

**HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome –
Unterschiede und Besonderheiten der differenten Tumorentitäten
in der ¹⁸F-FDG PET/CT**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Laur, Maren Stephanie
aus Stuttgart

Gießen 2019

Aus dem Medizinischen Zentrum für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Claus Wittekindt
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Claus Wittekindt

Gutachter: Prof. Dr. med. Gabriele Krombach

Tag der Disputation: 04.11.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Karzinome im Kopf-Hals-Bereich	1
1.2	Oropharynxkarzinom	1
1.2.1	Anatomie	1
1.2.2	Epidemiologie und Ätiologie	2
1.2.3	Klassifikation	5
1.2.3.1	TNM-Klassifikation	5
1.2.3.2	Stadiengruppierung	8
1.2.3.3	Level nach Robbins	9
1.2.4	Klinik und Diagnostik	10
1.2.5	Therapie und Prognose	11
1.3	Humane Papillomaviren (HPV)	13
1.3.1	Morphologie und genetische Eigenschaften	13
1.3.2	Klassifikation von HPV und durch HPV verursachte Erkrankungen	13
1.3.3	Die Bedeutung von HPV bei Oropharynxkarzinomen	14
1.3.4	HPV-induzierte Karzinogenese	15
1.3.5	Der Biomarker p16	15
1.4	PET/CT	16
1.4.1	Computertomographie (CT)	16
1.4.2	Entwicklung PET/CT	16
1.4.3	Physikalische Grundlagen	17
1.4.3.1	Positronen-Emission	17
1.4.3.2	Annihilation	18
1.4.4	Prinzip der PET/CT	19
1.4.4.1	Kombination von PET und CT	19
1.4.4.2	Absorptionskorrektur	19
1.4.4.3	Radiopharmaka als Tracer	19
1.4.4.4	Verschiedene Radionuklide als Positronen-Emitter	20
1.4.4.5	Glukosestoffwechsel und Warburg-Effekt	21
1.4.4.6	Transport und Metabolismus von ¹⁸ F-FDG	21
1.4.4.7	Tracer-Uptake in der PET/CT als Glukosestoffwechsellmarker	22
1.5	PET/CT und OSCC	23
1.5.1	PET/CT Erkennung von Lymphknotenmetastasen	24
1.6	Zielsetzung und Aufgabenstellung	26

2	Material und Methoden	28
2.1	Patientenkollektiv	28
2.1.1	Auswahlkriterien für das Patientenkollektiv	28
2.1.2	Erhobene Variablen Patientenkollektiv	29
2.2	¹⁸F-FDG PET/CT	29
2.2.1	Durchführung ¹⁸ F-FDG PET/CT	29
2.2.2	Auswertung ¹⁸ F-FDG PET/CT	30
2.3	HPV-Analyse	30
2.4	Statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Charakteristik Patientenkollektiv	32
3.1.1	Anteil HPV-Assoziation	32
3.1.2	Verteilung von Geschlecht und Alter	32
3.1.3	TNM-Status	33
3.2	Ergebnisse ¹⁸F-FDG PET/CT	34
3.2.1	Primärtumoren	34
3.2.1.1	PET/CT-Parameter in Primärtumoren	34
3.2.1.2	PET/CT-Parameter in Primärtumoren nach T-Stadium	34
3.2.2	PET/CT-Parameter Lymphknotenmetastasen	36
3.2.2.1	Lymphknotenmetastasen Referenzlymphknoten	36
3.2.2.2	Lymphknotenmetastasen patientenbezogen	36
3.2.2.3	Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen	36
3.2.3	Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸ F-FDG PET/CT vs. Histologie	40
3.2.3.1	Sensitivität und Spezifität	40
3.2.3.2	Übereinstimmung N-Stadium	41
4	Diskussion	43
5	Zusammenfassung	51
6	Summary	52
7	Abkürzungsverzeichnis	53
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	55
8.1	Abbildungsverzeichnis	55
8.2	Tabellenverzeichnis	56

9	Literaturverzeichnis	57
10	Publikationsverzeichnis	66
11	Ehrenwörtliche Erklärung.....	67
12	Danksagung.....	68

1 Einleitung

1.1 Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

Kopf-Hals-Tumoren stehen weltweit an 8. Stelle der Häufigkeit von neu aufgetretenen Tumorerkrankungen. Das entspricht einem Anteil von 3,9% der Tumorerkrankungen weltweit, wobei knapp die Hälfte der Erkrankten im Verlauf an der Erkrankung verstirbt. Dadurch stehen sie an 7. Stelle der häufigsten Krebstodesursachen weltweit.²⁷ Bei etwa 90 bis 95% der Kopf-Hals-Karzinome handelt es sich histologisch um Plattenepithelkarzinome.^{13,118} Als klassische Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) gelten der Konsum von Tabak und Alkohol, wobei diese beiden exogenen Karzinogene einen synergistischen Effekt bei der Induktion der Karzinogenese haben.¹¹⁸ Seit einigen Jahren ist bekannt, dass onkogene humane Papillomaviren (HPV) ebenso eine Rolle bei der Entwicklung von HNSCC spielen. Bei Kopf-Hals-Karzinomen kann eine Assoziation von HPV-Infektionen in absteigender Häufigkeit bei Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx (*oropharyngeal squamous cell carcinoma*, OSCC), Larynxkarzinomen und Karzinomen der Cavitas oris angenommen werden.⁶³ Der gesamte Anteil HPV-positiver Karzinome von HNSCC, unabhängig von ihrer Lokalisation, wird mit 20 bis 30% angegeben.^{2,61,63}

1.2 Oropharynxkarzinom

1.2.1 Anatomie

Der Rachen (Pharynx) wird in drei Etagen gegliedert: in den kranial gelegenen Nasopharynx, den dazwischenliegenden Oropharynx und den kaudal gelegenen Hypopharynx. Sie werden auch als Epipharynx, Mesopharynx und Hypopharynx bezeichnet. Der Oropharynx verbindet als mittlerer Abschnitt Naso- und Hypopharynx miteinander und geht ventral in die Mundhöhle über. Den Übergang in die Mundhöhle stellt die als Isthmus faucium bezeichnete Engstelle dar. Der vordere Gaumenbogen (Arcus palatoglossus) stellt die ventrale Grenze zwischen der Pars oralis pharyngis und des Cavum oris dar. Zwischen Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus befindet sich auf beiden Seiten die Tonsilla palatina. Oberhalb dieser liegt die Fossa supratonsillaris, unterhalb davon die Glossotonsillarfurche. Die laterale Begrenzung des Oropharynx erfolgt durch die Tonsilla palatina, die Glossotonsillarfurche und die Gaumenbögen. Lateral angrenzend befindet sich der Parapharyngealraum. Cranial wird die Begrenzung durch den weichen Gaumen, genauer das Gaumensegel (Velum palatinum) welches in die Uvula übergeht, gebildet. Der Oberrand der Epiglottis bildet

die kaudale Begrenzung. Somit ist die Vallecula epiglottica Teil des Oropharynx. Kaudal des Oropharynx grenzt der Larynx sowie der Hypopharynx an. Die Rachenhinterwand stellt die dorsale Grenze des Oropharynx dar. Dorsal angrenzend liegt der Retropharyngealraum und die prävertebrale Muskulatur.^{6,62}

Zum Oropharynx werden gezählt: oropharyngeale Mukosa und Submukosa, Zungengrund, Palatum molle, Uvula, Gaumenbögen, Tonsilla palatina, M. constrictor pharyngis superior und M. constrictor pharyngis medius sowie Vallecula epiglottica.⁶²

Klinisch erfolgt die Einteilung des Oropharynxkarzinoms in vier Lokalisationen:

1. Vorderwand (VW): Zungengrund und Valleculae epiglotticae
2. Seitenwand (SW): Tonsillen, Fossa tonsillaris, Glossotonsillarfurche, Gaumenbögen
3. Hinterwand (HW): Rachenhinterwand (ab Höhe Atlasbogen bis zum Boden der Valleculae)
4. Dach: Vorderfläche Weichgaumen und Uvula.⁶²

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Im Jahr 2012 wurden weltweit 142.000 neue Fälle von OSCC (ausgenommen Nasopharynx) sowie 97.000 dadurch verursachte Todesfälle gezählt. Männer waren mit einer Geschlechterverteilung von 4:1 deutlich häufiger betroffen als Frauen. Die höchsten Inzidenzraten verzeichnete Westeuropa mit 7,5 pro 100.000 bei Männern und 1,6 pro 100.000 bei Frauen. Die Regionen mit den niedrigsten Raten waren Nord- und Westafrika und Westasien.²⁸ In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 insgesamt 9.290 Männer und 3.650 Frauen an Krebs der Mundhöhle und OSCC. Absteigend sortiert nach den häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebsneuerkrankungen im Jahr 2012 in Deutschland stehen Krebsneuerkrankungen der Mundhöhle und des Rachens bei Männern mit einem prozentualen Anteil von 3,7% an 7. Stelle. Bei Frauen beläuft sich der Anteil auf 1,6%, hier stehen sie an 15. Stelle. Betrachtet man die Krebssterbefälle in Deutschland im Jahr 2012, so stehen Malignome der Mundhöhle und des Rachens als Ursache bei Männern an 8. und bei Frauen an 17. Stelle.⁹⁰

Über 90% der OSCC sind histologisch Plattenepithelkarzinome.²⁹ Die weltweit signifikante Zunahme der Inzidenz von OSCC zwischen 1983 und 2002 wurde vor allem für wirtschaftsstarke Staaten und bei jüngeren Personen vor dem 60. Lebensjahr beobachtet.¹⁶

