bei der Ausbreitungsbestimmung der Tumorerkrankung**

Falls bei einer Krebserkrankung der Primärtumor gefunden werden konnte, ist für die weitere stadiengerechte Behandlung die genaue Erfassung der Ausdehnung der Metastasierung notwendig.

In Fällen, in denen die Lokalisation des Primärtumors unbekannt bleibt, existieren keine allgemein akzeptierten standardisierten Therapiekonzepte. Es gibt jedoch Untergruppen, bei denen unter bestimmten Bedingungen besondere Therapien mit potentiell kurativem Ansatz empfohlen werden können und bei denen die Prognose besser ist als in anderen Gruppen, für die eine palliative Chemotherapie im Rahmen von Studien oder auch eine rein supportive Therapie empfohlen wird.

Auch bei der Zuordnung eines Patienten zu einer der Untergruppen kommt der FDG-PET als Ganzkörperuntersuchung neben der Detektion des Primärtumors eine besondere Bedeutung im exakten Staging der Tumorerkrankung zu.

##### **4.5.1. Ausbreitung der Metastasierung: gesamtes Patientenkollektiv**

Zu den Untergruppen von Patienten, die eine schlechte Prognose haben, und für die eine rein supportive Therapie oder eine Chemotherapie (zum Beispiel auf Basis von Paclitaxel und Carboplatin <sup>118,119</sup>), empfohlen werden, gehören Patienten mit Leber- oder Organmetastasen, Knochenmetastasen (außer im Falle eines erhöhten PSA-Spiegels, der ein Prostata-Karzinom wahrscheinlich macht), multiplen cerebralen, pulmonalen oder pleuralen Metastasen oder Patienten mit Metastasen in verschiedenen anderen Körperregionen<sup>11, 110</sup>.

Bei den PET-Untersuchungen (Serie A) fanden sich 64 von 169 Patienten (38%), die in diese Gruppe eingeordnet werden mussten. Dabei fanden sich in 6 Fällen ossäre Metastasen, in 3 Fällen multiple Lebermetastasen, in 2 Fällen

multiple Lungenmetastasen und in 53 Fällen Metastasen in verschiedenen anderen Körperregionen.

In der Mehrheit der Fälle wäre die Einordnung in die Gruppe mit schlechterer Prognose auch mit den vorangegangenen konventionellen Untersuchungen möglich gewesen. In 6 Fällen allerdings zeigte sich erst anhand der PET-Untersuchung eine ausgedehnte Metastasierung.

Bei den kombinierten PET/CT-Untersuchungen (Serie B) zeigten sich bei 43 von 75 Patienten (57%) multiple hepatische und/oder pulmonale und/oder ossäre Metastasen bzw. Metastasen in verschiedenen Körperregionen. Dies war in 15 Fällen bis dahin nicht bekannt.

Mit Hilfe der FDG-PET (Serie A) wurde somit insgesamt bei 9% der Patienten erstmals eine ausgedehnt metastasierte Tumorerkrankung diagnostiziert. Bei weiteren 35% der Patienten wäre dies bereits anhand der konventionellen (CT-/MRT-) Voruntersuchungen der Fall gewesen.

Da kein Fall auftrat, in dem sich eine bekannte ausgedehnte Metastasierung nicht auch in der FDG-PET(/CT)-Untersuchung dargestellt hätte, kann davon ausgegangen werden, dass in vielen Fällen bei einem früheren Einsatz der FDG-PET(/CT) auf eine Reihe von weiteren Einzeluntersuchungen hätte verzichtet werden können, ohne dass dies das weitere therapeutische Vorgehen verändert hätte.

Ein Vorteil der PET(/CT)-Untersuchung ist weiterhin, dass neben dem exakten Staging auch ein Monitoring von eventuell eingesetzten Chemotherapien möglich ist. Die FDG-PET(/CT) kann hier als funktionelle Untersuchung sehr schnell Auswirkungen der Chemotherapie auf den Metabolismus des Tumors nachweisen, noch bevor mit morphologischen Methoden nachweisbare Veränderungen auftreten.<sup>120</sup> Dies ist besonders wichtig, da im Falle der CUP-Syndrome nur zu etwa einem Viertel mit einem nachhaltigen Ansprechen auf die jeweilige Therapie gerechnet werden kann.<sup>90</sup>

#### **4.5.2. Ausbreitung der Metastasierung: Untergruppe der Patienten mit cervikalen Metastasen**

Zu den prognostisch günstigen Patientengruppen, bei denen ein kurativer therapeutischer Ansatz möglich ist, gehören Patienten mit cervikalen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen.<sup>11, 110,121, 122</sup> In diesen Fällen wird eine Radiotherapie im N1- bis N2-Stadium (ausschließlich cervikale Metastasen mit einem Durchmesser von weniger als 6 cm) empfohlen, zum Teil zusätzlich zu einer (modifizierten) Neck dissection. Im N1-Stadium kann eventuell auch eine ausschließliche Neck dissection ausreichen. Ob bei der Radiotherapie im Falle eines einseitigen Befalls auch nur diese Seite bestrahlt werden sollte, oder ob generell eine beidseitige Radiotherapie erfolgen sollte, ist dabei noch nicht abschließend geklärt.

In höheren als N2-Stadien, insbesondere also, wenn Metastasen in anderen Körperregionen vorliegen, wird eine Chemotherapie auf Platin-Basis empfohlen.

Der Studienarm A (nur PET) bestand aus 50 Patienten mit CUP-Syndrom und cervikalen Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms. Bei 14 Patienten konnte der Primärtumor gefunden werden, so dass eine an den Sitz des Primärtumors und an das Tumorstadium adaptierte Therapie möglich war.

In den übrigen 36 Fällen konnte das CUP-Syndrom nicht abgeklärt werden. Dabei konnte in der überwiegenden Anzahl der Fälle der PET-Untersuchung nach davon ausgegangen werden, dass sich die Metastasierung auf cervikale Lymphknoten beschränkt. In 11 Fällen war dabei nach operativer Entfernung cervikaler Metastasen mit PET keine Tumormanifestation mehr nachweisbar, in 19 Fällen konnten weitere cervikale Lymphknotenmetastasen, jedoch keine extracervikalen Metastasen nachgewiesen werden (7 mal solitär, 12 mal multipel).

In 6 Fällen zeigten sich jedoch auch Metastasen in anderen, extracervikalen Körperregionen.

Der Studienarm B (PET/CT) bestand aus 22 Patienten mit cervikalen Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms. Bei 8/22 (36%) Patienten konnte der Primärtumor gefunden werden, während in 14 Fällen das CUP-Syndrom nicht aufgeklärt werden konnte.

In keinem Fall wurden bei letzteren extracervikale Metastasen nachgewiesen (7 mal kein Metastasenverdacht nach operativer Entfernung oder Bestrahlung von cervikalen Metastasen, 7 mal Nachweis ausschließlich cervikaler Metastasen), so dass alle Patienten einer prognostisch günstigeren Gruppe zugerechnet werden konnten.

In der vorliegenden Studie (Serie A und B) repräsentierte die Gruppe der CUP-Patienten mit cervikalen Metastasen von Plattenepithelkarzinomen 30% aller untersuchten Patienten (72 von 244 Patienten). Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen nie ein Primärtumor gefunden werden konnte, bei denen somit auch nach restriktiver Definition ein CUP-Syndrom persistierte, betrug 21% aller untersuchten Patienten (51 von 244 Patienten) bzw. 71% der Untergruppe von Patienten mit Plattenepithelkarzinom-Histologie.

Erfreulicherweise lassen sich die meisten dieser Patienten, auch wenn der Primärtumor nicht gefunden werden kann, trotzdem in eine prognostisch günstigere Gruppe einordnen. Damit kann es sich für diese Patienten lohnen, sich einer teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen verbundenen Lokaltherapie mit Operation und/oder Radiotherapie zu unterziehen.

[Beispiel: Einer der Patienten, bei dem in einer solchen Situation eine Neck dissection gefolgt von einer externen Radiatio durchgeführt wurden, war innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten weiterhin klinisch tumorfrei.]

Demgegenüber ist ebenso wichtig, dass mit Hilfe der PET-Ganzkörper-Untersuchung eine nicht vernachlässigbare Anzahl von Patienten (12% der Patienten mit CUP-Syndrom) gefunden werden konnten, bei denen extracervikale Tumormanifestationen bestehen. Eine Lokaltherapie alleine kann hier nicht zu einem optimalen Erfolg führen, und andere, i.a. systemische Optionen wie eine Chemotherapie müssen in Erwägung gezogen werden.

Auch in diesem Fall kann die PET-Untersuchung als Ausgangsuntersuchung für eine Verlaufskontrolle (nach funktionellen Kriterien) dienen. Anhand eigener Daten konnten wir zeigen, dass für eine experimentelle Chemotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren ein Frühmonitoring mittels PET möglich war und teilweise das Ansprechen oder Nichtansprechen früher zeigen konnte, als dies mit morphologischen Untersuchungsmethoden gelang.<sup>123</sup>

Rusthoven et al. geben die Häufigkeit von extracervikalen Metastasen, die mit Hilfe der FDG-PET detektiert werden konnten, bei Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen mit 11% an. Die in dieser Meta-Analyse ausgewerteten Studien beziehen sich allerdings nicht nur auf eine Plattenepithel-Histologie der Metastasen, sondern treffen keine Selektion bezüglich der Histologie.

Wenn in der vorliegenden Untersuchung alle Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen unabhängig von der Histologie und unabhängig davon, ob letztlich ein Primärtumor gefunden werden konnte, ausgewertet werden, so zeigt sich bei ca. 20% der Patienten eine Ausdehnung der Tumorerkrankung über die Kopf-Hals-Region hinaus (22 von 112 Patienten insgesamt, 8 / 75 Patienten im Rahmen von FDG-PET, 14 von 37 Patienten im Rahmen von FDG-PET/CT).

Werden nur die bis zur PET-Untersuchung unbekanntes extracervikalen Tumormanifestationen eingerechnet, so finden sich diese bei 18% der hier untersuchten Patienten. Nur bei zwei Patienten waren bereits Metastasen auch außerhalb der Kopf-Hals-Region bekannt.

Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals den Nutzen einer Ganzkörper-Untersuchungsmethode wie der FDG-PET(/CT) zur korrekten Ermittlung der Ausdehnung einer Tumorerkrankung bei unbekanntem Primärtumor, auch wenn a priori nur cervikale Metastasen bekannt sind.



Braams et al. empfehlen eine Ganzkörperuntersuchung besonders dann, wenn die cervikalen Metastasen sich im caudalen Bereich des Halses befinden, da dann die Wahrscheinlichkeit am höchsten sei, dass Metastasen oder auch der Primärtumor unterhalb der Schlüsselbeinregion liegen<sup>124</sup>.

Der Nutzen der FDG-PET(/CT) erscheint auch dann hoch, wenn es sich bei den Metastasen nicht um Absiedlungen von Plattenepithelkarzinomen handelt.

Ein weiterer Nutzen der FDG-PET-Untersuchung kann sich auch aus der Untersuchung der Cervikal-Region selbst ergeben. Denn je nach strahlentherapeutischem Konzept kann generell eine Bestrahlung beider Halsseiten oder eine Bestrahlung nur der nachweislich befallenen Region durchgeführt werden. Außerdem kann davon abhängig gemacht werden, ob vorher eine einseitige oder beidseitige Neck dissection durchgeführt werden sollte.<sup>121</sup> Kau et al. beschreiben eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität der FDG-PET in der Darstellung von „Halsseiten“ mit metastatischem Befall (87% bzw. 94%)<sup>49</sup>

In der vorliegenden Untersuchung waren bei 75 Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen vor der PET-Untersuchung in 37 Fällen nur solitäre, in 12 Fällen multiple cervikale Lymphknotenmetastasen bekannt. Die FDG-PET konnte jedoch nur bei 24 Patienten eine solitäre cervikale Lymphknotenmetastase bestätigen, während in 25 Fällen mehrere mit Lymphknotenmetastasen kompatible FDG-Herde nachgewiesen werden konnten.

Dies bedeutete eine Änderung des N-Stagings und damit je nach Therapiekonzept eine mögliche Änderung des therapeutischen Vorgehens in 17% der Fälle.

Einen ganz ähnlichen Wert geben auch Rusthoven et al. anhand einer Analyse von 107 Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen an, bei denen in 17 Fällen (16%) zusätzliche cervikale Lymphknotenmetastasen nach vorhergehender CT oder MRT-Untersuchung erst mittels FDG-PET gefunden werden konnten.

### **4.5.3. Fallbeispiele**

Abbildung 4 zeigt eine unauffällige PET(/CT)-Untersuchung bei einer Patientin nach Exzision einer cervikalen Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms. Es fanden sich weder der Primärtumor noch weitere Metastasen. Im weiteren Follow-up-Zeitraum von 34 Monaten war die Patientin weiterhin ohne erkennbaren Tumor, was die prognostische Bedeutung einer negativen PET(/CT)-Untersuchung unterstreicht.

Abbildung 5 illustriert demgegenüber eine PET(/CT)-Untersuchung mit dem Nachweis mehrerer bekannter und multipler bislang unbekannter Metastasen. Zwar konnte keine Lokalisation des Primärtumors angegeben werden, jedoch bestätigte sich später auch histologisch ein anhand der Metastasenverteilung vermutetes malignes Melanom als Grunderkrankung. Wichtig war in diesem Fall, die Ausdehnung der Metastasierung zu erfassen, da in dem dargestellten Stadium der Erkrankung keine kurative chirurgische Therapie sondern eine palliative systemische Therapie indiziert war.

Die bereits weiter oben angeführte, in Abbildung 2 beschriebene FDG-PET/CT-Untersuchung zeigt ein Beispiel eines Patienten mit einer cervikalen Metastase eines Plattenepithelkarzinoms, bei dem die PET/CT den Primärtumor nicht im Kopf-Hals-Bereich, sondern in der Lunge darstellen konnte.

### **4.5.4. Prognostisch günstige Untergruppen**

In der Literatur werden weitere prognostisch günstige Untergruppen von Patienten mit CUP-Syndrom beschrieben, für die bestimmte Therapieformen empfohlen werden.