Chaturvedi et al. berichteten über die ansteigende Inzidenz von OSCC in den Vereinigten Staaten von 1983 bis 2004.¹⁷ Ein wesentlicher Anteil dieser Neuerkrankungen betrifft weiße Männer und Personen in der Altersgruppe von 40 bis 59 Lebensjahren.¹⁷ Über eine Zunahme von Oropharynx- und Mundhöhlenkarzinomen bei jungen Erwachsenen im Alter von 20 bis 44 Jahren in den Vereinigten Staaten wurde von Shiboski et al. berichtet.⁹⁴ In einer Studie aus den Niederlanden über die Inzidenz von HNSCC von 1989 bis 2011 wurden die höchsten Steigerungsraten von 2,1% und 2,7% pro Jahr für Männer und Frauen für Karzinome des Oropharynx festgestellt.¹⁴ Die Aufarbeitung der Daten des spanischen Krebsregisters von 1991 bis 2001 ergab einen signifikanten Anstieg der Neuerkrankungen an OSCC bei Männern.⁹⁹ Signifikant ansteigende Inzidenzraten für Karzinome des Oropharynx, insbesondere für Karzinome der Tonsillen, wurden für Dänemark zwischen 1978 und 2007 beobachtet.¹⁰ Überdies wurden steigende Inzidenzzahlen seit 1960 für Tonsillenkarzinome in Schweden, vor allem für Männer, publiziert.³⁸ Die Auswertung der Krebsregister in Singapur zeigte eine abnehmende Inzidenzrate für alle HNSCC außer OSCC bei Männern und Frauen zwischen 1968 und 2012. Im Kontrast dazu stieg die Inzidenzrate für OSCC in den Jahren ab 1993 bei beiden Geschlechtern kontinuierlich, wobei diese bei Männern fünfmal so hoch war wie bei Frauen.⁶⁵ Dabei werden HPV heute als bedeutendste Ursache für die dramatische und fortschreitende Zunahme der Inzidenz dieser Subgruppe von HNSCC angesehen.³³ Eine Studie aus den Vereinigten Staaten, welche die Steigerung der Inzidenzraten speziell bei HPV-assoziierten OSCC zwischen 1988 und 2004 um 225% belegt, bekräftigt dies.¹⁸ Eine weitere Studie berichtet über die ansteigende Prävalenz von HPV in OSCC in den Vereinigten Staaten von 21% vor 1990, über 51% von 1990 bis 1999 auf 65% im Zeitraum von 2000 bis 2013.¹⁰¹ In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit wurde ein signifikanter prozentualer Anstieg der Prävalenz von HPV bei OSCC weltweit im Laufe der letzten Jahre aufgezeigt.¹⁰⁰ Ein weiterer Anstieg der HPV-assoziierten OSCC wird in den nächsten Jahrzehnten zu erwarten sein.³⁶ Eine im Jahr 2016 publizierte Arbeit zeigte signifikante geografische Unterschiede der Prävalenz onkogener HPV in OSCC: 63% in Westeuropa, 24% in Osteuropa und 9% in Asien.⁷⁴ Eine ebenfalls 2016 publizierte Arbeit zeigte für OSCC eine Infektionsrate mit HPV von 11,7% für den Osten Chinas.¹¹⁴

Verschiedene Risikofaktoren sind mit der Entwicklung von Kopf-Hals-Karzinomen assoziiert. Dass das Rauchen von Zigaretten und der Konsum von Alkohol zu den vorherrschenden Risikofaktoren zählen, gilt als gesichert.^{25,30,113} Die Kombination von Tabak- und Alkoholkonsum hat bei der Karzinogenese eine synergistische Wirkung.⁸³ Außerdem kann hochfrequenter Alkoholkonsum bei Nichtrauchern als unabhängiger

Risikofaktor die Karzinogenese fördern.³⁹ Während Alkohol und Tabak ebenfalls als Hauptrisikofaktoren bei OSCC gelten, konnte gezeigt werden, dass der regelmäßige Konsum von Marihuana sowie schlechte Mundhygiene im Sinne von mangelhaftem Zahnstatus und unregelmäßigem Zähneputzen ebenso mit OSCC assoziiert sind.²⁵

Gleichwohl gibt es Patienten, welche die klassischen Risikofaktoren Tabak- und Alkoholkonsum nicht oder nur in geringem Maße aufweisen. Als weiterer bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines HNSCC ist die Infektion mit onkogenen HPV zu nennen. Auch wenn der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit HPV und der viralen Genese von HNSCC seit Jahrzehnten vermutet wurde, so erschien die erste Publikation über den Nachweis von HPV-DNA in HNSCC erst im Jahr 1985.⁷⁰ In den folgenden Jahren konnten onkogene HPV als neuer Risikofaktor für HNSCC, insbesondere für OSCC, identifiziert werden. Eine amerikanische Studie zeigte die unterschiedlichen Risikofaktoren für HNSCC mit und ohne HPV-Assoziation im Vergleich auf. Die differenten Tumorentitäten wiesen unterschiedliche Profile der Risikofaktoren auf. Während es bei HPV-assoziierten HNSCC ein entsprechendes Sexualverhalten war, so waren es für HPV-negative HNSCC Zigarettenrauchen, Alkoholtrinken und schlechte orale Hygiene.³⁴ Der Zusammenhang von OSCC und HPV konnte in den letzten Jahren belegt werden.^{34,58,61,71}

Der Nachweis onkogener HPV wurde in Fall-Kontroll-Studien als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines OSCC herausgearbeitet.²⁵ Es ist davon auszugehen, dass die Infektionsrate mit HPV bei OSCC zwischen 25% und 50% liegt.^{41,63,73}

Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer oralen HPV-Infektion mit der steigenden Anzahl an Partnern, mit denen Küssen mit geöffnetem Mund und Oralsex praktiziert wird, wahrscheinlicher ist.²⁴ Ein erhöhtes Risiko für OSCC besteht bei einer höheren Anzahl von Sexualpartnern und dem Praktizieren von Oralsex. Ebenso gilt dies für frühe sexuelle Aktivität sowie für gleichgeschlechtlichen Sexualverkehr unter Männern.⁴² Ein erhöhter Zusammenhang konnte für HPV 16-assoziierte HNSCC bei hoher Anzahl an vaginalen und oralen Sexualpartnern festgestellt werden.³⁴ Weiterhin konnte für frühen ersten Geschlechtsverkehr und für eine hohe Anzahl an vaginalen oder oralen Sexualpartnern die Assoziation mit HPV 16-positiven OSCC gezeigt werden.²⁵ Zusammengefasst gibt es zwei differente Tumorentitäten: Noxen- und HPV-assoziierte OSCC.

1.2.3 Klassifikation

Die Einteilung von malignen Tumoren und somit auch die der OSCC erfolgt nach der TNM-Klassifikation der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC). Der Franzose Pierre Denoix entwickelte das TNM-System von 1943 bis 1952. Anhand der TNM-Klassifikation (siehe Kap. 1.2.3.1) kann eine weitere Einteilung in Tumorstadien vorgenommen werden. Bislang wurde diese Klassifikation anhand der 7. Auflage der UICC umgesetzt.¹¹⁶ Zur TNM-Klassifikation gehörend wird der histopathologische Befund unter dem Differenzierungsgrad (*Grading*) angegeben (siehe Kap. 1.2.3.3) sowie die Information über den Residualtumor nach Intervention als R-Klassifikation hinzugefügt (siehe Kap. 1.2.3.4).¹¹⁶ Zusätzlich zur allgemeinen TNM-Klassifikation wird anhand dieser eine Stadiengruppierung vorgenommen (siehe Kap. 1.2.3.2).¹¹⁶ Für die Einteilung der Lymphknoten des Halses werden die Level nach Robbins verwendet (siehe Kap. 1.2.3.5).⁸⁹ Seit 2017 wird zudem der HPV-Status in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation bei OSCC berücksichtigt.¹¹⁷

1.2.3.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation beinhaltet zum einen die T-Kategorie, die sich auf die Ausdehnung des Primärtumors bezieht, zum anderen die N-Kategorie, welche das Fehlen oder das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und ihre Ausdehnung beschreibt. Zudem beinhaltet die TNM-Klassifikation die M-Kategorie, welche sich auf das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen bezieht.¹¹⁶

Des Weiteren können Präfixe genauere Angaben zur Entstehung der jeweiligen TNM-Klassifikation geben. Während eine klinische Klassifikation als TNM oder cTNM bezeichnet wird, wird eine pathologische Klassifikation mit pTNM beschrieben. Dadurch wird klar, ob die Klassifikation anhand von prätherapeutischen klinischen oder postoperativen histopathologischen Erkenntnissen erfolgt ist. Zusätzlich kann das Präfix y vorangestellt werden, welches die TNM-Klassifikation nach oder während initialer multimodaler Therapie kennzeichnet.¹¹⁶ Einen Überblick der TNM-Klassifikation gibt Tabelle 1. Die neuere TNM-Klassifikation nach UICC 2017 unter Berücksichtigung des HPV-Status ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Karzinome des Oropharynx

Dargestellt ist die TNM-Klassifikation der UICC 2010 für Karzinome des Oropharynx
 T-Klassifikation: Ausbreitung des Primärtumors; N-Klassifikation: Befall der regionären Lymphknoten und M-Klassifikation: Fernmetastasierung.
 Modifiziert nach Wittekind et al.¹¹⁶

T	Primärtumor
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm – 4 cm
T3	Tumor > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4	Infiltration von folgenden Nachbarstrukturen:
T4a	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer
T4b	M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Befall eines ipsilateralen Lymphknotens solitär ≤ 3cm
N2	Metastase(n) wie folgend beschrieben:
N2a	Befall eines ipsilateralen Lymphknotens solitär > 3cm – 6 cm
N2b	Befall ipsilateraler Lymphknoten multipel ≤ 6 cm
N2c	Befall bilateraler oder kontralateraler Lymphknoten ≤ 6 cm
N3	Metastase(n) > 6 cm
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2: TNM-Klassifikation für p16 positive und p16 negative Karzinome des Oropharynx

Dargestellt ist die TNM-Klassifikation der UICC 2017 für p16 positive und p16 negative Karzinome des Oropharynx

T-Klassifikation: Ausbreitung des Primärtumors; N-Klassifikation: Befall der regionären Lymphknoten. Modifiziert nach Wittekind¹¹⁷ und Wittekindt¹¹⁹

p16 negativ		p16 positiv	
T	Primärtumor	T	Primärtumor
c/p T1	Tumor ≤ 2 cm	c/p T1	Tumor ≤ 2 cm
c/p T2	Tumor > 2 cm ≤ 4 cm	c/p T2	Tumor > 2 cm ≤ 4 cm
c/p T3	Tumor > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis	c/p T3	Tumor > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
c/p T4a	Infiltration von Larynx, äußere Zungenmuskulatur, Hartgaumen, Unterkiefer, Lamina med. Processus pterygoideus	c/p T4	Infiltration von Larynx, äußere Zungenmuskulatur, Lamina med./lat. des Processus pterygoideus, Hartgaumen, Unterkiefer, M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, A. carotis interna, Nasopharynx
c/p T4b	Infiltration M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, A. carotis interna		
cN	Regionäre Lymphknotenmetastasen klinisch	cN	Regionäre Lymphknotenmetastasen klinisch
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Befall ipsilateral solitär ≤ 3 cm	cN1	Befall ipsilateral solitär oder multipel ≤ 6 cm
cN2a	Befall ipsilateral solitär > 3 cm- 6 cm	cN2	Befall kontralateral oder bilateral ≤ 6 cm
cN2b	Befall ipsilateral multipel ≤ 6 cm		
cN2c	Befall bilateral, kontralateral ≤ 6 cm		
cN3a	Lymphknotenmetastasen > 6 cm	cN3	Lymphknotenmetastasen > 6 cm
cN3b	Extrakapsulär (ECS)		
pN	Regionäre Lymphknotenmetastasen pathologisch	pN	Regionäre Lymphknotenmetastasen pathologisch
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Befall ipsilateral solitär ≤ 3 cm	pN1	≤ 4 betroffene Lymphknoten
pN2a	Befall ipsilateral solitär ≤ 3 cm mit ECS oder ≤ 6 cm ohne ECS	pN2	≥ 5 betroffene Lymphknoten
pN2b	Befall ipsilateral multipel ≤ 6 cm ohne ECS		

pN2c	Befall bilateral, kontralateral ≤ 6 cm ohne ECS	
pN3a	Lymphknotenmetastasen > 6 cm ohne ECS	
pN3b	Lymphknotenmetastasen > 3 cm mit ECS oder kontra-/ bilateral mit ECS	

1.2.3.2 Stadiengruppierung

Anhand der TNM-Klassifikation lassen sich die Karzinome des Oropharynx zusätzlich in Stadien einteilen.¹¹⁶ Die Zuordnung zu einem Stadium ermöglicht die Gruppierung der Patienten und ist entscheidend für die Planung der Behandlung sowie die Prognose des Patienten. Die Stadiengruppierungen nach TNM-Klassifikationen nach UICC 2010 und 2017 für p16 negative Karzinome des Oropharynx sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die neuere Stadiengruppierung nach UICC 2017 ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 3: Stadiengruppierung für Karzinome des Oropharynx

Dargestellt ist die Stadiengruppierung der Karzinome des Oropharynx der TNM-Klassifikation der UICC 2010 und UICC 2017 p16 negativ.
Modifiziert nach Wittekind et al.^{116,117}

Stadium	TNM-Klassifikation		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV			
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: Stadiengruppierung für HPV-positive Karzinome des Oropharynx

Dargestellt ist die Stadiengruppierung der HPV-positiven Karzinome des Oropharynx der TNM-Klassifikation der UICC 2017. Modifiziert nach Wittekind et al.¹¹⁷

p16 positiv			
	TNM-Klassifikation klinisch		
Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0, N1	M0
II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
III	T1, T2, T3, T4	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
	TNM-Klassifikation pathologisch		
Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0, N1	M0
II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
III	T3, T4	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.2.3.3 Level nach Robbins

Die Lymphknotengruppen des Halses werden in verschiedene Level nach Robbins eingeteilt.⁸⁹ Diese Einteilung nach Regionen wird für die einheitliche Beschreibung des Lymphnotenbefalls im klinischen Alltag sowie bei der chirurgischen Entfernung von Halslymphknoten, der Neck-Dissection, genutzt. Die Aufgliederung der Lymphknotengruppen erstreckt sich auf sechs Level und findet weltweit Verwendung. Zusätzlich wurden sechs Untergruppen definiert, die innerhalb eines Levels eine weitere Abgrenzung und nähere Beschreibung ermöglichen. Tabelle 7 fasst die Einteilung in Level zusammen. Bei dieser Klassifikation nach Robbins werden retropharyngeale, parotideale, subokzipitale sowie retroaurikuläre Lymphknoten nicht erfasst.¹⁰⁶

Tabelle 5: Klassifikation der Lymphknotenlevel nach Robbins

Dargestellt ist die Klassifikation der Lymphknotenlevel nach Robbins;
 Vena jugularis interna: VJI
 Modifiziert nach Robbins⁸⁹

Level	Lymphknotengruppe	Beschreibung
I	submental und submandibulär	
IA	submental	zwischen Venter anterior des M. digastricus und Os hyoideum
IB	submandibulär	hinter Venter anterior des M. digastricus, vor M. stylohyoideus und unter Mandibula
II	kraniojugulär	ab oberem Drittel der VJI bis Schädelbasis, anterior bis M. stylohyoideus und posterior bis M. sternocleidomastoideus
IIA	medial kraniojugulär	anterior (medial) des N. accessorius
IIB	lateral kraniojugulär	posterior (lateral) des N. accessorius
III	mediojugulär	unterhalb Os hyoideum bis Unterrand Ringknorpel, anterior (medial) bis M. sternohyoideus, posterior (lateral) bis M. sternocleidomastoideus
IV	kaudojugulär	unterhalb Ringknorpel bis Clavicula, anterior (medial) bis M. sternohyoideus, posterior (lateral) bis M. sternocleidomastoideus
V	posteriores Halsdreieck	bis Hinterkante M. sternocleidomastoideus und Vorderkante M. trapezius, kaudal bis Clavicula
VA	kraniales posteriores Halsdreieck	Trennung von VA und VB durch horizontal gedachte Linie ab Unterrand Ringknorpel
VB	kaudales posteriores Halsdreieck	
VI	vorderes Kompartiment	Zwischen Os hyoideum und Clavicula/Sternum, lateral bis A. carotis communis

1.2.4 Klinik und Diagnostik

OSCC sind oftmals lange asymptomatisch und bleiben klinisch stumm.^{62,88} Anfangs können die Symptome auf unspezifische Beschwerden begrenzt sein.⁹² Später treten Halsschmerzen, Dysphagie, Odynophagie, Otalgie und kloßige Sprache auf.^{62,68,88} Zudem kann ein Oropharynxkarzinom sich durch veränderte Zungenmobilität als Symptom bemerkbar machen.²¹ Bei Diagnosestellung treten bereits bei 45 bis 75% der Patienten Halslymphknotenmetastasen auf.⁸⁸ Sie äußern sich als Halsschwellung und werden als wegweisendes Symptom häufig zuerst bemerkt.⁹² Bei fortgeschrittenen Karzinomen kommt es auch zu Blutungen, Foetor ex ore und Trismus.^{88,92}

Zur Diagnostik gehört die Anamnese, in welcher die oben genannten Symptome sowie Alkohol- und Nikotinabusus erfragt werden. Zur klinischen Untersuchung gehört die Erfassung des HNO-Status mit Inspektion des Pharynx und der Mundhöhle inklusive endoskopischer Untersuchung. Zudem sollte sofern möglich die Palpation des Tumors und etwaiger zervikaler Lymphknotenmetastasen erfolgen. Zur Darstellung von möglichen zervikalen Lymphknotenmetastasen eignet sich die Sonographie der Halsweichteile. Zur Sicherung der Diagnose erfolgt eine Biopsie mit histologischer Auswertung. Die Panendoskopie wird zur Ausdehnungsbestimmung und zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms durchgeführt.^{88,92} Das Staging beschreibt in der Onkologie die Bestimmung der Ausbreitung des Karzinoms und somit des Stadiums. Das Karzinom wird in der TNM-Klassifikation eingeordnet. Hierfür kommen verschiedene bildgebende Verfahren zur Anwendung: Sonographie, Röntgenaufnahme des Thorax, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Positronen-Emissions-Tomographie.^{19,88,103}

1.2.5 Therapie und Prognose

Die therapeutischen Möglichkeiten beinhalten chirurgische Maßnahmen, Strahlentherapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie und deren Kombinationen. Welche Art der Therapie gewählt wird, hängt unter anderem davon ab, welches Tumorstadium vorliegt, in welchem Allgemeinzustand sich der Patient befindet und welche individuellen Wünsche des Patienten vorliegen.