Bei Frauen bei denen eine peritoneale Adenokarzinomatose vorliegt, wird eine Chemotherapie wie beim Ovarial-Karzinom im Stadium FIGO III empfohlen.

Bei den hier untersuchten 89 Patientinnen waren bei 27 Patientinnen Metastasen von Adenokarzinomen bekannt. Bei nur einer Patientin fanden sich abdominelle FDG-Herde, die mit einer Peritonealkarzinose kompatibel waren und für die damit eine Chemotherapie wie bei einem Ovarialkarzinom in Frage gekommen wäre.

Die Patientin entschied sich jedoch gegen weitere Untersuchungen und gegen eine Therapie, so dass keine Daten zum Verlauf zur Verfügung stehen.

Bei zwei Patientinnen, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt noch keine Histologie gewonnen worden war, konnte mit Hilfe der PET/CT-Untersuchung ein FDG-Herd dem Ovar zugeordnet werden, so dass hier ein Ovarial-Karzinom als Primärtumor vermutet werden konnte. Bei einer der Patientinnen konnte dies histologisch gesichert werden, bei der zweiten Patientin bestätigte sich die Diagnose anhand des weiteren klinischen Verlaufs.

Das Erkennen einer Peritonealkarzinose als entscheidendes Kriterium für eine Weiterbehandlung einer Patientin mit einer Chemotherapie wie z.B. bei einem Ovarial-Karzinom spielte in dem hier untersuchten Patientengut eine untergeordnete Rolle. Dabei kommt auch zum tragen, dass eine Peritonealkarzinose, wenn diese kleinherdig ist, nicht immer mit der FDG-PET(/CT) erkannt werden kann.<sup>125</sup> Bei mikroskopisch kleinen Herden und einer im Verhältnis dazu geringen räumlichen Auflösung der PET von ca. 4 – 5 Millimetern können hier Partialvolumeneffekte eine Bilddarstellung verhindern. Außerdem ist denkbar, dass eine Peritonealkarzinose aufgrund von Schmerzen und Aszites schnell manifest wird, relativ leicht zum Beispiel mittels Aszitespunktion weiter abgeklärt werden kann, und die Patientinnen bei der Diagnose „peritoneale Adenokarzinomatose“ entsprechend behandelt werden, ohne dass eine FDG-PET-Untersuchung veranlasst wird.

Demgegenüber kann auch bei fehlender Peritonealkarzinose die direkte Zuordnung eines pathologischen FDG-Herdes zum Ovar und damit die Detektion eines Ovarialkarzinoms als Primärtumor mit Hilfe der Bildfusion mit einer PET/CT-Untersuchung gut gelingen. In dem Fall ist das Ergebnis der FDG-PET/CT bedeutsam für die weitere Behandlung.

Situationen, in der beim CUP-Syndrom eine alleinige operative Metastasenresektion in Erwägung gezogen wird, sind eine solitäre Metastase eines malignen Melanoms in einer einzigen Lymphknotenstation (radikale Lymphknotendissektion) und ausschließlich inguinale Lymphknotenmetastasen sonstiger Histologien (lokale Exzision, Leistendissektion, Radiotherapie oder Chemotherapie sowie Kombinationen hieraus möglich).

Melanome zeigen in der Regel eine sehr intensive FDG-Aufnahme, so dass die FDG-PET(/CT) eine sehr sensitive Untersuchung darstellt.<sup>126</sup>

Bei den hier untersuchten Patienten waren drei Patienten, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt Metastasen eines Melanoms in nur einer Lymphknotenstation bekannt waren. Bei zwei der Patienten, bei denen inguinale bzw. axilläre Lymphknotenmetastasen operativ entfernt worden waren, fand sich weder ein Hinweis auf die Lokalisation des Primärtumors, noch ein Hinweis auf weitere Metastasen.

Bei einem Patienten mit einer bekannten inguinalen Lymphknotenmetastase fanden sich weitere parailiakale Metastasen des Melanoms, so dass hier eine ansonsten mögliche ausschließliche inguinale Lymphknotendissektion nicht als adäquate Therapie angesehen wurde.

Der Patient, bei dem nach Entfernung einer solitären inguinalen Lymphknotenmetastase eines Melanoms keine weiteren Melanommanifestationen nachgewiesen werden konnten, war auch 23 Monate nach der Untersuchung noch ohne Nachweis eines Rezidivs oder neu aufgetretener Metastasen, so dass hier der negative PET(/CT)-Befund als richtig-negativ eingestuft wurde.

Ausschließlich inguinale Lymphknotenmetastasen waren bei 4 der hier untersuchten Patienten bekannt. Es handelte sich um zwei Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, eine Metastase eines undifferenzierten Karzinoms und eine Metastase eines Adenokarzinoms. In 2 Fällen ließen sich genau diese Lymphknotenmetastasen auch mit der FDG-PET(/CT) nachweisen, in den anderen 2 Fällen waren die Lymphknotenmetastasen vor der PET(/CT)-Untersuchung bereits exzidiert worden. Es konnten weder die Lokalisation des Primärtumors noch weitere Metastasen detektiert werden. In allen Fällen erfolgte ausschließlich eine lokale operative Therapie.

Ein Patient, bei dem Daten zum Follow-up über 20 Monate erhoben werden konnten, war auch nach dieser Zeitspanne noch tumorfrei. Ein zweiter Patient war nach 1,3 Monaten ohne Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder neu aufgetretene Metastasen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass mit der FDG-PET Patienten mit CUP-Syndrom selektioniert werden können, bei denen Melanommetastasen in nur einer Lymphknotenstation oder ausschließlich inguinale Lymphknotenmetastasen anderer Tumore vorliegen. Bei diesen Patienten kann eine lokale operative Therapie ausreichend sein, um ein Langzeitüberleben zu sichern.

Diese Patienten lassen sich mit der FDG-PET(/CT) identifizieren.

Für Frauen, mit ausschließlich axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms wird i.a. bei Nachweis von Östrogenrezeptor-positiven Tumorzellen eine lokoregionäre Behandlung mit nachfolgender Chemotherapie und antihormoneller Therapie wie bei Patientinnen mit definitivem Brustkrebs im Stadium II oder III in Erwägung gezogen werden.

Die Konstellation einer bekannten solitären axillären Lymphknotenmetastase bei unbekanntem Primärtumor fand sich bei 3 der Patientinnen in der vorliegenden Studie.

Bei einer Patientin fand sich nach Exstirpation der Metastase in der PET(/CT)-Untersuchung kein weiterer malignomtypischer FDG-Herd, auch nicht in der Mamma. Nach der Lymphknotenexstirpation erfolgte in diesem Fall keine weitere Therapie mehr. Der weitere Verlauf ist leider nicht bekannt.

Bei zwei Patientinnen konnte dagegen zusätzlich zu einem axillären FDG-Herd ein bzw. zwei FDG-Herde in der Mamma gefunden werden, kompatibel mit einem uni- bzw. multifokalen Mammakarzinom.

Eine der Patientinnen wünschte aufgrund von fehlenden Beschwerden zunächst keine Operation oder sonstige Therapie. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 2,3 Monaten fand sich kein wesentlicher Progress der Tumorerkrankung. Zum weiteren Verlauf liegen keine Daten vor.

Die zweite Patientin, bei dem die PET(/CT)-Untersuchung für ein multifokales Mammakarzinom sprach, obwohl eine zuvor durchgeführte Mammographie keinen Hinweis auf ein Mammakarzinom ergeben hatte, wurde operiert und anschließend entsprechend des Tumorstadiums pT2m pN1 M0 G3 stadiengerecht weiterbehandelt. Die Nachsorgeuntersuchungen haben bei dieser Patientin bis 9 Monate nach Therapie keinen Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder ein erneutes Auftreten von Metastasen ergeben.

Die FDG-PET(/CT) konnte in diesen 3 Fällen durch den fehlenden Hinweis auf Fernmetastasen bzw. durch die Lokalisation des Primärtumors erheblich dazu beitragen, die Entscheidung zu einer bestimmten Therapieempfehlung stadiengerecht treffen zu können, wenn auch die betroffenen Patientinnen sich zum Teil für eine andere Vorgehensweise entschieden haben.

Bei einem Teil der prognostisch günstigeren Untergruppen mit spezieller Therapieempfehlung kommt es neben der Detektion des Primärtumors und der Ausbreitungsbestimmung der Tumorerkrankung vor allem auf histologische und/oder laborchemische Parameter an. Hierzu gehören:

1. Neuroendokrine Karzinome mit pathologischen Tumormarkern (z.B. Chromogranin A, NSE usw.).

In diesem Falle kommt neben der Lokalisation des Primärtumors als weitere diagnostische Maßnahme eine Untersuchung in Frage, die die Expression von Somatostatinrezeptoren nachweist (Szintigraphie mit In-111-DTPAOC oder eine PET(/CT) mit Ga-68-DOTATOC) Derartige Rezeptoren liegen bei differenzierteren neuroendokrinen gastropankreatischen Tumoren gehäuft vor. Im positiven Fall ergibt sich dann die Möglichkeit einer Therapie mit rezeptoraffinen Substanzen, an die Beta-Strahler gebunden sind, wie zum Beispiel mit Y-90-DOTATOC.<sup>56</sup> Die FDG-PET(/CT) hat sich bei GEP-NET i.a. als nicht indiziert erwiesen, lediglich bei der Minorität der entdifferenzierten GEP-NET findet sich gelegentlich ein positiver FDG-Uptake des Tumors, so dass FDG-PET(/CT) hier insbesondere auch zum Therapiemonitoring einer Chemotherapie eingesetzt werden kann. Dementsprechend fand sich in der vorliegenden Studie nur eine Patientin mit einer Metastase eines neuroendokrinen Tumors. Bei ihr zeigte die FDG-PET/CT-Untersuchung zusätzlich zu den bekannten multiplen cervikalen und hepatischen Metastasen multiple ossäre Metastasen. Der Primärtumor konnte nicht lokalisiert werden.

2. Männer mit osteoblastischen Metastasen und erhöhtem PSA-Spiegel, was das Vorliegen eines Prostatakarzinoms vermuten lässt

Wenn nach einem Prostata-Karzinom und dessen Metastasen gesucht wird, ist die FDG-PET(/CT) meist nicht geeignet, da differenzierte Prostatakarzinome häufig keinen gesteigerten FDG-Uptake aufweisen. Geeigneter wäre hier eine PET(/CT)-Untersuchung mit anderen Tracern, wie z.B. C-11-Cholin oder F-18-Cholin, welche sich zur Darstellung von Prostatakarzinomen als besonders geeignet erwiesen haben.<sup>127</sup>

Entsprechende Patienten kamen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht vor.

3. Wenig differenzierte Karzinome mit erhöhten Beta-HCG und AFP-Spiegeln, was das Vorliegen eines Keimzelltumors vermuten lässt

Für die Wahl der adäquaten Therapie (OP, Chemotherapie, Bestrahlung) ist neben der Lokalisation des Primärtumors das Verteilungsmuster etwaiger weiterer Metastasen von Bedeutung. Außerdem ist in diesen Fällen ein Ausgangs-PET/CT zum Therapiemonitoring hilfreich.<sup>128</sup>

In der hier vorliegenden Studie kam kein entsprechender Fall vor.

Durch die Detektion bisher unbekannter Metastasen durch PET- bzw. PET/CT ergab sich insgesamt eine Änderung der Therapieempfehlung nach den oben beschriebenen Kriterien bei 17% der Patienten (42 von 244).

#### **4.6. Zum Vergleich PET versus PET/CT**

##### **4.6.1. Lokalisation von Primärtumoren**

Die FDG-PET ist eine Methode der funktionellen Bildgebung, während Computertomographie und der Magnetresonanztomographie vorwiegend morphologische Bildinformation liefern. Beide Ansätze sind prinzipiell geeignet, um gesundes von Tumorgewebe unterscheiden zu können, wobei sie unterschiedliche Eigenschaften von Tumorgewebe ausnutzen.

Die FDG-PET hat den Vorteil, einen sehr hohen Kontrast zwischen gesundem und erkranktem Gewebe zu liefern und weniger stark von der morphologischen Struktur eines Tumors abhängig zu sein. Sie ist geeignet, um im Falle von Metastasen eines unbekanntem Primärtumors diesen detektieren zu können. Ein Nachteil der FDG-PET ist der geringe Kontrast zwischen den normalen Körpergeweben. Dieser Umstand und die im Verhältnis zu CT oder MRT wesentlich geringere räumliche Auflösung machen es häufig schwierig, eine pathologische FDG-Speicherung exakt einer anatomischen Struktur zuzuordnen. Auch lassen sich Metastasen und der gesuchte Primärtumor nicht anhand der Höhe des Glucose-Uptakes unterscheiden, sondern viel eher



anhand der Lokalisation der Tumormanifestation und anhand ihres morphologischen Aspekts.

So kann z.B. ein gesteigerter FDG-Uptake in einem cervikalen Lymphknoten für eine Lymphknotenmetastase sprechen, ein gesteigerter FDG-Uptake in einer wenig entfernt liegenden Raumforderung an der Schleimhaut des Larynx dagegen für ein Larynx-Karzinom. Als zusätzliche Interpretationsschwierigkeit erweist sich darüber hinaus ein häufig beobachteter gesteigerter physiologischer FDG-Uptake in verschiedenen normalen Körpergeweben (wenn auch meist von geringerer Intensität als bei einem malignen Tumor üblich)<sup>129</sup>. Diese verschiedenen Strukturen können so nahe benachbart liegen, dass eine Zuordnung einer FDG-Mehrspeicherung zu einer dieser Strukturen anhand einer PET-Untersuchung alleine nicht sicher möglich ist.

Eine Fusion von funktioneller und hochauflösender morphologischer Bildgebung ist daher wünschenswert, um diese Problemfälle lösen zu können.

Einen Fortschritt in diese Richtung stellen Software-Bildfusionen dar, bei denen PET- und CT-Bilder durch Änderung der Vergrößerung, Rotation, Kippung und Dehnung zur Deckung gebracht, d.h. fusioniert werden können. Dieses Verfahren ist allerdings relativ aufwändig und kann häufig Unterschiede nicht optimal ausgleichen, die durch unterschiedliche Lagerung des Patienten während der verschiedenen Untersuchungen entstanden sind.