Die Bestrebungen, die Therapie bei HPV-induzierten OSCC weniger intensiv zu gestalten bzw. zu deeskalieren, um die Toxizität der Therapie zu verringern und die Lebensqualität zu steigern, ist aktuell Gegenstand mehrerer klinischer Studien. Die deeskalierenden Methoden reichen von der Reduktion der Dosis bei Bestrahlung und Chemotherapie über das Ersetzen der Chemotherapie mit Cisplatin durch Cetuximab bis hin zur therapeutischen Vakzination.^{75,112} Bereits vorhandene Daten deuten darauf hin, dass die Strategie der Deeskalation bei schweren Rauchern und Patienten in fortgeschrittenem Stadium nicht ungefährlich ist und nicht angewandt werden sollte, da diese Patienten trotz HPV-Assoziation eine relativ schlechte Prognose aufweisen.⁷⁵ Die Auswertung von 30 Studien im Rahmen einer Übersichtsarbeit ergibt keine zureichende Evidenz, sowohl für als auch gegen das Therapiekonzept der Deeskalation bei HPV-assoziierten OSCC.⁷² Die Ergebnisse von aussagekräftigen klinischen Studien bleiben abzuwarten.

Im Allgemeinen ist die Prognose der HNSCC von verschiedenen Faktoren abhängig. Hierzu zählen unter anderem die TNM-Klassifikation und Ätiologie des Tumors sowie Alter und Gesundheitszustand des Patienten. Die relative Überlebensrate nach 5 Jahren in Deutschland, bezogen auf Krebs der Mundhöhle und des Rachens, wird mit 48% für Männer und 61% für Frauen angegeben.⁹⁰ Eine Studie aus Frankreich über Prognosefaktoren bei HNSCC identifizierte das Alter, die pT-Klassifikation sowie den pN-Status als unabhängige Indikatoren für die Prognose der Patienten mit HNSCC. Beispielsweise lag die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt bei 43%, wobei diese für Patienten mit einem Tumor der Klassifikation pT1pN0 bei 76% und für Patienten mit einem Tumor der Klassifikation pT4pN3 bei 0% lag. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit pT1, pT2, pT3 und pT4 lagen bei 68%, 50%, 34% und 20%. Für pN0, pN1, pN2 und pN3 lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei 63%, 47%, 30% und 13%.⁶⁶ Eine Metaanalyse verschiedener Studien aus dem Jahr 2007 ergab sowohl eine bessere Gesamtüberlebensrate, als auch ein längeres krankheitsfreies Überleben von Patienten mit HPV-assoziierten OSCC im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen OSCC. Zudem ergab die Analyse für Patienten mit HPV-positiven OSCC ein signifikant niedrigeres Risiko für ein Rezidiv und ein um 28% reduziertes Risiko zu sterben, verglichen mit OSCC ohne HPV-Assoziation.⁸⁶ Ang et al. klassifizierten die Patienten mit OSCC in verschiedene Risikogruppen, basierend auf dem HPV-Status, dem T- und N-Stadium des Tumors sowie Tabakkonsum. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit HPV-positiven Tumoren war im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren mit 82,4% vs. 57,1% signifikant besser.⁵

1.3 Humane Papillomaviren (HPV)

1.3.1 Morphologie und genetische Eigenschaften

Das humane Papillomavirus (HPV) besteht aus einem etwa 55 nm großen ikosaedrischen Kapsid und besitzt keine Hülle. Das darin enthaltene virale Genom besteht aus etwa 8.000 Basenpaaren und liegt als doppelsträngige zirkuläre DNA vor. Das Genom wird in zwei Bereiche gegliedert: den Bereich, der die frühen Proteine E (*early*) codiert, und den Teil, der für die späten Proteine L (*late*) zuständig ist.⁷⁶ Die früh synthetisierten Proteine E1 bis E7 werden als Regulatorproteine bezeichnet, während die spät gebildeten Proteine L1 und L2 Strukturproteine darstellen.⁵⁰ Das Kapsid wird durch die beiden Strukturproteine L1 und L2 gebildet. Hierbei bestimmt L1 als Hauptprotein den Aufbau und spielt eine wichtige Rolle für die Immunogenität, während L2 die Struktur ergänzt. Ein Kapsid wird aus 72 Kapsomeren gebildet, für deren Bildung wiederum fünf L1-Proteine benötigt werden.³⁷

1.3.2 Klassifikation von HPV und durch HPV verursachte Erkrankungen

Das humane Papillomavirus gehört zur Familie der Papillomaviridae und umfasst etwa 120 Typen. Die Taxonomie erfolgt nach unterschiedlichen Merkmalen wie Wirtsspezifität, Gewebespezifität, Genomorganisation sowie Pathogenität. Derzeit werden Papillomaviren in 16 Gattungen, welche nach dem griechischen Alphabet benannt sind, zusammengefasst. HPV sind in den Genera Alpha, Beta, Gamma, My und Ny enthalten. Innerhalb einer Gattung erfolgt die weitere Gruppierung in Spezies, welche wiederum durch Subtypen gebildet werden. Beispielsweise gehört der Subtyp HPV 16 in der Familie der Papillomaviridae der Gattung Alphapapillomavirus und der Spezies 9 an.^{8,76,111} Während HPV der Gattung Beta hauptsächlich in kutanen Epithelien Läsionen durch ihre Infektion verursachen, wie beispielsweise bei Epidermodysplasia verruciformis, infizieren HPV der Gattung Alpha zusätzlich mukosale epitheliale Gewebe.^{8,110,111} Durch die Infektion von Mukosa ist die Gruppe der Alphapapillomaviren interessant für orale und anogenitale Infektionen. HPV der Gattung Alpha werden darüber hinaus nach ihren molekularbiologischen Eigenschaften und dem daraus resultierenden onkogenen Potential in Niedrigrisiko (*low risk*, LR)-HPV und Hochrisiko (*high risk*, HR)-HPV unterteilt.

LR-HPV-Typen, zu denen HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, und 81 gehören^{37,111}, haben ein geringes Potential, maligne Entartungen entstehen zu lassen und verursachen meist Kondylome und Papillome. Beispielsweise zählen Condylomata acuminata als weltweit häufigste sexuell übertragbare Krankheit (*sexually transmitted*

disease, STD) und Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein-Tumor) zu den HPV-assoziierten Kondylomen.³ Larynxpapillomatosen und orale Papillome werden ebenfalls durch LR-HPV, zumeist durch HPV 6 und 11, hervorgerufen.²

Zu den HR-HPV-Typen werden HPV 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, und 66 gezählt.¹¹¹ HPV der Hochrisiko-Gruppe werden von der IARC (*International Agency for Research on Cancer*) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) als karzinogen für den Menschen eingestuft.²⁰ Zu den durch HR-HPV verursachten Erkrankungen gehören intraepitheliale Neoplasien der Vagina und der Vulva sowie des Anus und des Penis.³⁷ Von großer Bedeutung sind HR-HPV für intraepitheliale Neoplasien der Zervix. Sie sind maßgeblich an der Entstehung von invasiven Zervixkarzinomen beteiligt.⁴⁰ Weltweit wird bei über 95% der Zervixkarzinome HPV nachgewiesen, wobei bei über der Hälfte davon HPV 16 und in etwa 10% der Fälle HPV 18 nachgewiesen wird.⁷⁸

Die geschätzte Gesamtzahl der im Jahr 2002 durch Infektionen verursachten Krebserkrankungen beläuft sich auf 1,9 Millionen Fälle, bzw. 17,8% der Krebserkrankungen weltweit.⁸¹ Insgesamt wurden im selben Jahr bei in etwa 561 000 Frauen und Männern weltweit Karzinome festgestellt, die auf HPV zurückzuführen sind.⁸² Dieser wesentliche Anteil entspricht ungefähr 5,2% aller Karzinome.⁸¹

1.3.3 Die Bedeutung von HPV bei Oropharynxkarzinomen

Es ist davon auszugehen, dass bei OSCC die Infektionsrate mit HPV zwischen einem Viertel und der Hälfte liegt.^{41,63,73} Der vorherrschende HPV-Genotyp bei Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich ist HPV 16.^{63,73} Nach HPV 16 kommen mit absteigender Häufigkeit HPV 18, 33 und 35 bei Oropharynxkarzinomen vor.^{63,100}

Im Jahr 2000 beschrieben Gillison et al. den Zusammenhang zwischen HPV und Oropharynxkarzinomen. Bei einem Viertel der Patienten wurde HPV nachgewiesen. HPV-positive Oropharynxkarzinome wurden als eigene Entität der Molekularebene, Klinik und Pathologie mit deutlich besserer Prognose im Vergleich zu den HPV-negativen Karzinomen aufgezeigt.³⁵ Überdies konnte von Klusmann et al. gezeigt werden, dass HPV-abhängige OSCC im Vergleich zu HPV-unabhängigen OSCC signifikant seltener chromosomale Alterationen und Amplifikationen aufweisen.⁵⁹ Fakhry et al. zeigten im Jahr 2008 in einer prospektiven klinischen Studie einen deutlichen Vorteil für Patienten mit HPV-positiven Kopf-Hals-Karzinomen auf.²⁶ Verglichen mit HPV-negativen Kopf-Hals-Karzinomen zeigten Patienten mit HPV-positiven Kopf-Hals-Karzinomen ein besseres Ansprechen der Therapie sowohl auf die

Induktionschemotherapie als auch auf die Radiochemotherapie. Bei der Induktionschemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin lag die Ansprechrate bei 82% vs. 55%. Die Radiochemotherapie durch Paclitaxel und einer Bestrahlungsdosis von 70 Gy wies eine Ansprechrate von 84% vs. 57% auf. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 95% vs. 62%.²⁶ In einigen Fällen von HPV-assoziierten OSCC kann es vertretbar sein, die Therapie innerhalb klinisch kontrollierter Studien weniger intensiv zu gestalten, um Nebenwirkungen zu minimieren und die Lebensqualität zu erhöhen.⁷⁵

Dadurch, dass von einer eigenen Tumorentität mit unterschiedlicher Prognose bei HPV-assoziierten Karzinomen gesprochen werden kann, ist der HPV-Status des Oropharynxkarzinoms für den Patienten von Bedeutung.