Eine wichtige Weiterentwicklung stellen daher kombinierte PET/CT-Geräte dar<sup>130</sup>. Mit diesen Geräten können Patienten ohne Umlagerung unmittelbar nacheinander mittels CT und PET untersucht werden, so dass sich eine Fusion der Daten beider Untersuchungen wesentlich leichter und genauer durchführen lässt („Hardware-Fusion“). Mit Hilfe dieser Technik können FDG-Herde eindeutiger anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Die Anzahl von FDG-Herden, die anhand der PET alleine nicht sicher als maligne oder benigne eingeordnet werden können werden hierdurch deutlich reduziert.<sup>131</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurden 169 PET-Untersuchungen (Serie A) und 75 kombinierte PET/CT Untersuchungen (Serie B) bei Patienten mit CUP-Syndrom.

Bei der PET (Serie A) konnte in 44/169 Fällen (26%) ein suspekter Herd detektiert, als der gesuchte Primärtumor interpretiert und das Ergebnis als richtig-positiv verifiziert werden.

Bei der PET/CT (Serie B) gelang dies in 22/75 Fällen (29%). Der Unterschied in der Detektionsrate des Primärtumors zwischen Serie A und Serie B ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,593$ , Chi-Quadrat-Test).

Bei den PET-Untersuchungen gab es 3 falsch-positive Ergebnisse, bei den PET/CT-Untersuchungen 2 falsch-positive Ergebnisse.

Dieses Ergebnis mit dem insgesamt gering, jedoch nicht statistisch signifikant besseren Abschneiden der PET/CT gegenüber der PET alleine liegt in einem vergleichbaren Bereich wie das von Gutezeit et al. gefundene Ergebnis mit einer Detektionsrate von 24% mit PET alleine gegenüber 33% mit kombiniertem PET/CT (ebenfalls nicht statistisch signifikant,  $p > 0,05$ )<sup>132</sup>.

Auch in der Untergruppe der Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen ist der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,909$ , Chi-Square-Test). Mit der PET alleine konnten 19 primärtumorverdächtige Herde gefunden und als richtig-positiv verifiziert werden ( $19/75 = 25\%$ ), mit der PET/CT gelang dies in 9 Fällen ( $9/37 = 24\%$ ).

Bei den PET-Untersuchungen wurden 2 Ergebnisse als falsch-positiv gewertet, bei den PET/CT-Untersuchungen wurde ein Ergebnis als falsch-positiv gewertet.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Schöder et al, die ebenfalls für beide Verfahren über identische Detektionsraten für den Primärtumor berichten. Allerdings muss unseres Erachtens das untersuchte Patientenkollektiv von  $n=8$  als statistisch nicht belastbar angesehen werden.<sup>131</sup>

Die Validität des Vergleichs der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der Literatur muss relativiert werden, da methodische Unterschiede im Studiendesign vorliegen:

Die oben zitierten Studien verglichen jeweils den PET-Anteil einer PET/CT-Untersuchung eines Patienten mit dem Ergebnis der Auswertung der gesamten PET/CT-Untersuchung. Somit konnte ausgeschlossen werden, dass Unterschiede in der Detektionsrate durch Unterschiede im Patientenkollektiv verursacht wurden.

Im Gegensatz hierzu wurden bei der vorliegenden Studie in Serie A (nur PET) und Serie B (PET/CT) unterschiedliche Patienten analysiert: zwischen den PET-Untersuchungen und den PET/CT-Untersuchungen lag ein zeitlicher Abstand von 1 bis 7 Jahren. Es ist daher möglich, dass sich in der Zwischenzeit eine Änderung in der Indikationsstellung zu einer FDG-PET(/CT) bei den Zuweisern ergeben hat und somit Unterschiede im jeweiligen Patientenkollektiv vorliegen. PET-Untersuchungen wurden zu Beginn im Jahr 1997 nur in ausgewählten, seltenen Einzelfällen eingesetzt, während sie im Jahr 2004 ein fester Bestandteil in der Routine-Diagnostik für bestimmte Patientengruppen geworden waren, was sich u.a. an den stark steigenden Untersuchungszahlen erkennen lässt: Die ersten 169 hier eingeschlossenen konsekutiven Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von über 5 Jahren statt, während die 75 eingeschlossenen konsekutiven PET/CT-Untersuchungen in einem Zeitraum von einem Jahr durchgeführt wurden.

Es wurde daher zusätzlich ein Vergleich von PET- und PET/CT-Untersuchungen an einem identischen Patientenkollektiv durchgeführt. Hierzu wurde zusätzlich eine Befundung alleine des PET-Anteils der PET/CT-Untersuchungen mit einem zeitlichen Mindestabstand von 6 Monaten zu der Befundung der kombinierten PET/CT-Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurde eine zufällige Reihenfolge der Untersuchungen gewählt, um für den

Analysierenden ein Wiedererkennen bestimmter Patienten zu vermeiden. Die Ergebnisse wurden mit den zum Untersuchungszeitpunkt erhobenen Befunden verglichen.

Während anhand der PET-Untersuchung alleine bei 23 von 75 Patienten ein möglicher Primärtumor lokalisiert werden konnte, wurden mit der kombinierten PET/CT-Untersuchung in 32 Fällen die mögliche Lokalisation des Primärtumors definiert. In 9 Fällen wurde ein pathologischer FDG-Herd anhand der PET-Untersuchung alleine als weitere Metastase interpretiert. Die zusätzlichen möglichen Lokalisationen der Primärtumore waren: Schilddrüse (2 x), Ovar (2 x), Magen (2 x), Larynx (2 x) und distaler Ösophagus. Es handelte sich damit jeweils um cervikale oder intraabdominelle Lokalisationen, an denen eine exakte anatomische Zuordnung mittels PET alleine schwierig bzw. unmöglich ist.

Keine der in der PET-Untersuchung als mögliche Primärtumoren angesehenen FDG-Herde wurden anhand der PET/CT-Untersuchung als Metastase oder benigne Läsion eingeordnet.

Eine histologische Verifikation des Befundes oder ein eindeutiger klinischer Verlauf, anhand dessen das Untersuchungsergebnis überprüft werden konnte, stand in 24 Fällen zur Verfügung. Werden die Fälle, in denen keine Angabe dazu gemacht werden kann, ob eine Untersuchung richtig- oder falsch-positiv war ausgeschlossen, so wurden mit der PET-Untersuchung alleine 15 richtig-positiv und 2 falsch-positiv Befunde erhoben. Mit der PET/CT-Untersuchung wurden zusätzlich 7 Primärtumoren richtig erkannt (2 x Larynx, 2 x Ovar, 2 x Magen und 1 x Schilddrüse) und es erfolgte eine zusätzliche falsch-positiv Angabe eines möglichen Primärtumors (Schilddrüse).

Die Rate an richtig detektierten Primärtumoren lag dementsprechend für die PET-Untersuchung alleine bei 20% (15/75), für die kombinierte PET/CT-Untersuchung bei 29% (22/75).

Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ( $P = 0,185$ , Chi-Square-Test), zeigt jedoch eine deutlichere Tendenz zu Gunsten der PET/CT-Untersuchung als der Vergleich der PET- und PET/CT-Untersuchungen an verschiedenen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Fallzahlen bei der Auswertung anhand des identischen Patientenkollektivs geringer waren. Außerdem tritt eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit in der Interpretation auf, da für einen Teil der Patienten in dieser retrospektiven Studie keine Daten zur Verifikation des Befundes zur Verfügung standen.

Falsch positive Befunde ließen sich mit der PET/CT-Untersuchung in dieser Fragestellung nicht reduzieren und kamen mit der gleichen Häufigkeit vor (je 13% aller positiven Befunde). Die weitere Abklärung wurde jedoch durch eine präzise Angabe der Lokalisation auch hier erleichtert.

Studien mit größeren Fallzahlen und möglichst prospektiver Anlage werden nötig sein, um den subjektiven Eindruck der Überlegenheit der kombinierten FDG-PET/CT-Untersuchung gegenüber der alleinigen FDG-PET-Untersuchung zur Detektion von unbekanntem Primärtumoren nicht nur tendenziell zeigen zu können, sondern – soweit vorhanden – auch statistisch signifikant zu belegen.

Die CT-Aufnahmen wurden in der überwiegenden Zahl in Low-dose-Technik ohne intravenöses Kontrastmittel durchgeführt. Außerdem erfolgte die Untersuchung optimiert für eine PET/CT-Bildfusion in Atemmittellage, da sich hier die geringsten Unterschiede zwischen den atembedingten Lagen der Organe bei der PET- und der CT-Untersuchung ergeben.<sup>133</sup> Nur wenn die primär zur Lokalisation pathologischer FDG-Herde und zur Schwächungskorrektur der PET-Daten angefertigte CT für bestimmte Fragestellungen nicht ausreichend war, wurde eine zusätzliche diagnostische CT mit intravenösem Kontrastmittel der betreffenden Körperregion durchgeführt. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass zum einen Komplikationen durch

Kontrastmittelgabe auf ein Minimum reduziert werden und die Strahlenbelastung des Patienten gering gehalten werden können und zum anderen eine an die Fragestellung adaptierte CT z.B. mit spezifischen Protokollen zur Kontrastmittelgabe durchgeführt werden kann.

Die Low-dose-CT alleine entspricht nach diesem Untersuchungsprotokoll aber sicher nicht dem Qualitätsstandard, der für einen validen Vergleich der Computertomographie mit anderen Untersuchungsmethoden zum Einsatz kommen sollte.

Ob eine kombinierte PET/CT mit integrierter diagnostischer Standard-CT zu einer weiteren Verbesserung im Falle des CUP-Syndroms führt, wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### **4.6.1.1. Fallbeispiele**

Der in Abbildung 1 dargestellte Fall ist ein Beispiel für die Bedeutung der kombinierten FDG-PET/CT zur genauen Lokalisation von FDG-Herden, um eine weitere Abklärung zu ermöglichen. Da es sich in diesem Fall um einen submukös wachsenden Tumor handelte, war dieser rein visuell bei der Inspektion des Epipharynx nicht zu erkennen. Die PET-Untersuchung alleine hätte nur eine vage Angabe der Lokalisation ermöglicht. Anhand der kombinierten PET/CT konnte die Biopsie jedoch zielgenau durchgeführt und das Epipharynx-Karzinom histologisch gesichert werden.

Abbildung 6 zeigt einen weiteren Fall, bei dem eine Angabe der exakten Lokalisation des FDG-Herdes mittels PET alleine schwer gewesen wäre. Mit der kombinierten PET/CT konnte der Herd exakt lokalisiert und auch biopsiert werden. Es handelte sich hier um ein entzündliches Granulom, also einen falsch-positiven PET/CT-Befund. Dieser konnte durch die kombinierte PET/CT zwar nicht vermieden, aber doch anhand der genauen Lokalisationsangabe rasch mittels gezielter Biopsie aufgeklärt werden.

Ein Beispiel für die erhöhte Diagnosesicherheit wird in Abbildung 7 dargestellt. Bei diesem Patienten war eine cervikale Lymphknotenmetastase eines

Plattenepithelkarzinoms bekannt. Die PET alleine zeigt mehrere cervikale FDG-Herde, die gut zu weiteren Lymphknotenmetastasen passen. Erst die kombinierte FDG-PET/CT lässt für einen Herd klar eine korrespondierende Asymmetrie der Weichteile im Larynx anstelle eines weiteren cervikalen Lymphknotens erkennen. Es wurde daher ein Larynxkarzinom als Primärtumor vermutet; dieses konnte anschließend bioptisch gesichert werden.

#### **4.6.2. Tumorbedingte Komplikationen**

Eine Aussage dazu, welche Auswirkungen die verbesserte Möglichkeit zur exakten anatomischen Lokalisation von FDG-Herden für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen hat, ist schwer zu treffen. Zwar konnten subjektiv fast alle FDG-Herde mittels PET/CT eindeutiger lokalisiert und anatomischen Strukturen zugeordnet werden, eine Aussage, ob zum Beispiel eine Biopsie hierdurch tatsächlich erleichtert wurde, war allerdings im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich. Ein direkter Vergleich zwischen einer anhand von PET-Befunden alleine geleiteten Biopsie und einer anhand von PET/CT-Befunden durchgeführten Biopsie wäre klinisch nicht vertretbar: der mögliche Schaden für den Patienten, wenn dem behandelnden Arzt die anatomische Information der CT- bzw. PET/CT-Untersuchung vorenthalten würde, wäre u.U. zu groß gewesen.

Die kombinierte PET/CT kann aber nicht nur die Lokalisation einer Tumormanifestation sicherer bestimmen als die PET alleine; es ist anhand der CT-Komponente in den meisten Fällen auch möglich, drohende lokale Komplikationen zu erkennen und deren Schweregrad einzuschätzen. Insbesondere bei Patienten mit CUP-Syndrom, bei denen immer auch die therapeutische Option einer rein supportiven Therapie in Betracht gezogen werden muss, können lokale Maßnahmen zur Verhinderung oder Beseitigung von Komplikationen gegenüber der eigentlichen antitumoralen Therapie in den Vordergrund treten.

Bei den 75 Patienten dieser Studie, die mittels PET/CT untersucht wurden, fanden sich bei 15 Patienten drohende lokale Komplikationen, die mit der PET-Untersuchung alleine nicht zur Darstellung gekommen wären.

Bei 7 Patienten konnten Tumormanifestationen dem Ösophagus, der Magenwand, oder dem Darm zugeordnet werden bzw. lagen in unmittelbarer Nähe zu Darmschlingen, so dass hier auf ein drohendes Passagehindernis hingewiesen werden konnte.

Bei weiteren 7 Patienten fanden sich tumorbedingte osteolytische Knochenläsionen mit Frakturgefährdung. Bei zwei dieser Patienten mit Metastasen in der Wirbelsäule drohte zusätzlich eine Myelonkompression.

Bei einem Patienten zeigte sich anhand der kombinierten PET/CT-Untersuchung, dass eine Metastase nicht - wie nach der PET-Untersuchung alleine angenommen – in einem Halswirbelkörper sondern intraspinal lag.

Nach Medline-Recherche existieren bislang keine Veröffentlichungen, die die Detektion von tumorbedingten Komplikationen durch PET/CT-Untersuchungen beim CUP-Syndrom untersucht hätten.

In der vorgelegten Untersuchung konnte in 20% der 75 eingeschlossenen Fälle ein Hinweis auf drohende lokale Komplikationen gegeben werden. Damit war häufig die Möglichkeit gegeben, frühzeitig entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

#### **4.6.2.1. Fallbeispiel**

In Abbildung 8 ist der Befund eines Patienten mit multiplen Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms dargestellt. Zahlreiche FDG-Herde können auch anhand der PET alleine bereits ossären Metastasen zugeordnet werden. Erst die CT-Komponente der Untersuchung zeigt jedoch das Ausmaß der ossären Destruktion mit Statikgefährdung der Wirbelsäule und beginnender Einengung



des Spinalkanals. Dies wäre sicher auch auf einer separat durchgeführten CT erkennbar gewesen. Dem Patienten konnte aber ein weiterer Untersuchungsgang erspart werden, es kam zu keiner Zeitverzögerung vor Einleitung der Therapiemaßnahmen.

## 5. Zusammenfassung

Die Kenntnis des Primärtumors spielt eine entscheidende Rolle in der adaptierten Behandlung von Tumorerkrankungen<sup>134</sup>. Häufig, in etwa 3 – 5% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen, kann der Primärtumor trotz klinischer Untersuchung, laborchemischen Untersuchungen und bildgebenden Untersuchungen einschließlich Röntgen-Thorax und CT des Abdomens und Beckens nicht identifiziert werden. In diesen Fällen spricht man nach der aktuell im klinischen Alltag am häufigsten benutzten Definition von einem CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary)<sup>11</sup>.

Für diese Patienten gibt es keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen und die Prognose ist eingeschränkt.<sup>14</sup>

Ein vordringliches Ziel in der Diagnostik bei Patienten mit Metastasen eines unbekanntem Primärtumors ist die Detektion des Primärtumors.

Bei dieser Fragestellung hat die FDG-PET(/CT) in den letzten Jahren einen großen Stellenwert erlangt, da sie in (häufig kleinen) Studien mit Detektionsraten um 43% gute Erfolge zeigen konnte<sup>86</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie hoch die Detektionsrate von Primärtumoren bei Patienten ist, die an einem städtischen Krankenhaus der Maximalversorgung (Katharinenhospital Stuttgart) im klinischen Alltag wegen Metastasen eines unbekanntem Primärtumors mittels FDG-PET oder FDG-PET/CT untersucht wurden.

### **Detektionsrate: Gesamtkollektiv CUP-Syndrom**

Bei 244 auswertbaren Untersuchungen mit dieser Fragestellung, wovon 169 mit einem PET-Scanner (Serie A) und 75 Untersuchungen mit einem kombinierten PET/CT-Scanner (Serie B) durchgeführt wurden, konnten in 66/244 Fällen (27%) suspekter Primärtumorherde detektiert und anhand einer histologischen Untersuchung oder des weiteren Krankheitsverlaufs als richtig-positiv erkannt werden.

In nur 5 Fällen (ca. 2% aller Untersuchungen) fanden sich falsch-positive Ergebnisse.

Damit liegt die hier gefundene Detektionsrate etwas niedriger als die in anderen Studien angegebenen Werte. Dies könnte Folge einer speziellen Patientenselektion bei diesem Studiendesign sein: dort wurden nur Patienten einbezogen, bei denen alle denkbaren Voruntersuchungen ohne Nachweis eines Primärtumors geblieben waren.

### **Detektionsrate: CUP-Syndrom mit cervikalen Lymphknotenmetastasen**

Für eine in dem hier untersuchten Patientengut besonders häufige Untergruppe von Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen fand sich eine Detektionsrate von ca. 24% (27 von 112 Untersuchungen).

Dieser Wert wurde größenordnungsmäßig auch bei einer Meta-Analyse von Rusthovem et al. Bei insgesamt 302 Untersuchungen gefunden wurde (24,5%)<sup>135</sup>.

Bei den PET/CT-Untersuchungen der Serie B fiel auf, dass über die Hälfte (8 von 14) aller detektierten Primärtumore außerhalb der Kopf-Hals-Region lagen. Dies wird auch von Jones et al. Beschreiben<sup>136</sup> und unterstreicht die Wertigkeit und Notwendigkeit, PET/CT bei dieser Fragestellung als Ganzkörperuntersuchung durchzuführen.

### **Ausbreitungsbestimmung des Tumorgeschehens beim CUP-Syndrom**

Neben der Detektion des Primärtumors kommt auch der genauen Bestimmung der Ausdehnung der Metastasierung eine große Rolle zu, da dies ein wesentlicher Faktor ist, um Patienten mit günstigerer Prognose und möglichen kurativen Therapieoptionen zu erkennen<sup>16</sup>

Mit der FDG-PET(/CT) fanden sich bei 44% der Patienten (107 von 244) ossäre Metastasen und/oder multiple hepatische Metastasen und/oder multiple Lungenmetastasen oder Metastasen in verschiedenen Körperregionen, so dass diese Patienten einer prognostisch schlechteren Gruppe mit eingeschränkten Therapieoptionen zugeordnet werden mussten.

Bei 9% der Patienten (21 von 244) war dies anhand der Voruntersuchungen nicht erkennbar gewesen.

Bei der Untergruppe der Patienten mit CUP-Syndrom mit cervikalen Lymphknotenmetastasen eines Plattenepithelkarzinoms ohne Nachweis eines Primärtumors wurden bei 12% der Patienten (6 von 50) extracervikale Metastasen nachgewiesen, so dass für diese Patienten rein lokoregionäre Therapiemaßnahmen nicht indiziert waren.

Für Patienten mit CUP-Syndrom mit cervikalen Lymphknotenmetastasen beliebiger Histologie fanden Rusthoven et al. in ihrer Metaanalyse mit 11% eine vergleichbare Häufigkeit extracervikaler Metastasen.<sup>135</sup>

In der hier vorliegenden eigenen Studie konnte gezeigt werden, dass in 13 von 75 Fällen (17%) zusätzlich zu bekannten solitären cervikalen Metastasen weitere cervikale Metastasen vorhanden waren, was einen Einfluss insbesondere auf das strahlentherapeutische Therapiekonzept haben kann.<sup>121</sup> Auch dieses Ergebnis entspricht weitgehend der o.g. Metaanalyse (dort 16%).

Einen Nutzen konnte die FDG-PET auch für einige Patienten zeigen, die zu anderen prognostisch günstigeren Gruppen gehören, wie Patienten mit Melanommetastasen in nur einer Lymphknotenstation, Patienten mit inguinalen Lymphknotenmetastasen und Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen eines Adenokarzinoms. Für die insgesamt 10 Patienten in diesen Kategorien konnte die begrenzte Ausdehnung der Metastasierung bei 9 Patienten bestätigt werden; bei einem Patienten wurden zusätzliche Metastasen gefunden.

### **Vergleich: Primärtumor-Detektionsrate von PET und PET/CT**

In den letzten Jahren kommen statt reinen PET-Scannern vermehrt kombinierte PET/CT-Geräte zum Einsatz, die eine weitere Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten der PET durch Kombination von funktionell und morphologisch orientierter Bildgebung versprechen<sup>137, 131</sup>. Es gibt in der Literatur Hinweise, dass hiermit tendenziell (statistisch nicht signifikant) eine höhere Rate von

Primärtumoren erkannt werden kann als mit der PET-Untersuchung alleine (33% Detektionsrate mit PET/CT gegenüber 24% mit PET alleine).<sup>132</sup>

Ein Vergleich der hier dargestellten PET-Untersuchungen mit den später bei anderen Patienten durchgeführten PET/CT-Untersuchungen konnte bezüglich der Detektionsrate von Primärtumoren ebenfalls nur eine geringe Verbesserung für die PET/CT-Untersuchung zeigen (29% für PET/CT gegenüber 27% für PET), während für die Untergruppe der Patienten mit cervikalen Lymphknotenmetastasen die Detektionsrate sich als nahezu identisch erwies (24% gegenüber 25%).

Hauptsächliche methodische Schwäche dieses Vergleichs ist der große zeitliche Abstand von z.T. mehreren Jahren zwischen den PET- und den PET/CT-Untersuchungen mit wahrscheinlich zwischenzeitlich geänderten Kriterien der Zuweisung zur FDG-PET(/CT).

#### **Vergleich: Primärtumor-Detektionsrate von PET und PET/CT bei identischem Patientenkollektiv**

Um einen Vergleich an einem identischen Patientenkollektiv vornehmen zu können, wurden in der vorliegenden Studie die kombinierten PET/CT-Untersuchungen (Serie B) zusätzlich mit dem separat ausgewerteten PET-Anteil der selben Untersuchung verglichen. Dabei ergab sich eine Detektionsrate von ca. 20% (15 von 75) mit der PET alleine; mit der PET/CT lag die Detektionsrate bei ca. 29% (22 von 75).

Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant, zeigt jedoch eine deutliche Tendenz zugunsten der PET/CT, ähnlich wie auch die o.g. Untersuchung von Gutzeit et al.

Größere, möglichst prospektive Studien sind nötig, um den mutmaßlichen Vorteil der PET/CT gegenüber der PET alleine statistisch signifikant zu untermauern. Eventuell sollten auch Untersuchungsprotokolle mit integrierter diagnostischer CT eingeschlossen werden, um deren möglichen Vorteil gegenüber einer PET/CT mit nativer Niedrigdosis-CT zu evaluieren.

Neben der Detektion des Primärtumors und der Bestimmung der Ausbreitung des Tumorgeschehens liefert die Anwendung der kombinierten PET/CT beim CUP-Syndrom u.U. klinisch relevante Hinweise auf drohende lokale, tumorbedingte Komplikationen.

In der hier vorliegenden Serie B (PET/CT) wurden anhand der CT-Komponente in 20% der Fälle (15 von 75) drohende lokale Komplikationen wie Frakturgefährdung von Knochen, Myelonkompression und Passagebehinderung bei Verdauungsorganen entdeckt.

## 6. Schlussfolgerung

Die FDG-PET(/CT) kann ein wichtiges diagnostisches Instrument bei Patienten mit CUP-Syndrom sein. Sie kann häufig den Primärtumor detektieren und - als Ganzkörperuntersuchung - die Ausdehnung der Tumorerkrankung in einem Untersuchungsgang zuverlässig darstellen. In der vorliegenden Studie ergab sich eine Detektionsrate von Primärtumoren von 27% und eine Detektion von bisher unbekanntem und therapie relevanten Metastasen bei 17% der Patienten. Diese Ergebnisse können in vielen Fällen die Basis für eine rationale Wahl der bestmöglichen Therapie sein.

Für die kombinierte FDG-PET/CT zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Vorteil gegenüber der FDG-PET mit einer Steigerung der Detektionsrate von Primärtumoren von 26% auf 29% an verschiedenen Patientenkollektiven und von 22% auf 29% an einem identischen Patientenkollektiv. Dies muss allerdings anhand größerer Fallzahlen noch statistisch verlässlich abgesichert werden. Zusätzlich konnten durch die Verfügbarkeit von Ganzkörper-CT-Daten bei ca. 20% der Patienten drohende tumorbedingte lokale Komplikationen erkannt werden. Die Einführung der kombinierten FDG-PET/CT stellt damit einen weiteren Fortschritt in der Diagnostik beim CUP-Syndrom dar.

## 7. Tabellen

### **Tabelle 1**

Detektion von Primärtumoren durch die FDG-PET.

Untersuchte Patienten:	169 (100%)
Vermutete Primärtumore:	54 (32%)
Nur Metastasen detektiert:	73 (43%)
Keine Tumormanifestationen:	42 (25%)

### **Tabelle 2**

Validierung der anhand tumortypischer FDG-Herde vermuteten Primärtumore mittels Histologie und klinischem Verlauf.

Tumortypische FDG-Herde:	54 (100%)
Richtig positiv:	44 (81%)
Falsch positiv:	3 (6%)
Kein Referenzstandard:	7 (13%)

### **Tabelle 3**

Analyse der PET-Untersuchungen ohne Anhalt für Tumormanifestationen mit bekanntem klinischen Verlauf (1,2 – 40 Monate, im Mittel 15,6 Monate).

Unauffällige Untersuchungen:	31 (100%)
Weiterhin tumorfrei:	27 (87%)
späterer Nachweis von Tumormanifestationen:	4 (13%)



#### **Tabelle 4**

Ausdehnung der Metastasierung anhand der FDG-PET.

PET-Untersuchungen insgesamt:	169 (100%)
PET negativ trotz nachgewiesener Metastasen:	13 (8%)
PET negativ nach Metastasenresektion:	28 (17%)
Solitäre Metastasen oder nur eine Lymphknotenregion befallen:	64 (38%)
Multiple Metastasen oder ossäre Metastasen:	64 (38%)
Multiple oder ossäre Metastasen, vor der PET unbekannt:	6 (4%)

#### **Tabelle 5**

Detektion von Primärtumoren durch die FDG-PET bei cervikalen Metastasen:

PET-Untersuchungen:	75 (100%)
Möglicher Primärtumor:	21 (28%)
Nur Metastasen:	15 (20%)
Keine Tumormanifestationen:	39 (52%)

#### **Tabelle 6**

Vergleich der anhand der FDG-PET vermuteten Primärtumore bei cervikalen Metastasen mit Histologie und klinischem Verlauf.

Vermutete Primärtumore:	21 (100%)
Richtig positiv:	19 (90%)
Falsch positiv:	2 (10%)

### **Tabelle 7**

Ausdehnung der Metastasierung anhand der FDG-PET im Fall von Untersuchungen wegen cervikaler Metastasen:

PET-Untersuchungen:	75 (100%)
PET negativ trotz nachgewiesener Metastasen:	2 (3%)
PET nach Metastasenresektion negativ oder nur Primärtumornachweis:	15 (20%)
Solitäre cervikale Metastase:	24 (32%)
Mehrere cervikale Metastasen:	25 (33%)
Mehrere, bisher unbekannte cervikale Metastasen:	13 (17%)
Metastasen außerhalb der Kopf-Hals-Region:	7 (9%)
Bisher unbekannte Metastasen außerhalb der Kopf-Hals-Region:	7 (9%)

### **Tabelle 8**

Detektion von Primärtumoren durch die FDG-PET/CT.