1.3.4 HPV-induzierte Karzinogenese

Der Entstehung eines Malignoms durch HR-HPV geht die persistierende Infektion voraus. Durch die Inaktivierung des viralen Proteins E2 kommt es zur Dysregulation der Onkogene E6 und E7, welche eine zentrale Rolle in der HPV-assoziierten Karzinogenese einnehmen. Ihre onkogene Wirkung erklärt sich durch ihre Interaktion mit den zwei Hauptregulatoren des Zellzyklus, dem Protein p53 und dem Retinoblastomprotein (Rb).⁵⁷ So wird das Tumorsuppressorprotein p53, welches die Apoptose einleitet, durch E6 degradiert. E7 wiederum trägt durch seine Bindung an phosphoryliertes Rb (pRb) zu dessen Degradierung bei.^{57,60} Darüber hinaus wird bei einer persistierenden Infektion HPV-DNA zunehmend in das Wirtsgenom integriert; es folgt die genetische Instabilität, Transformation und klonale Expansion.^{60,118}

1.3.5 Der Biomarker p16

Bei der HPV-assoziierten Karzinogenese kommt es durch das virale Protein E7 zur Inhibition von Rb, welches regulär als Tumorsuppressor agiert und ein negatives Feedback auf p16 ausübt. Durch die Inaktivierung von Rb kommt es zur Überexpression von p16. Für HPV-assoziierte dysplastische und maligne Läsionen der Cervix uteri hat sich p16 schon als geeigneter immunhistologischer Marker erwiesen.⁵⁶ Bei Oropharynxkarzinomen konnte die hoch signifikante Korrelation der Expression von p16 mit dem HPV-Status ebenfalls gezeigt werden.⁵⁸ Folglich kann ein positiver Nachweis von p16 als indirekter klinischer Marker einer aktiven HPV-Infektion verwendet werden.^{57,118}

1.4 PET/CT

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Verbindung mit der Computertomographie (CT), kurz PET/CT, bietet die Möglichkeit nicht-invasiv via Schnittbilddiagnostik Stoffwechselprozesse in vivo darzustellen. Es handelt sich hierbei um ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin. Als Grundlage für die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen bei Diagnosestellung, zum Staging, aber auch für die Planung einer Strahlentherapie wird die PET/CT verwendet.²³ Ebenso kommt sie in der Onkologie zur Überwachung und Kontrolle des Therapieansprechens sowie des Therapieerfolges zum Einsatz.⁵¹ Die PET/CT hat sich in der onkologischen Diagnostik als Methode etabliert.

1.4.1 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT, CT-Scan) ist ein auf Röntgenstrahlung basierendes Schnittbildverfahren, welches zum Bildaufbau bzw. zur Bildrekonstruktion einen Computer verwendet.⁸⁵ Ein CT-Gerät besteht aus einer sogenannten Gantry, welche die Röntgenröhre und das Detektorsystem beinhaltet. Ebenfalls Bestandteil eines CT-Gerätes ist der Patientenlagerungstisch, welcher durch die Gantry geschoben wird, sowie ein Bedienpult und ein Computer. Die Schwächung der Röntgenstrahlung erfolgt je nach Gewebe und der daraus resultierenden Absorption in unterschiedlichem Ausmaß. Das Detektorsystem misst die Intensität der Röntgenstrahlung, nachdem sie durch den Patienten gelangt ist. Die erhobenen Absorptionswerte werden mittels Rekonstruktionsalgorithmen für die Volumeneinheiten, sogenannte Voxel (Voxel = Pixel * Schichtdicke) errechnet. Für jedes Volumenelement wird ein Schwächungskoeffizient errechnet, welcher in der CT in der Hounsfield-Skala eingeordnet werden kann. Bezugsgröße ist Wasser, das mit 0 Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben wird. Es werden bis zu 2.000 verschiedene Dichtewerte erfasst, welche anschließend in bis zu 20 verschiedenen Graustufen dargestellt werden, was wiederum die Interpretation der dreidimensionalen CT-Schnittbilder ermöglicht.^{85,87}

1.4.2 Entwicklung PET/CT

Der ursprüngliche Vorschlag, PET und CT zu kombinieren, wurde in den frühen 1990er-Jahren von Townsend, Nutt und Mitarbeitern gemacht.¹⁰⁸ Der erste Prototyp eines PET/CT-Gerätes wurde 1998 in Pennsylvania (USA) am Medical Center der University of Pittsburgh in Betrieb genommen. Beyer et al. testeten diesen Prototyp im Rahmen einer klinischen Studie und untersuchten bis Mai 2000 insgesamt über 110 Patienten mit den unterschiedlichsten Krebserkrankungen.⁹ Die ersten kommerziellen

PET/CT-Scanner erschienen 2001 auf dem Markt.¹⁰⁸ Die rasante Verbreitung der Installation und Nutzung der PET/CT-Technik wird durch die stetig wachsende Anzahl deutlich. Die weltweite Anzahl von PET/CT-Geräten wurde im Jahr 2006 von Bockisch et al. mit etwa 700 angegeben¹¹, im Jahr 2008 ging Townsend von über 2.500 installierten PET/CT-Geräten aus.¹⁰⁸ 2011 wurden bereits über 5.000 Geräte weltweit angenommen.⁷⁷ Es ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl weiterer PET/CT-Geräte hinzugekommen ist.

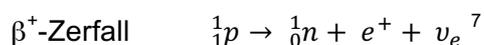
Auf die physikalischen Grundlagen, das Prinzip der PET/CT, verwendete Radiopharmaka sowie historische Meilensteine wird in Kap. 1.4.3 und 1.4.4 näher eingegangen.

1.4.3 Physikalische Grundlagen

1.4.3.1 Positronen-Emission

Das Prinzip der Emission von Positronen wird bei der PET genutzt, um Schnittbilder zu rekonstruieren. Den erstmaligen experimentellen Nachweis eines Positrons erbrachte Carl David Anderson 1932.⁴ Gemeinsam mit Victor Franz Hess erhielt er 1936 den Nobelpreis für Physik.⁷ Als Positronen-Strahler (Beta-Strahler) werden Atomkerne bezeichnet, die ein Positron aussenden. Dieser Vorgang entsteht unter anderem durch spontanen β^+ -Zerfall von instabilen radioaktiven Nukliden, zu denen die für die PET/CT hergestellten Radiopharmaka zählen.

Um einen stabileren Zustand des Atomkerns zu erreichen wird ein Proton in ein Neutron umgewandelt. Dabei entsteht neben dem Positron (e^+) ein Elektron-Neutrino (ν_e), welches elektrisch neutral ist und nicht weiter mit umliegender Materie agiert.



1.4.3.2 Annihilation

Das entstandene Positron trifft in der unmittelbaren Umgebung auf ein Elektron; hierbei kommt es zur Annihilation, der Paarvernichtung. Bei der Paarvernichtung wird die Masse der Teilchen in Strahlungsenergie umgewandelt und als Vernichtungsenergie von insgesamt 1.022 keV in zwei γ -Quanten abgestrahlt. Die zwei entstandenen Photonen mit einer Energie von je 511 keV entfernen sich diametral von ihrem Entstehungsort. Der Winkel der beiden sich voneinander entfernenden Photonen entspricht 180 Grad.⁷⁹ Die entstandene hochenergetische Strahlung mit 511 keV Energie stellt eine Strahlenexposition dar und hat eine Wellenlänge von $2,5 \cdot 10^{-12}$ bzw. eine Frequenz von $1,2 \cdot 10^{20}$ Hz.⁴⁴ Die bei der Annihilation freigesetzten Photonen werden durch ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren des PET/CT-Gerätes registriert (siehe Abbildung 1).