Untersuchungen:	75 (100%)
Möglicher Primärtumor:	32 (42%)
Gesicherte Primärtumore:	22 (33%)
Falsch positive:	2 (3%)
Kein Referenzstandard:	8 (11%)

### **Tabelle 9**

Ausdehnung der Metastasierung anhand der FDG-PET/CT.

Untersuchungen:	75 (100%)
Nach Metastasenresektion keine Tumormanifestationen:	18 (24%)
Nur eine befallene Lymphknotenstation:	14 (19%)
Metastasen in mehreren Körperregionen oder ossäre Metastasen:	43 (57%)
Metastasen in mehreren Körperregionen oder ossäre Metastasen, die bislang unbekannt waren:	15 (20%)

### **Tabelle 10**

Detektion von Primärtumoren mittels FDG-PET/CT bei bekannten cervikalen Metastasen.

Untersuchungen:	37 (100%)
Vermutete Primärtumore:	14 (38%)
Gesicherte Primärtumore:	8 (22%)
Falsch positive:	1 (3%)
Kein Referenzstandard:	5 (14%)
Vernutete Primärtumore außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs:	8 (22%)
Gesicherte Primärtumore außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs:	4 (11%)

### **Tabelle 11**

Ausdehnung der Metastasierung anhand der FDG-PET/CT bei bekannten cervikalen Metastasen.

Untersuchungen:	37 (100%)
Keine Metastasen nach Metastasenresektion:	12 (32%)
Nur cervikale Metastasen:	13 (35%)
Metastasen außerhalb der Kopf-Hals-Region:	12 (32%)
Vor der PET/CT unbekannte Metastasen außerhalb der Kopf-Hals-Region:	10 (27%)

### **Tabelle 12**

Vergleich von PET und PET/CT anhand zeitversetzter Auswertung der gleichen Untersuchung.

	PET	PET/CT
Untersuchungen:	75 (100%)	75 (100%)
Mögliche Primärtumore:	23 (31%)	32 (43%)
Gesicherte Primärtumore:	15 (20%)	22 (30%)
Falsch positive:	1 (1%)	2 (3%)
Kein Referenzstandard:	7 (4%)	8 (11%)
Mögliche tumorbedingte Komplikationen:	0 (0%)	15 (20%)

**Tabelle 13**

Vergleich von PET und PET/CT bezüglich der Detektionsrate von Primärtumoren (PT) anhand unterschiedlicher Patientenkollektive:

	PET	PET/CT
Untersuchungen:	169 (100%)	75 (100%)
Mögliche Primärtumore:	54 (32%)	32 (43%)
Gesicherte Primärtumore (bezogen auf Untersuchungen mit Follow-up):	44 (28%)	22 (33%)
Falsch positive (bezogen auf Untersuchungen mit Follow-up):	3 (2%)	2 (3%)
Mögliche PT ohne Follow-up:	7 (4%)	8 (11%)

## 8. Abbildungen

### Abbildung 1

43-jährige Patientin

Z.n. Exstirpation cervikaler Lymphknotenmetastase eines Adenokarzinoms

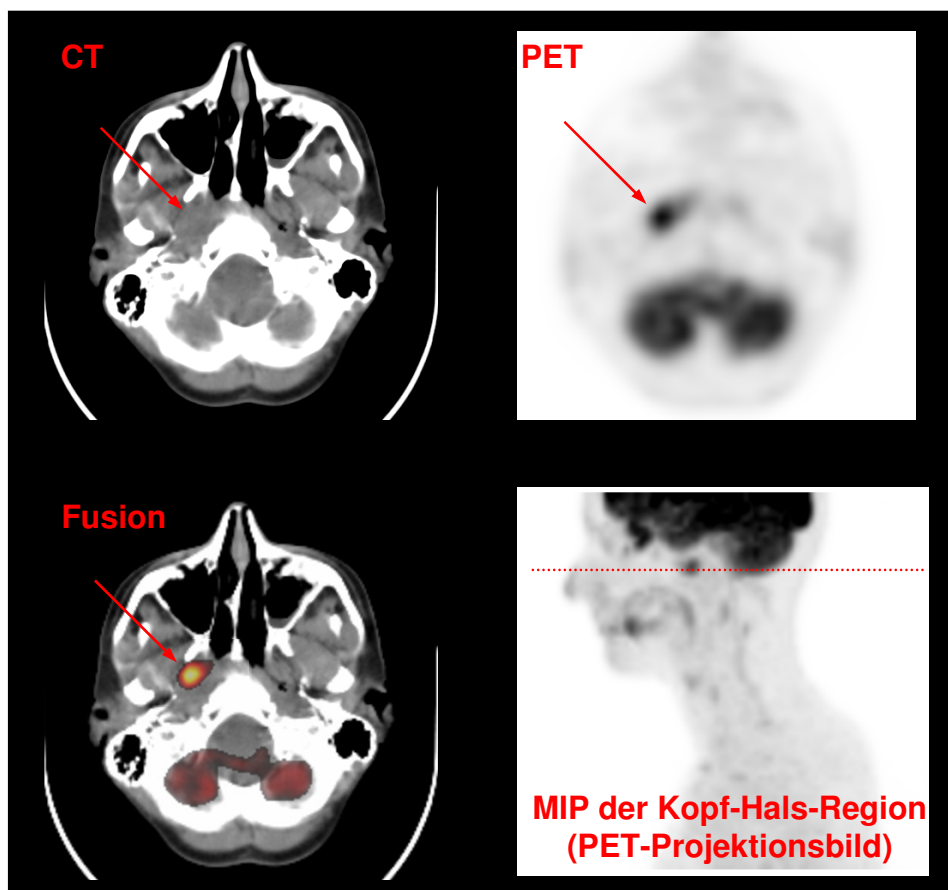
Z.n. Gastroskopie, Koloskopie, Mammographie, CT-Hals/Thorax und Schilddrüsenzintigraphie ohne Hinweis auf einen Primärtumor.

CT-Nasennebenhöhlen: asymmetrische Schleimhautschwellung im Epipharynx rechts

HNO-Spiegeluntersuchung: unauffällig

FDG-PET/CT: V.a. Primärtumor epipharyngeal rechts (Pfeile)

Biopsie: submuköses Epipharynx-Karzinom.



## **Abbildung 2**

42-jährige Patientin

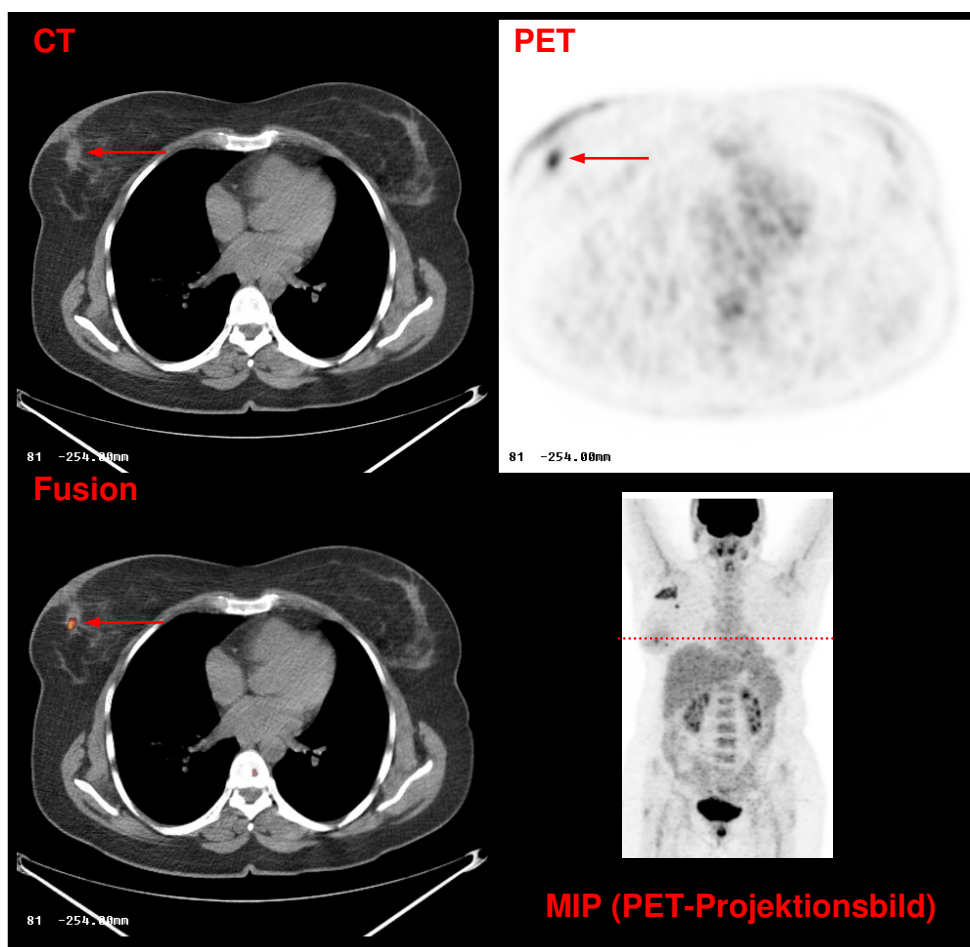
Z.n. Exzision einer Lymphknotenmetastase eines Adenokarzinoms  
axillär rechts.

Mammographie unauffällig

FDG-PET/CT: zweite axilläre Lymphknotenmetastase; bifokales  
Mamma-Karzinom rechts (Pfeile); nebenbefundlich

Wundheilungsstörung nach Lymphknotenexstirpation.

Operation: Mamma-Ca. pT2m pN1 M0 G3



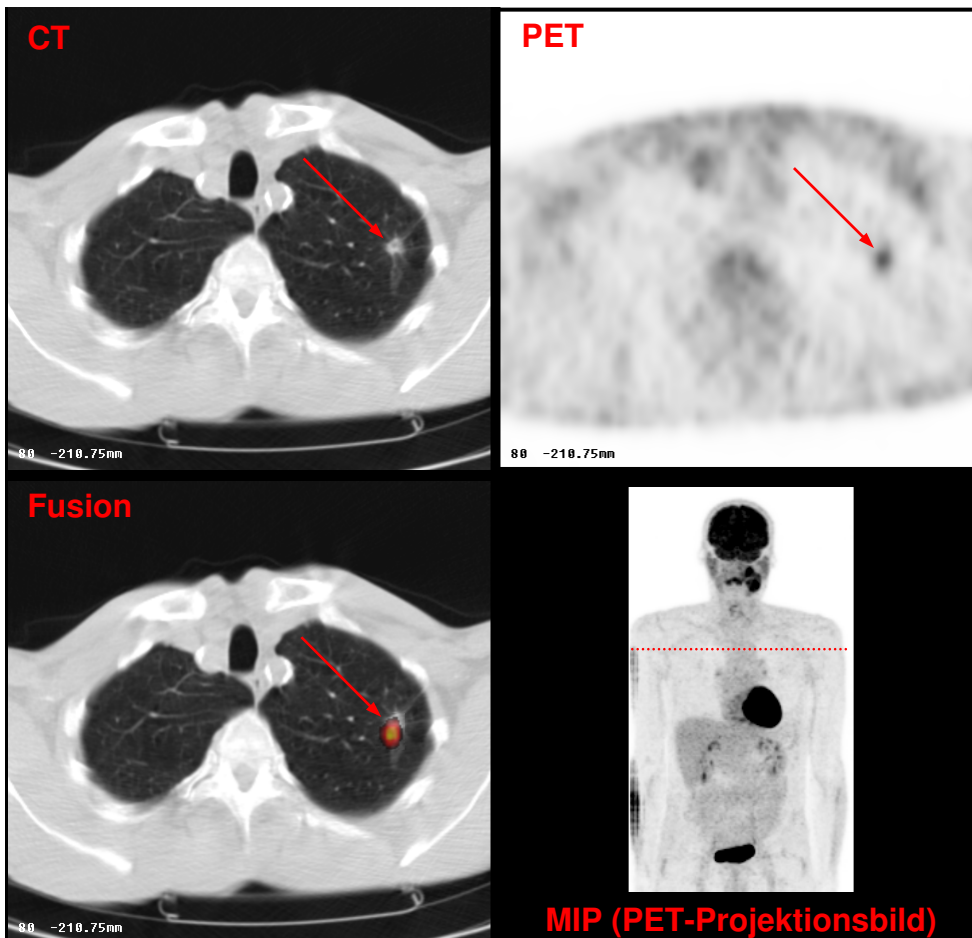
### **Abbildung 3**

50-jähriger Patient

Metastase eines Plattenepithelkarzinoms cervikal links

Z.n. diagnostischer Tonsillektomie ohne Nachweis eines Primärtumors

FDG-PET/CT: cervikale, intrapulmonale und mediastinale FDG-Herde; V.a. Bronchial-Karzinom (Pfeile), später histologisch gesichert.





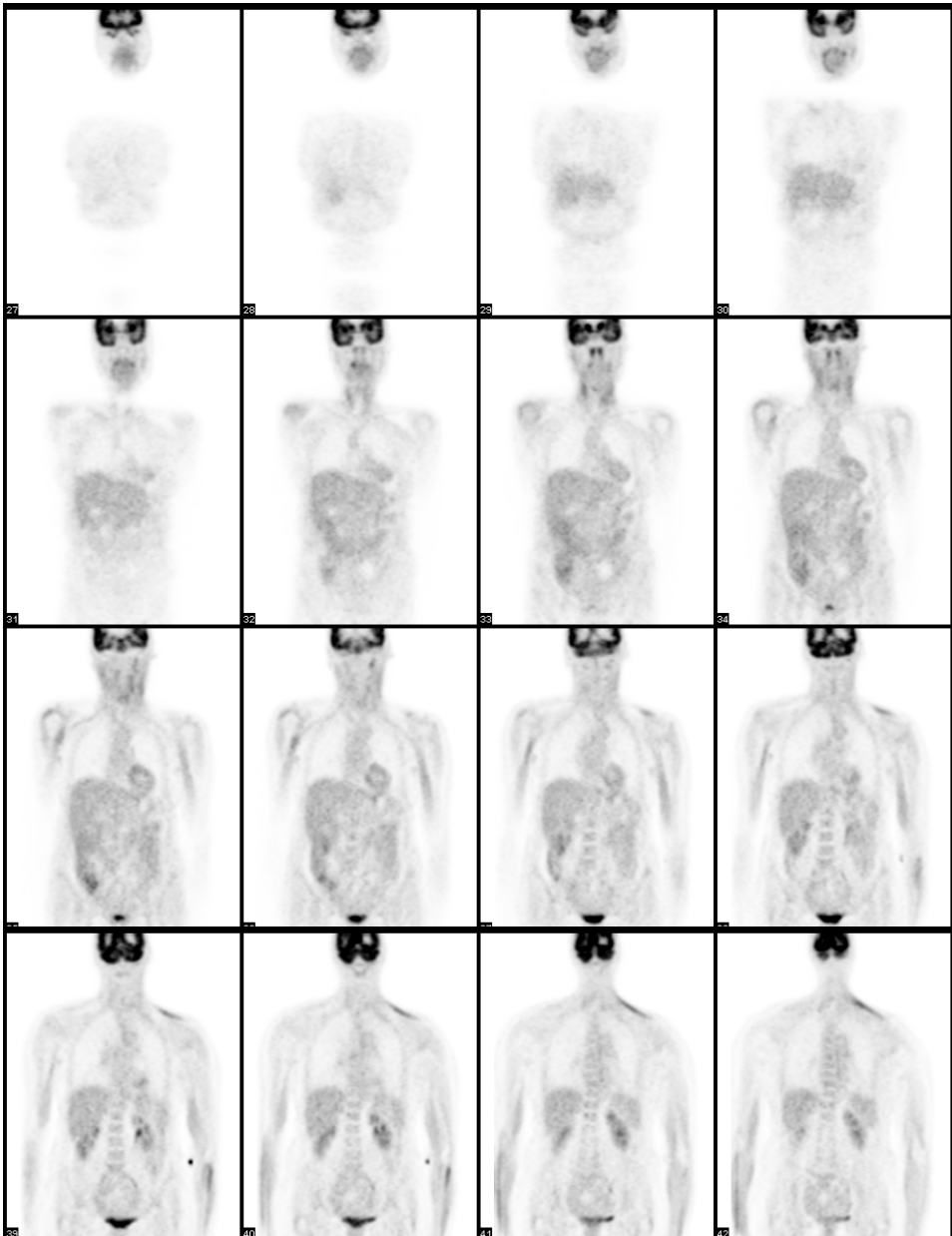
#### **Abbildung 4**

58-jährige Patientin

Z.n. Exstirpation einer cervikalen Lymphknotenmetastase eines  
Plattenepithelkarzinoms

Z.n. diagnostischer Tonsillektomie und Hypopharynx-Biopsie links

FDG-PET/CT: Kein Hinweis auf residuale Metastasen. Kein  
Hinweis auf einen Primärtumor.



**Coronare PET-Serienschnittbilder von ventral nach dorsal**

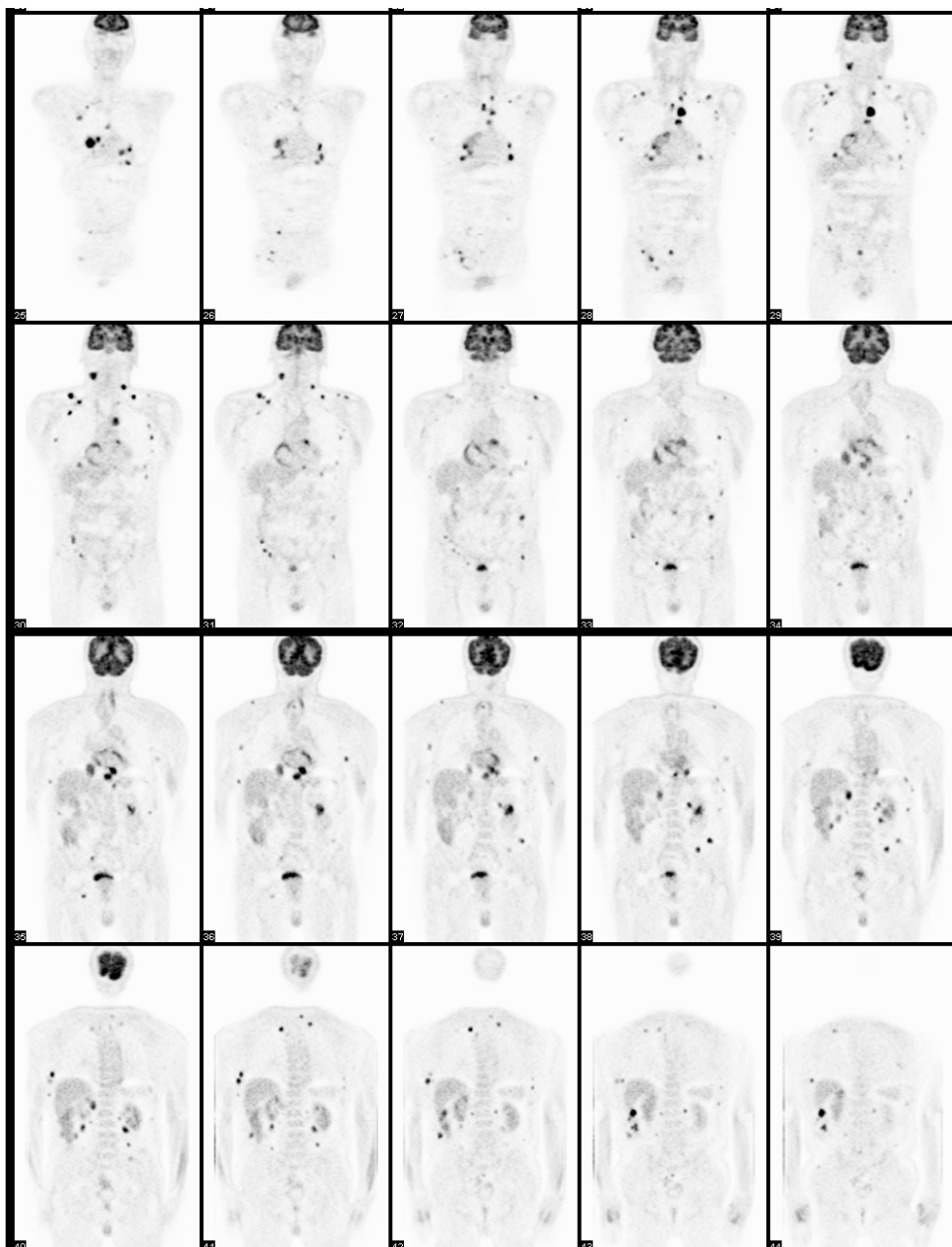
## **Abbildung 5**

72-jähriger Patient

Klinisch V.a. Lymphknotenmetastasen cervical re., supraclavikulär li., axillär li., intraabdominell und intrathorakal

FDG-PET/CT: Disseminierte FDG-Herde, auch cutan, subcutan und intramuskulär, daher V.a. Malignes Melanom

Histologie: Malignes Melanom



**Coronare PET-Serienschnittbilder von ventral nach dorsal**

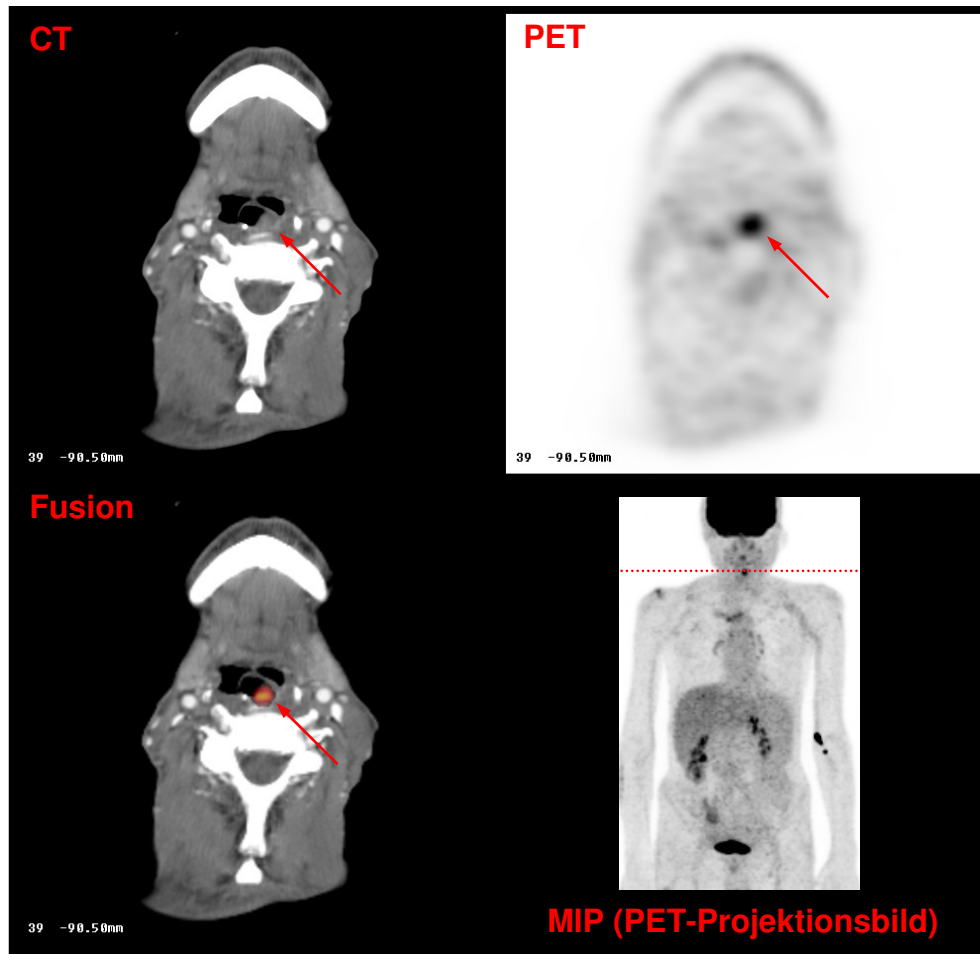
## **Abbildung 6**

58-jähriger Patient

Pulmonale Metastasen (Histologie unbekannt)

FDG-PET/CT: V.a. Primärtumor an der Rachenhinterwand in Höhe Epiglottis (rote Pfeile).

Biopsie: Entzündliches Granulom.



## **Abbildung 7**

65-jähriger Patient

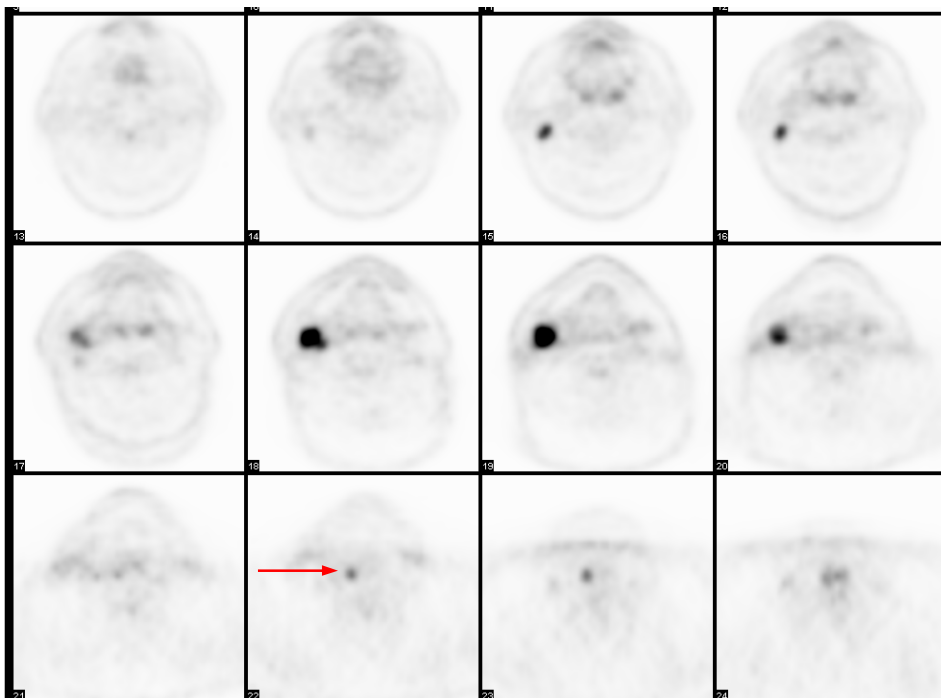
Cervikale Metastase eines Plattenepithelkarzinoms

FDG-PET-Auswertung: mehrere cervikale

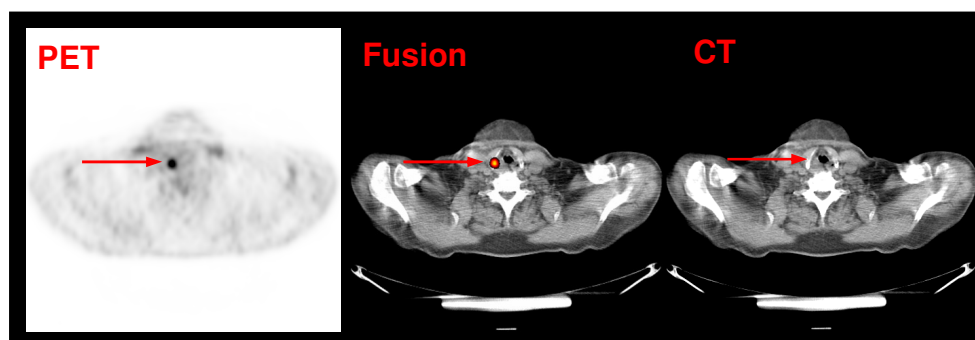
Lymphknotenmetastasen

FDG-PET/CT: V.a. Larynx-Karzinom (Pfeile)

Panendoskopie mit Biopsie: Larynx-Karzinom. Radiotherapie.