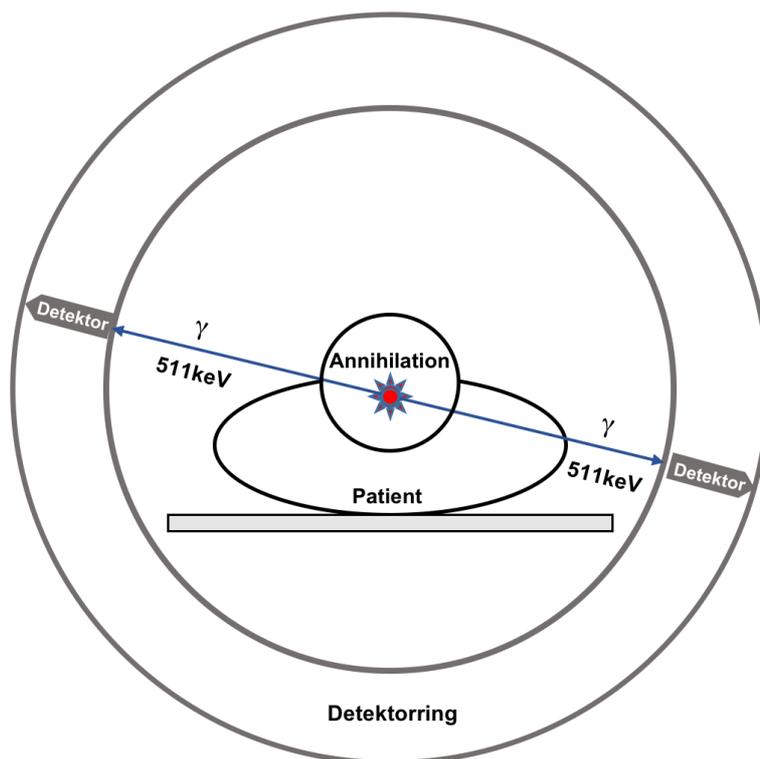


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Annihilation in der PET/CT

Schematisch dargestellt ist die Annihilation in der PET/CT. Durch den β^+ -Zerfall des Tracers entstehen zwei γ -Quanten, welche sich entgegengesetzt voneinander vom Ursprungsort entfernen. Der Entstehungsort der Annihilation wird durch die Messung der Annihilationsphotonen auf gegenüberliegenden Detektoren bestimmt.

Innerhalb eines gewissen Zeitfensters (4-6 ns) gleichzeitig in gegenüberliegenden Detektoren registrierte Signale bilden die sogenannte Koinzidenzlinie, welche auch *Line of response* (LOR) genannt wird.⁷⁷ Durch dieses Prinzip lässt sich der Ort der Entstehung der γ -Quanten errechnen. Anhand der daraus entstehenden Aktivitätsverteilungsmuster lassen sich wiederum dreidimensionale Schnittbilder rekonstruieren. Für die molekulare Bildgebung ist die PET mit einer molekularen Empfindlichkeit von 10^{-11} bis 10^{-12} mol/l sehr gut geeignet, auch wenn sie im Vergleich zur CT und Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode mit der geringsten Ortsauflösung (4-6mm) darstellt.⁴⁴

1.4.4 Prinzip der PET/CT

1.4.4.1 Kombination von PET und CT

PET/CT-Geräte stellen eine Kombination aus PET und CT dar, welche hintereinander angeordnet in einem Gerät vereint sind. Die PET beinhaltet den funktionellen Anteil der Bildgebung und somit die Aktivitätsverteilung (Emission), während die CT den morphologischen Anteil sowie die Schwächungskorrektur beinhaltet.¹¹

1.4.4.2 Absorptionskorrektur

Die notwendige Schwächungskorrektur kann durch die auf Röntgen-Strahlung basierte CT gewährleistet werden.¹⁵ Dies ermöglicht eine geringere statistische Störanfälligkeit sowie eine schnellere Durchführung der PET/CT-Untersuchung durch das Wegfallen des sonst zusätzlich notwendigen Transmissions-Scans.^{54,109} Im Jahr 1998 wurde von Kinahan et al. die CT als Möglichkeit zur Erhebung der Schwächungskorrektur als durchführbar beschrieben.⁵⁵

1.4.4.3 Radiopharmaka als Tracer

1923 entwickelte der spätere Nobelpreisträger George Charles de Hevesy die Markierung von Trägermolekülen mit radioaktiven Isotopen, das sogenannte Tracerprinzip.⁴⁵ Radiopharmaka werden im PET/CT als signalgebende Substanz verwendet. Zur Herstellung eines Tracers wird ein Radionuklid mit Zerfallseigenschaften als Positronen-Emitter und eine Leitstruktur wie z.B. Glukose als Trägermolekül benötigt. Je nachdem, welche Tracer verwendet werden, können dadurch verschiedene Stoffwechselprozesse in vivo dargestellt werden.

1.4.4.4 Verschiedene Radionuklide als Positronen-Emitter

Verschiedenste Isotope werden heute als Positronen-Emitter in der bildgebenden Diagnostik verwendet. Bei ihrem Zerfall entsteht Vernichtungsstrahlung, welche als Grundlage der örtlichen Rekonstruktion dient. Die Wahl des Radionuklids ist je nach Art der Anwendung abhängig von seinen physikalischen Eigenschaften wie z.B. Halbwertszeit und Aktivität. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die wichtigsten und am häufigsten verwendeten Isotope und ihre Eigenschaften.

Tabelle 6: Die wichtigsten PET-Radionuklide

Tabellarisch dargestellt sind die wichtigsten PET-Radionuklide mit radioaktiver Halbwertszeit $T_{1/2}$, maximaler Emissionsenergie E_{\max} , mittlerer freier Weglänge MfW in Wasser, Energie der γ -Strahlung und Art der Herstellung
Modifiziert nach Mohnike et al.⁷⁷ und Gillings³²

Isotop	$T_{1/2}$ [min]	E_{\max} [keV]	MfW [mm]	γ [keV]	Herstellung
¹⁵ O	2,05	1720	0,7	511	Zyklotron
¹³ N	9,97	1190	0,5	511	Zyklotron
¹¹ C	20,40	960	0,3	511	Zyklotron
¹⁸ F	109,70	635	0,2	511	Zyklotron
⁶⁸ Ga	67,70	1900	9,0	511, 1077	Generator
⁸² Rb	1,27	3150	16,5	511	Generator
¹²⁴ I	6019,20	2138	10,2	511, 603, 723, 1691	Zyklotron

Fluor-18 [¹⁸F]

Durch die lange Halbwertszeit von 109,7 Minuten bietet sich das [¹⁸F] Fluorisotop zur klinischen Nutzung an. Es kann extern durch einen Zyklotron hergestellt und zum Ort der Verwendung transportiert werden. Die Voraussetzung der guten Verfügbarkeit erfüllt es hiermit. Zusätzlich kann Fluor ein Wasserstoffatom oder Hydroxylgruppen in einem organischen Molekül ersetzen, ohne eine sehr starke Veränderung von Polarität und Größe des Moleküls zu verursachen.⁷ Die biologische Funktion wird nicht nennenswert beeinträchtigt.⁵¹

Mit [¹⁸F] markierte Radiopharmaka

Das wichtigste und mit großem Abstand weltweit vorrangig genutzte Radiopharmakon ist Fluordesoxyglucose. Die vollständige Bezeichnung lautet [¹⁸F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose ([¹⁸F]-FDG oder ¹⁸F-FDG).^{7,32} Es handelt sich um ein Glukose-Analogon, an welchem die normale Hydroxylgruppe an der C2-Position des Glukosemoleküls durch [¹⁸F] als Positronen-Emitter substituiert ist.

Die Synthese von [^{18}F]-FDG wurde 1977 durch Ido et al. entwickelt.⁴⁷ 1980 sind die Anfänge der Detektion von Tumoren mittels ^{18}F -FDG als Tracer durch Som et al. zu finden.⁹⁷ Wird ein PET/CT-Gerät in Kombination mit ^{18}F -FDG als Tracer genutzt, wird dieses Verfahren als ^{18}F -FDG PET/CT bezeichnet.

1.4.4.5 Glukosestoffwechsel und Warburg-Effekt

Da das Grundprinzip der ^{18}F -FDG PET/CT die Darstellung des Glukosemetabolismus ist, wird dieser sowie der Warburg-Effekt hier kurz beschrieben.

Die Glykolyse dient sowohl zur Energiegewinnung für die Zelle als auch zur Bereitstellung von Bausteinen für Biosynthesen. Sie findet im Zytoplasma statt und ist Teil des katabolen Stoffwechsels. Glukose kann die Lipiddoppelschicht der Membranen nicht überwinden und benötigt dafür Glukosetransporter (GLUTs). Diese Transporter sind Transmembranproteine, welche die Passage von Glukose in die Zelle hauptsächlich als Uniport mittels erleichterter Diffusion ermöglichen. Bislang sind 14 verschiedene Glukosetransporter bekannt, welche in drei Klassen eingeteilt werden.

Nachdem Glukose in die Zelle gelangt ist, erfolgt die Phosphorylierung zu Glukose-6-Phosphat durch das Enzym Hexokinase. Glukose-6-Phosphat wird als Ausgangssubstrat für die Glykolyse und andere Stoffwechselwege verwendet. Die Energiebilanz der Glykolyse unter anaeroben Bedingungen pro Mol Glukose beträgt 2 Mol Adenosintriophosphat (ATP). Als Produkt der anaeroben Glykolyse entsteht zudem Laktat aus Pyruvat. Unter aeroben Bedingungen hingegen wird Pyruvat als Produkt der Glykolyse über die Atmungskette und die oxidative Phosphorylierung weiter umgewandelt. Die Energieausbeute dieses Weges beträgt in etwa 32 Mol ATP.^{43,69}

1924 beschrieb Otto Warburg eine erhöhte Rate der Glykolyse in menschlichen Tumorzellen. Auch unter Anwesenheit von Sauerstoff gewinnen die Tumorzellen ihre Energie durch Glykolyse und produzieren Laktat. Diese Beobachtung wurde durch Warburg beschrieben und ist als Warburg-Effekt bekannt. Dieser Effekt der erhöhten Glykolyserate dient als Grundlage dafür, Karzinome in der PET/CT darzustellen.

1.4.4.6 Transport und Metabolismus von ^{18}F -FDG

^{18}F -FDG imitiert in seiner Struktur Glukose und fungiert als Tracer. Ebenso wie Glukose wird ^{18}F -FDG durch den Glukosetransporter GLUT-1 aus dem Plasma in die Zelle aufgenommen. Hier findet die Phosphorylierung zu ^{18}F -FDG -6-Phosphat durch das

Enzym Hexokinase statt.⁷ Das phosphorylierte ¹⁸F-FDG kann die Zelle aufgrund der Phosphorylierung nicht verlassen. Überdies wird ¹⁸F-FDG aufgrund der Fluoridierung an der C-2 Position nicht weiter verstoffwechselt. Zudem erfolgt die Reaktion der Dephosphorylierung sehr langsam und ist vernachlässigbar, sodass das phosphorylierte ¹⁸F-FDG in der Zelle gefangen ist (*trapping*) und dort akkumuliert.^{7,51}

1.4.4.7 Tracer-Uptake in der PET/CT als Glukosestoffwechselmarker

Aufgrund der oben genannten Eigenschaften bietet sich ¹⁸F-FDG an, um die Aufnahme und den Metabolismus von Glukose zu beurteilen. Um den Glukosemetabolismus in der PET/CT zu messen und vergleichbar zu machen, wird der *standardized uptake value* (SUV) als Quantifikator genutzt. Mittels SUV-Wert lässt sich die Aufnahme (*uptake*) von ¹⁸F-FDG in definierten Regionen (*region of interest*, ROI) semiquantitativ bestimmen.^{80,107,120} Der gemessene SUV ist direkt proportional zur metabolischen Aktivität.¹²⁰ Der SUV-Wert wird aus der Radioaktivitätskonzentration innerhalb einer bestimmten Region (ROI) in Relation zur applizierten Aktivität und zum Körpergewicht errechnet.⁸⁰ Hierbei entspricht *r* der Radioaktivitätskonzentration, gemessen innerhalb einer ROI in Megabecquerel pro ml, *w* dem Körpergewicht in Gramm und *a'* der schwächungskorrigierten injizierten Dosis des Tracers in Megabecquerel.^{12,53,80}

$$SUV = \frac{r * w}{a'} \quad 53$$

Der sogenannte SUV_{max}-Wert beschreibt den maximal gemessenen Wert für den SUV innerhalb einer ROI. Er stellt also die maximale Intensität beziehungsweise Aktivität innerhalb der ausgewählten Region dar. Der SUV_{mean}-Wert hingegen beschreibt die durchschnittliche Aktivität in der gewählten ROI, bezogen auf das Volumen. SUV_{mean} wird auch als SUV_{avg} (*average*) bezeichnet.¹²⁰ Der metabolisch aktive Teil der Läsion wird als *metabolic tumour volume* (MTV) beschrieben und entspricht dem Volumen der Läsion, gemessen in cm³. Das MTV ist notwendig, um SUV_{mean} zu erhalten.

Als weiteren Parameter kann man die *total lesion glycolysis* (TLG) errechnen. Sie errechnet sich durch das Multiplizieren des ausgemessenen Volumens der Läsion und des durchschnittlichen SUV innerhalb des ausgewählten Volumens.¹

$$TLG = MTV * SUV_{mean}$$

1.5 PET/CT und OSCC

In wenigen Studien konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied der PET/CT-Parameter für HPV-positive und HPV-negative OSCC gibt.^{31,46,52} Weitere Studien wiederum stellen, den Primärtumor betreffend, signifikant höhere PET/CT-Parameter für HPV-negative OSCC im Vergleich zu HPV-positiven OSCC fest.^{49,91,104} Zudem wird in Studien beschrieben, dass HPV-positive OSCC insgesamt homogener sind, beziehungsweise HPV-negative OSCC insgesamt geringfügig heterogener sind.^{91,104} Des Weiteren haben Studien für Lymphknotenmetastasen bei HPV-positiven Patienten mit OSCC höhere PET/CT-Parameter aufzeigen können.^{52,104} Tabelle 7 zeigt einen Überblick der genannten Literatur und die dazugehörigen Kernaussagen.

Tabelle 7: Literatur PET/CT OSCC HPV+/HPV-

Dargestellt ist eine Übersicht an Publikationen über HPV-positive und HPV-negative OSCC in der PET/CT.

Autor	Patientenanzahl (n)	HPV-Status	Zusammenfassung
Garsa et al.; 2012	86	HPV-: 17(20%) HPV+: 26(30%) HPV?: 43(50%)	Kein signifikanter Unterschied der PET/CT-Parameter für HPV+ vs. HPV-
Joo et al.; 2014	78	HPV-: 50(64%) HPV+: 28(36%)	Höhere SUV _{max} Werte (mit einem Median Cut-off-Wert über 7,1 als Median) sind mit HPV-Negativität assoziiert
Huang et al.; 2014	79	HPV-: 30(38%) HPV+: 49(62%)	Kein signifikanter Unterschied der PET/CT-Parameter für HPV+ vs. HPV-
Schouten et al.; 2014	44	HPV-: 17(38,6%) HPV+: 27(61,4%)	- PET/CT-Parameter bei HPV- signifikant höher als bei HPV+ - Primärtumor bei HPV+ homogener

Tahari et al.; 2014	123	HPV-: 25(20,3%) HPV+: 98(79,7%)	- PET/CT-Parameter für Primärtumor bei HPV-signifikant höher als bei HPV+ - HPV- OSCC geringfügig heterogener - Nodal: Tendenz der höheren SUV _{max} Werte für HPV+
Kendi et al.; 2015	39	HPV-: 21(53,8%; 4 OSCC und 17 Mundhöhlenkarzinome) HPV+: 18(46,2%; OSCC)	- Primärtumor: kein signifikanter Unterschied der PET/CT-Parameter für HPV+ vs. HPV- - Nodal: HPV+ Gruppe PET/CT-Parameter signifikant höher

1.5.1 PET/CT Erkennung von Lymphknotenmetastasen

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der PET/CT bei HNSCC mit einer Sensitivität von 50% bis 83% und einer Spezifität von 86% bis 96% deutlich variiert.^{48,64,102} In einer Metaanalyse von 32 Studien mit 1236 Patienten mit HNSCC konnte insgesamt für Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 79% (Konfidenzintervall 82% bis 85%) und eine Spezifität von 86% (Konfidenzintervall 83% bis 89%) gezeigt werden.⁶⁴ Insbesondere bei einem klinischen N0-Status zeigte sich eine geringe Sensitivität von 50% (Konfidenzintervall 37% bis 63%) und eine Spezifität von 87% (Konfidenzintervall 76% bis 93%).⁶⁴ Tabelle 8 zeigt einen Überblick der genannten Literatur und die dazugehörigen Kernaussagen.

Tabelle 8: Literatur PET/CT Erkennung von Lymphknotenmetastasen

Dargestellt ist eine Übersicht an Publikationen über die Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von zervikalen Lymphknotenmetastasen in der PET/CT.

Autor	Tumorart und Patientenanzahl (n)	Sensitivität	Spezifität
Joo et al.; 2014	HNSCC 157	- Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen: 83% - Kontralaterale Lymphknotenmetastasen: 80%	- Ipsilaterale Lymphknotenmetastasen: 95% - Kontralaterale Lymphknotenmetastasen: 96%
Stoeckli et al.; 2002	OSCC 12	25%	88%
Kyzas et al.; 2008 (Metaanalyse)	HNSCC 1236	- Insgesamt: 79% - für cN0: 50%	- Insgesamt: 86% - für cN0: 87%

1.6 Zielsetzung und Aufgabenstellung

Bisher gibt es nur eine geringe Anzahl an Publikationen mit divergierenden Ergebnissen und zumeist niedriger Stichprobengröße bei denen PET/CT-Parameter bei HPV-positiven und HPV-negativen OSCC untersucht wurden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die PET/CT Parameter von OSCC sowohl im Primärtumor als auch in den vorhandenen Lymphknotenmetastasen an einem großen Kollektiv zu bestimmen um diese Parameter für HPV-positive und HPV-negative OSCC vergleichend zu untersuchen. Des Weiteren sollte die Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der ^{18}F -FDG PET/CT im Vergleich zur Histologie untersucht werden, um daraus gegebenenfalls einen klinischen Nutzen ziehen zu können.

Es wurden folgende Forschungsfragen formuliert:

1. Unterscheiden sich PET/CT-Parameter bei HPV-positiven und HPV-negativen OSCC, den Primärtumor betreffend? Gibt es statistisch signifikante Unterschiede der PET/CT-Parameter bei HPV-positiven und HPV-negativen OSCC für große und kleine Primärtumore?
2. Lassen sich für die Lymphknotenmetastasen Unterschiede der PET/CT-Parameter bei HPV-positiven und HPV-negativen OSCC feststellen?
3. Wie kann innerhalb eines Patienten die Homogenität oder Heterogenität von Primärtumor und Lymphknotenmetastase durch PET/CT-Parameter messbar gemacht werden? Lassen sich hierbei statistisch signifikante Unterschiede für HPV-positive und HPV-negative OSCC feststellen, um diese ggf. klinisch zu nutzen?
4. Wie präzise ist die ^{18}F -FDG PET/CT im Vergleich zur Histologie? Welche Aussage kann zur Sensibilität und Spezifität bezüglich Erkennung der Lymphknotenmetastasen im Einzelnen sowie zur exakten Übereinstimmung der N-Stadien gemacht werden?