**Axiale PET-Serienschnittbilder von cranial nach caudal**



**Axiale Schnitte**

### **Abbildung 8**

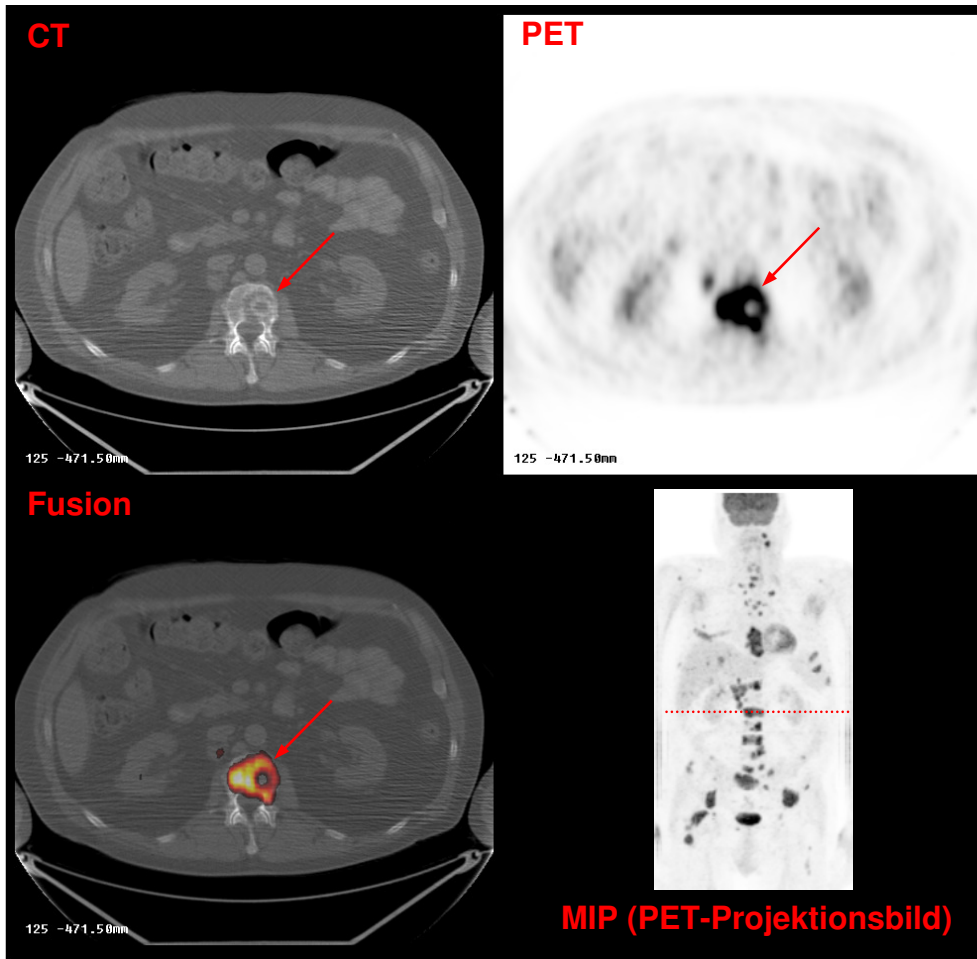
53-jähriger Patient

Cervikale und ossäre Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms

FDG-PET-Auswertung: zusätzlich Leber-Metastasen

FDG-PET/CT: zusätzlich drohende lokale Komplikation:

Frakturgefährdung des LWK 1 und drohende Myelonkompression (Pfeile).



## 9. Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> Nissenblatt MJ.

Carcinoma with unknown primary tumor (CUP syndrome).  
South Med J 1981 Dec;74(12):1497-502

<sup>2</sup> van de Wouw AJ, Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Hillen HF.

Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984-1992.  
Eur J Cancer 2002;38(3):409-13

<sup>3</sup> Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E.

<sup>2</sup>[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation.  
Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Sep;123(3):294-301

<sup>4</sup> Haskell CM, Cochran AJ, Barsky SH, Steckel RJ.

Metastasis of unknown origin.  
Curr Probl Cancer 1988 Jan-Feb;12(1):5-58

<sup>5</sup> Leonard RJ, Nystrom JS.

Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site.  
Semin Oncol 1993 Jun;20(3):244-50

<sup>6</sup> Kambhu SA, Kelsen DP, Fiore J, Niedzwiecki D, Chapman D, Vinciguerra V, Rosenbluth R.

Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. Prognostic variables and treatment results.  
Am J Clin Oncol 1990 Feb;13(1):55-60

<sup>7</sup> Hammar SP.

Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin.  
Hum Pathol 1998 Dec;29(12):1393-402

<sup>8</sup> Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH.

Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site--natural history and guidelines for identification of treatable subsets.  
Q J Med 1987 Feb;62(238):143-61

- <sup>9</sup> Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rauglaudre GD, Gamelin E.  
Cancers of unknown origin: 311 cases  
Bull Cancer 2001 Jun;88(6):619-27
- <sup>10</sup> Hainsworth JD, Greco FA.  
Treatment of patients with cancer of an unknown primary site.  
N Engl J Med 1993 Jul 22;329(4):257-63
- <sup>11</sup> Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N; ESMO Guidelines Task Force.  
ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP).  
Ann Oncol. 2005;16 Suppl 1:i75-6.
- <sup>12</sup> de Braud F, al-Sarraf M.  
Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck.  
Semin Oncol 1993 Jun;20(3):273-8
- <sup>13</sup> Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL.  
Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma.  
Clin Cancer Res. 1999 Nov;5(11):3403-10.
- <sup>14</sup> Altman E, Cadman E.  
An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site.  
Cancer 1986 Jan 1;57(1):120-4
- <sup>15</sup> Le Cesne A, Le Chevalier T, Caille P, Cvitkovic E, Contesso G, Spielmann M, Rouesse J.  
Metastases from cancers of unknown primary site. Data from 302 autopsies  
Presse Med 1991 Sep 21;20(29):1369-73
- <sup>16</sup> Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA.  
Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary.  
Eur J Cancer. 2003 Sep;39(14):1990-2005.

<sup>17</sup>Folds L.

The experimental study of tumor progression  
Cancer Res 14:327-339, 1954

<sup>18</sup> Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M,  
Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL.

Genetic alterations during colorectal-tumor development.  
N Engl J Med 1988 Sep 1;319(9):525-32

<sup>19</sup> Naresh KN.

Do metastatic tumours from an unknown primary reflect angiogenic  
incompetence of the tumour at the primary site?--a hypothesis.  
Med Hypotheses. 2002 Sep;59(3):357-60. Review.

<sup>20</sup> Frost P, Raber NM, Abbruzzese JL

Unknown primary tumors as a unique clinical and biological entity: A  
hypothesis.  
Cancer Bull 1989;41:139-141

<sup>21</sup> Abbruzzese JL, Lenzi R, Raber MN, Pathak S, Frost P.

The biology of unknown primary tumors.  
Semin Oncol 1993 Jun;20(3):238-43

<sup>22</sup> Bell CW, Pathak S, Frost P.

Unknown primary tumors: establishment of cell lines, identification of  
chromosomal abnormalities, and implications for a second type of tumor  
progression.  
Cancer Res 1989 Aug 1;49(15):4311-5

<sup>23</sup> Neumann KH, Nystrom JS.

Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type.  
Semin Oncol 1982 Dec;9(4):427-34

<sup>24</sup> Schapira DV, Jarrett AR.

The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and  
treating patients with unknown primary carcinoma.  
Arch Intern Med 1995 Oct 23;155(19):2050-4



<sup>25</sup> Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer S.

Occult primary tumors of the head and neck: detection with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT.

Radiology 1996 Jun;199(3):761-6

<sup>26</sup> Turbat-Herrera EA, Knowles K.

Cytology: screening or diagnostic tool?

Hum Pathol 1998 Dec;29(12):1356-66

<sup>27</sup> Mackay B, Ordonez NG.

Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site.

Semin Oncol 1993 Jun;20(3):206-28

<sup>28</sup> Flens MJ, van der Valk P, Tadema TM, Huysmans AC, Risse EK, van Tol GA, Meijer CJ.

The contribution of immunocytochemistry in diagnostic cytology. Comparison and evaluation with immunohistology.

Cancer 1990 Jun 15;65(12):2704-11

<sup>29</sup> Koch WM, Bhatti N, Williams MF, Eisele DW.

Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source.

Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Mar;124(3):331-3.

<sup>30</sup> Milovic M, Popov I, Jelic S.

Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin.

Med Sci Monit 2002 Feb;8(2):MT1-6

<sup>31</sup> Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, Skarlos D, Kosmidis P, Saferiadis K, Bairaktari E, Bafaloukos D, Maravegias A, Theoharis D

Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary.

Med Pediatr Oncol 1994;22(3):162-7

<sup>32</sup> Ruddon RW, Norton SE.

Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor.

Semin Oncol 1993 Jun;20(3):251-60

<sup>33</sup> Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL.  
Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.  
N Engl J Med 1991 Apr 25;324(17):1156-61

<sup>34</sup> Sumi H, Itoh K, Onozawa Y, Shigeoka Y, Kodama K, Ishizawa K, Fujii H, Minami H, Igarashi T, Sasaki Y.  
Treatable subsets in cancer of unknown primary origin.  
Jpn J Cancer Res 2001 Jun;92(6):704-9

<sup>35</sup> Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV.  
Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures.  
JAMA 1979 Jan 26;241(4):381-3

<sup>36</sup> Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM.  
Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer.  
Semin Oncol 1977 Mar;4(1):53-8

<sup>37</sup> Foroudi F, Tiver KW.  
Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Apr 1;47(1):143-7

<sup>38</sup> Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M.  
Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin.  
Cancer 1990 Oct 1;66(7):1461-7

<sup>39</sup> Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ  
Computed tomography in search of cancer of unknown origin.  
JAMA: Journal of the American Medical Association 248(3): 340-343, 1982.

<sup>40</sup> Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S, Iwata H.  
Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study.  
Cancer 1999 Aug 1;86(3):533-7

<sup>41</sup> Braams JW, Pruim J, Nikkels PG, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. *J Nucl Med* 1996 Jun;37(6):897-901

<sup>42</sup> Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, Reinartz P, Bull U. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin* 1999;38(8):312-8

<sup>43</sup> Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Maxillofac Surg* 2000 Dec;28(6):319-324

<sup>44</sup> Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology* 1998 Apr;207(1):123-30

<sup>45</sup> Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu YS, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995 Jul;105(7 Pt 1):669-74

<sup>46</sup> Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1997 Jun;44(2):179-82

<sup>47</sup> Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000 Apr;174(4):1079-84

- <sup>48</sup> AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, Dillon WP, Hawkins RA.  
Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors.  
Radiology 1999 Jan;210(1):177-81
- <sup>49</sup> Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W.  
Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Dec;125(12):1322-8
- <sup>50</sup> Wide JM, White DW, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Lewis-Jones HG.  
Magnetic resonance imaging in the assessment of cervical nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma.  
Clin Radiol 1999 Feb;54(2):90-4
- <sup>51</sup> Hahn K, Bockisch A.  
Skelettsystem.  
In: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.):  
Nuklearmedizin, 3. Aufl., Stuttgart, New York: Thieme, 2001:390 - 418
- <sup>52</sup> Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, Nussle K, Arslanemir C, Buck AK, Dziuk K, Gabelmann A, Reske SN, Hetzel M.  
Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer.  
J Nucl Med 2001 Dec;42(12):1800-4
- <sup>53</sup> Knapp WH, Moser E, Bares R, Reske SN:  
Tumordiagnostik mit tumorspezifischen Radiopharmaka.  
In: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg.):  
Nuklearmedizin, 3. Aufl., Stuttgart, New York: Thieme, 2001:489 - 505
- <sup>54</sup> Dorr U, Rath U, Schurmann G, Horing E, Bach D, Wurm K, Scholz M, Adrian HJ, Bihl H.  
Somatostatin receptor scintigraphy. A new imaging procedure for the specific demonstration of carcinoids of the small intestine.  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 1993 Jan;158(1):67-73

- <sup>55</sup> Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC, et al.  
Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]- and [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients.  
Eur J Nucl Med 1993 Aug;20(8):716-31
- <sup>56</sup> Aschoff P, Oeksuez M, Kemke B, Zhernosekov K, Jennewein F, Roesch F, Bihl H.  
Somatostatin receptor expressing tumors: imaging with Ga-68-DOTATOC-positron emission tomography/computed tomography versus In-111-DTPAOC-single photon emission computed tomography / computed tomography. Molecular Imaging and Biology 2005 Mar;7(2); 110 (Abstract)
- <sup>57</sup> Byrne TN.  
Imaging of gliomas.  
Semin Oncol 1994 Apr;21(2):162-71
- <sup>58</sup> Chisin R, Macapinlac HA.  
The indications of FDG-PET in neck oncology.  
Radiol Clin North Am 2000 Sep;38(5):999-1012
- <sup>59</sup> Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, Lange H, Bredow J, Korber C, Grunwald F.  
Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study.  
Eur J Nucl Med 2001 Nov;28(11):1671-6
- <sup>60</sup> Davis JP, Maisey MN, Chevretton EB.  
Positron emission tomography--a useful imaging technique for otolaryngology, head and neck surgery?  
J Laryngol Otol. 1998 Feb;112(2):125-7.
- <sup>61</sup> Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K, Mortelmans L.  
Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma.  
J Clin Oncol 2000 Sep 15;18(18):3202-10

<sup>62</sup> Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, Khaw P, Wirth, A, Rischin D, McKenzie A.  
F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment.  
Cancer 2001 Aug 15;92(4):886-95

<sup>63</sup> Zimny M, Schumpelick V.  
Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the differential diagnosis of pancreatic lesions  
Chirurg 2001 Sep;72(9):989-94

<sup>64</sup> Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, Spaulding MB.  
Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings.  
Radiology 1998 Mar;206(3):755-60

<sup>65</sup> Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, Macgregor D, Scott AM.  
Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma.  
J Urol 2001 Sep;166(3):825-30

<sup>66</sup> Bachor R, Kotzerke J, Gottfried HW, Brandle E, Reske SN, Hautmann R.  
Positron emission tomography in diagnosis of renal cell carcinoma  
Urologe A 1996 Mar;35(2):146-50

<sup>67</sup> Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Partridge SE, Huddart RA.  
Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours.  
Eur J Nucl Med 2000 May;27(5):590-4

<sup>68</sup> Fenchel S, Kotzerke J, Stohr I, Grab D, Nussle K, Rieber A, Kreienberg R, Brambs, HJ, Reske SN.  
Preoperative assessment of asymptomatic adnexal tumors by positron emission tomography and F 18 fluorodeoxyglucose.  
Nuklearmedizin 1999;38(4):101-7

- <sup>69</sup> Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, Nathrath W, Graeff H, Schwaiger M.  
Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose.  
J Clin Oncol 1996 Jun;14(6):1848-57
- <sup>70</sup> Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Mechtersheimer G, Hinz U, Willeke F, Cardona S, Attigah N, Strauss LG, Herfarth C, Lehnert T.  
Assessment of soft tissue lesions suspicious for liposarcoma by F18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET).  
Anticancer Res 2001 Sep-Oct;21(5):3609-14
- <sup>71</sup> Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, Hinz U, Strauss LG, Zhang YM, Mechtersheimer G, Attigah N, Lehnert T, Herfarth C.  
Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas.  
Ann Surg 2000 Mar;231(3):380-6
- <sup>72</sup> Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF.  
Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma.  
Melanoma Res 1996 Aug;6(4):325-9
- <sup>73</sup> Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK.  
Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
Radiology 1995 Jun;195(3):705-9
- <sup>74</sup> Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK.  
Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography.  
Eur J Nucl Med 1998 Jul;25(7):721-8
- <sup>75</sup> Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H.  
Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease.  
Cancer 2001 Jan 15;91(2):302-10

- <sup>76</sup> Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Muller S, Sciuk J.  
Positron emission tomography for primary tumor detection in lymph node metastases with unknown primary tumor  
HNO 1996 May;44(5):254-7
- <sup>77</sup> Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A.  
Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography.  
Cancer 1998 Mar 15;82(6):1160-6
- <sup>78</sup> Keyes JW Jr, Watson NE Jr, Williams DW 3rd, Greven KM, McGuirt WF.  
FDG PET in head and neck cancer.  
AJR Am J Roentgenol 1997 Dec;169(6):1663-9
- <sup>79</sup> Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, McGuirt WF, Joyce WT 3rd.  
Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
Cancer 1999 Jul 1;86(1):114-8
- <sup>80</sup> Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L.  
F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT).  
Eur J Cancer 1999 Jul;35(7):1076-82 18
- <sup>81</sup> Perie S, Talbot JN, Monceaux G, Grahek D, Kerrou K, Montravers F, St Guily JL.  
Use of a coincidence gamma camera to detect primary tumor with 18fluoro-2-deoxy-glucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin.  
Ann Otol Rhinol Laryngol 2000 Aug;109(8 Pt 1):755-60
- <sup>82</sup> Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, Mester J, Clausen M.  
FDG PET detection of unknown primary tumors.  
J Nucl Med 2000 May;41(5):816-22
- <sup>83</sup> Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Knapp W, Karstens JH.  
The value of positron emission tomography (PET) in the treatment of patients with cancer of unknown primary (CUP)  
Strahlenther Onkol 2001 Oct;177(10):525-9



- <sup>84</sup> Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W.  
Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management.  
Ann Oncol 2001 Nov;12(11):1605-9
- <sup>85</sup> Regelink G, Brouwer J, De Bree R, Pruim J, Van Der Laan BF, Vaalburg W, Hoekstra OS, Comans EF, Vissink A, Leemans CR, Roodenburg JL.  
Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 Aug;29(8):1024-30
- <sup>86</sup> Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL.  
Meta-Analysis of the Performance of F-18-FDG-PET in Primary Tumor Detection in Unknown Primary Tumors  
J Nucl Med 2003; 44: 1301 – 1314.
- <sup>87</sup> National Cancer Institute: Carcinoma of unknown primary  
<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/103331.html>
- <sup>88</sup> Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA.  
Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience.  
J Clin Oncol 1992 Jun;10(6):912-22
- <sup>89</sup> Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, Samantas E, Fountzilas G, Xiros N, Skarlos D, Christodoulou C, Kosmidis P, Pavlidis N.  
Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study.  
J Clin Oncol 2000 Sep;18(17):3101-7
- <sup>90</sup> Greco FA, Burris HA 3rd, Litchy S, Barton JH, Bradof JE, Richards P, Scullin DC Jr, Erland JB, Morrissey LH, Hainsworth JD.  
Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network study.  
J Clin Oncol 2002 Mar 15;20(6):1651-6

- <sup>91</sup> Garrow GC, Greco FA, Hainsworth JD.  
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site.  
Semin Oncol 1993 Jun;20(3):287-91
- <sup>92</sup> Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, Burnett LS, Jones HW 3rd, Greco FA, Hainsworth JD.  
Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. A distinctive subset of adenocarcinoma.  
Ann Intern Med 1989 Aug 1;111(3):213-7
- <sup>93</sup> Dalrymple JC, Bannatyne P, Russell P, Solomon HJ, Tattersall MH, Atkinson K, Carter J, Duval P, Elliott P, Friedlander M, et al.  
Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. A clinicopathologic study of 31 cases.  
Cancer 1989 Jul 1;64(1):110-5
- <sup>94</sup> Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufalino R, Marchini S, Veronesi U.  
Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor.  
Cancer 1992 Jul 15;70(2):504-8
- <sup>95</sup> Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T.  
Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases.  
Cancer 1987 Feb 1;59(3):572-7
- <sup>96</sup> Nutt R, Karp JS.  
Is LSO the future of PET?  
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Nov;29(11):1525-8.
- <sup>97</sup> Goerres GW, Hany TF, Kamel E, von Schulthess GK, Buck A.  
Head and neck imaging with PET and PET/CT: artefacts from dental metallic implants.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 Mar;29(3):367-70
- <sup>98</sup> Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen TL, Andersen F, Hojgaard L.  
PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2005) 32:1167-1175

<sup>99</sup> Brechtel K, Klein M, Vogel M, Mueller M, Aschoff P, Beyer T, Eschmann SM, Bares R, Claussen CD, Pfannenberger AC.

Optimized contrast-enhanced CT protocols for diagnostic whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: technical aspects of single-phase versus multiphase CT imaging.

J Nucl Med. 2006 Mar;47(3):470-6.

<sup>100</sup> Setani K, Schreckenberger M, Sabri O, Meyer PT, Zeggel T, Bull U.

Comparison of different methods for attenuation correction in brain PET: effect on the calculation of the metabolic rate of glucose.

Nuklearmedizin. 2000;39(2):50-5.

<sup>101</sup> Keyes JW Jr.

SUV: standard uptake or silly useless value?

J Nucl Med 1995 Oct;36(10):1836-9

<sup>102</sup> Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H, Wan CN, Wolf AP, Zabinski SV.

A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection.

J Nucl Med 1980 Jul;21(7):670-5

<sup>103</sup> Dowd MT, Chen CT, Wendel MJ, Faulhaber PJ, Cooper MD.

Radiation dose to the bladder wall from 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in adult humans.

J Nucl Med. 1991 Apr;32(4):707-12.

<sup>104</sup> Deloar HM, Fujiwara T, Shidahara M, Nakamura T, Watabe H, Narita Y, Itoh M, Miyake M, Watanuki S.

Estimation of absorbed dose for 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose using whole-body positron emission tomography and magnetic resonance imaging.

Eur J Nucl Med. 1998 Jun;25(6):565-74.

<sup>105</sup> Hays MT, Watson EE, Thomas SR, Stabin M.

MIRD dose estimate report no. 19: radiation absorbed dose estimates from (<sup>18</sup>F)-FDG.

J Nucl Med. 2002 Feb;43(2):210-4.

<sup>106</sup> Brownell GL.

A History of Positron Imaging.

<http://stuff.mit.edu/people/glb/alb.html>

- <sup>107</sup> Byars L, Nutt R.  
A combined PET/CT scanner for clinical oncology.  
Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J,  
Young J,  
J Nucl Med. 2000 Aug;41(8):1369-79.
- <sup>108</sup> Holmes FF, Fouts TL.  
Metastatic Cancer of unknown primary site.  
Cancer 1970, 26, 816 – 820.
- <sup>109</sup> Frost P, Raber MN, Abbruzzese JL.  
Unknown primary tumors as a unique clinical and biologic entity: a hypothesis.  
Cancer Bull 1989, 41, 139 – 41
- <sup>110</sup> Pavlidis N, Briasilulis E, Hainsworth J, Greco FA.  
Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary.  
European Journal of Cancer 2003; 39: 1990-2005-04-21
- <sup>111</sup> Keyes JW, Watson NE, Williams DW, Greven KM, McGuirt, WF.  
FDG PET in Head and Neck Cancer.  
American Journal of Radiology 1997;169:1663-1669.
- <sup>112</sup> Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kogler D, Wieser S, Heinisch M,  
Unterweger O, Raunik W, Kumnig G, Gomez I, Grünbacher G, Lind P.  
Evaluation of head and neck cancer with F-18-FDG PET: a comparison with  
conventional imaging.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2001;28:816-821.
- <sup>113</sup> Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U.  
Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP).  
Eur Arch Otorhinolaryngol (2002) 259:325-333.
- <sup>114</sup> Greven K, Keyes J, Williams D, McGuirt W, Joyce W.  
Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron  
emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.  
Cancer 1999 Jul 1;86(1):114-8.

- <sup>115</sup> Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC.  
The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymphnode metastases from an unknown primary tumor.  
Cancer. 2004 Dec 1;101(11):2641-9.
- <sup>116</sup> Jones AC, Cook JA, Phillips DE, Roland NR.  
Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node.  
Cancer 1993;72:175-1761.
- <sup>117</sup> Keyes JW, Chen MY, Watson NE, Greven KM, McGuirt WF, Williams DW.  
FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax.  
Head Neck 2000;20:105-110
- <sup>118</sup> Greco FA, Erland JB, Morrissey LH.  
Carcinoma of unknown primary site. Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin and etoposide.  
Cancer 2000;89:2655-2660.
- <sup>119</sup> Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D.  
Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II study. The Hellenic Cooperative Oncology Group Study.  
J Clin Oncol 2000;18:3101-3117.
- <sup>120</sup> Weber WA, Wieder H.  
Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 May 11; [Epub ahead of print]
- <sup>121</sup> Nieder C, Gregoire V, Ang KK.  
Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(3):727-33.
- <sup>122</sup> Weinländer G, Wscheithauer W.  
Diagnostische und therapeutische Prinzipien bei Karzinomen unklarer Primärlokalisation.  
Onkologie 1998;21 :67-71.

<sup>123</sup> Aschoff P, Dörr U, Hiller S, Mergenthaler HG, Bihl H:  
Response-Frühmonitoring einer experimentellen Rezidivtherapie bei HNO-  
Karzinomen mittels F-18-FDG-PET.  
Nuklearmedizin als Paradigma molekularer Bildgebung. Hrsg.: Brink I, Högerle  
S, Moser E. Berlin: Blackwell, 2002: 48 (Abstract)

<sup>124</sup> Braams JW, Pruim J, Kole AC.  
Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission  
tomography.  
Int J Oral Maxillofac Surg. 1997;26:112-115.

<sup>125</sup> Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM.  
Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET.  
J Nucl Med. 2003 Sep;44(9):1407-12.

<sup>126</sup> Pfannenbergl C, Aschoff P, Plathow C, Eschmann SM, Schanz S, Rieger A,  
Schlemmer HP, Bares R, Claussen CD.  
Vergleich von Ganzkörper-FDG-PET/CT und Ganzkörper-MRT in der  
Diagnostik von Metastasen beim fortgeschrittenen Melanom.  
Fortschr Röntgenstr 2006; 178, S1; DOI: 10.1055/s-2006-940594

<sup>127</sup> Hara T, Kosaka N, Kishi H.  
PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline.  
J Nucl Med. 1998 Jun;39(6):990-5.

<sup>128</sup> De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F,  
Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J.  
2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable  
predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the  
prospective multicentric SEMPET trial.  
J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1034-9.

<sup>129</sup> Goerres GW, von Schulthess GK, Hany F.  
Positron –emission Tomography and PET CT of the Head and Neck: FDG  
Uptake in Normal Anatomy, in Benign Lesions, and in Changes Resulting from  
Treatment.  
AJR 2002;179:1337-1343.

<sup>130</sup> Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R.  
A combined PET/CT scanner for clinical oncology.  
J Nucl Med. 2000 Aug;41(8):1369-79.

<sup>131</sup> Schöder H, Zeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM.  
Head and Neck Cancer: Clinical Usefulness and Accuracy of PET/CT Image Fusion.  
Radiology 2004;231:65-72.

<sup>132</sup> Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, Goehde S, Bockisch A, Debatin J, Freudenberg L.  
Unknown Primary Tumors: Detection with Dual-Modality PET/CT – Initial Experience.  
Radiology 2005;234:227-234.

<sup>133</sup> Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S.  
Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:588-596.

<sup>134</sup> Diehl V. und Lathan B.  
Grundlagen der internistischen Onkologie.  
In: Die Innere Medizin, Hrsg. Gross R, Schölmerich P, Gerok W. 9. Auflage, Stuttgart; New York: Schattauer, 1996: 1045-59.

<sup>135</sup> Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC.  
The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymphnode metastases from an unknown primary tumor.  
Cancer. 2004 Dec 1;101(11):2641-9.

<sup>136</sup> Jones AS, Cook JA, Phillips DE, Roland NR.  
Squamous carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node.  
Cancer. 1993 Sep 1;72(5):1756-61.

<sup>137</sup> von Schulthess GK, Pelc NJ.  
Integrated-modality imaging: the best of both worlds.  
Acad Radiol. 2002 Nov;9(11):1241-4.

<sup>138</sup> Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD, Hoffman J, Eschmann S, Bares R.  
Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region:  
comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET.  
AJR Am J Roentgenol. 2005 Apr;184(4):1326-31.