Folgende Arbeitsschritte wurden daher im Rahmen dieser Dissertation abgearbeitet:

1. Zunächst wurde das Patientenkollektiv anhand des Gießener Tumordokumentationssystems bestimmt. Eingeschlossen werden konnten 86 Patienten mit OSCC bei denen der HPV-Status bekannt war und vor Therapiebeginn bereits ein ^{18}F -FDG PET/CT durchgeführt worden war.
2. Anschließend wurden die PET/CT-Datensätze der eingeschlossenen Patienten in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums in Gießen ausgewertet. Die im Folgenden aufgeführten Parameter wurden bestimmt:
 - SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV und TLG für den Primärtumor
 - SUV_{max} für die LymphknotenmetastasenDes Weiteren wurde das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen untersucht und das N-Stadium für jeden Patienten bestimmt.
3. Zusätzlich wurden die Basisdaten der Patienten im Patientenkollektiv durch die Patientenakten ergänzt und mitsamt der PET/CT-Daten in einem Datensatz zusammengefasst. Abschließend erfolgte die statistische Auswertung der Daten des Patientenkollektivs.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit „HPV-positive und HPV-negative OSCC – Unterschiede und Besonderheiten der differenten Tumorentitäten in der ^{18}F -FDG PET/CT“ ist am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, in der Klinik für Hals-Nasen- Ohrenheilkunde in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin entstanden. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie.

2.1 Patientenkollektiv

Aus dem Gießener Tumordokumentationssystem ergab sich für den Zeitraum von Mai 2011 bis April 2014 zunächst ein Patientenkollektiv von 123 Patienten mit OSCC. Bei 4 von diesen Patienten konnte kein HPV-Status eruiert werden. 7 der 123 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Datenabfrage beziehungsweise der Durchführung der ^{18}F -FDG PET/CT einen Rezidivtumor, sodass diese Patienten ausgeschlossen werden mussten. 2 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da die Auswertung der PET/CT-Daten aufgrund von unvollständigen Datensätzen technisch nicht möglich war. 24 der 123 Patienten musste ausgeschlossen werden, da das ^{18}F -FDG PET/CT nicht vor jeglicher Art von Therapie, sondern nach abgeschlossener Behandlung oder währenddessen stattfand. Insgesamt konnten letztlich 86 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden.

2.1.1 Auswahlkriterien für das Patientenkollektiv

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms
- Plattenepithelkarzinom histologisch gesichert
- Bekannter HPV-Status des Tumors
- Durchführung des ^{18}F -FDG PET/CT-Scans vor jeglicher Art von Therapie.

Ausschlusskriterien für die Studie waren:

- Patienten mit CUP-Syndrom (*Carcinoma with unknown primary*)
- Patienten mit anderen Kopf-Hals-Tumoren in der Vorgeschichte
- Patienten mit Lymphomen oder Leukämien in der Vorgeschichte
- Patienten mit Radio- oder Chemotherapie in der Vorgeschichte
- Patienten mit einem Oropharynxkarzinom als Rezidiv.

2.1.2 Erhobene Variablen Patientenkollektiv

Folgende Variablen wurden für das Patientenkollektiv erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Risikofaktoren Nikotinkonsum und Alkoholkonsum, Tumorstaging nach TNM-Klassifikation, Tumorhistologie mit Tumorgrading nach UICC und HPV-Status, Lokalisation des Tumors, Therapieart, etwaiges Rezidiv und Überlebenszeit.

2.2 ^{18}F -FDG PET/CT

Alle ^{18}F -FDG PET/CT-Scans wurden am Universitätsklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen in der Klinik für Nuklearmedizin durch ein Biograph 6 TruePoint PET/CT der Siemens Healthcare GmbH erstellt.

2.2.1 Durchführung ^{18}F -FDG PET/CT

Alle Patienten wurden dazu angehalten, mindestens sechs Stunden vor der Aufnahme nüchtern zu bleiben. Ein Blutglukosespiegel von unter 120 mg/dl wurde angestrebt. Die Dosis von ^{18}F -FDG entsprach 3 bis 3,5 MBq pro Kilogramm Körpergewicht. Bei einem Blutglukosespiegel von über 140 mg/dl wurde die Dosis von ^{18}F -FDG auf 3,5 MBq angepasst. Lag der Blutglukosespiegel bei über 200 mg/dl, wurde die Aufnahme nicht durchgeführt. Die körperlsgewichtsadaptierte Gabe von ^{18}F -FDG erfolgte 60 Minuten vor Erstellung der PET/CT-Aufnahmen. Die Produktion der verwendeten ^{18}F -FDG erfolgte mittels Zyklotron durch AAA (Advanced Accelerator Applications Germany GmbH). Zusätzlich wurde den Patienten intravenös Kontrastmittel verabreicht. Die Gabe des Kontrastmittels erfolgte gewichtsadaptiert mit 1ml pro Kilogramm Körpergewicht und einer Rate von 2 bis 3ml/s. Die Untersuchung fand nach den Richtlinien des Standard-Aufnahmeprotokolls der Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Gießen statt. Sie wurde in Rückenlage mit am Körper anliegenden Armen durchgeführt.

Zuerst wurde ein Topogramm von kranial nach kaudal mit den Voreinstellungen von 50 mA Röhrenstrom, 110 kV Spannung, 1 mm Schichtdicke, 1,6 s Scanzeit und einer Topogrammlänge von 1536 mm angefertigt. Im Anschluss an das Topogramm wurden die CT-Aufnahmen angefertigt.

Die CT-Aufnahmen unterteilten sich in eine arterielle Phase für den Halsbereich und eine portalvenöse Phase für den Stamm. Darauf folgte die PET-Aufnahme des gesamten Körpers. Die PET-Aufnahmen wurden mit jeweils 3 min pro Bettposition und einem axialen Bildfeld von jeweils 17 cm gefahren. Als Rekonstruktionsmethode fand TrueX

der Siemens Healthcare GmbH Verwendung. Die Matrixgröße betrug 168 x 168 und es wurde ein Gaussian-Filter mit 5,0 mm verwendet.

2.2.2 Auswertung ^{18}F -FDG PET/CT

Die Auswertung der ^{18}F -FDG PET/CT-Scans erfolgte mit der TrueD-Funktion an einem Multi Modality WorkPlace mit *syngo*® Oberfläche der Siemens Healthcare GmbH.

Parameter, die aus den PET/CT-Daten erhoben wurden:

- Primärtumor
 - *standardized uptake value* (SUV): SUV_{max} und SUV_{mean} innerhalb der *region of interest* (ROI)
 - *metabolic tumor volume* (MTV)
 - *total lesion glycolysis* (TLG)
- Lymphknotenmetastasen
 - Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen: ja oder nein
 - Anzahl der Lymphknotenmetastasen
 - Lokalisation der Lymphknotenmetastasen: Einteilung in links, rechts, beidseits und in Level von I-VI nach Robbins
 - *standardized uptake value* (SUV): SUV_{max}

Als Grenzwert für die Unterscheidung zwischen physiologischer und maligner Anreicherung von ^{18}F -FDG wurde der in der Nuklearmedizin üblicherweise verwendete SUV_{max} -Wert von 2,5 herangezogen.

2.3 HPV-Analyse

Die Testung des HPV-Status im Tumorgewebe erfolgte durch den Biomarker p16 sowie durch den Nachweis von HPV-DNA. Hierfür erfolgte die immunhistochemische Untersuchung des in Formalin fixierten und in Paraffin gebetteten Gewebes durch den Biomarker p16(INK4a) unter Verwendung des CINtec® Histology kit (Roche mtm Laboratories AG, Mannheim, Germany). Der Nachweis von HPV-DNA erfolgte durch Oligonukleotid-Hybridisierung und typspezifische PCR (*polymerase chain reaction*) mithilfe von HPV-DNA-Array (AID GmbH, Straßberg, Germany).

Für die Auswertung der Daten wurden nur HR-HPV als HPV-positiv gewertet. Darunter fallen in dieser Arbeit HPV 16, 18 und HPV der Gruppe 30. Die HPV-Analysen der histologischen Präparate wurden durch Mitarbeiter des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt.

2.4 Statistische Auswertung

Die Patienten wurden fortlaufend nummeriert und pseudonymisiert. Als personenbezogene Information ging das Geburtsdatum und das Geschlecht in die Statistik ein. Sowohl für die Erhebung der Daten als auch für deren statistische Auswertung wurde die Software IBM SPSS Statistics Version 22 der Firma IBM verwendet. Zur Darstellung der Ergebnisse und Graphen wurde IBM SPSS Statistics Version 22 und Microsoft Excel Version 15.14 verwendet. Die deskriptive Statistik dieser Arbeit stellt die Häufigkeiten im Patientenkollektiv dar. Für die Überprüfung der Normalverteilung verschiedener Parameter wurden der Pearsons Chi-Quadrat-Test sowie der Q-Q-Plot (Quantile-Quantile-Plot) angewandt. Ob sich die zwei nach HPV-Status aufgeteilten Gruppen des Patientenkollektivs signifikant voneinander unterscheiden, wurde mittels t-Test und Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Für unabhängige Stichproben mit Normalverteilung wurden der t-Test und die Mittelwerte, für solche ohne Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test und die Mediane verwendet. Der Grad der Übereinstimmung für den Status des Lymphknotenbefalls in der PET/CT im Vergleich zur Histologie wurde durch Cohens Kappa berechnet. Die Analyse der Überlebenszeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet. Als Signifikanzniveau für die statistischen Auswertungen wurde $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristik Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 86 Patienten mit OSCC in die Studie eingeschlossen werden, welche die in Kapitel 2.1.1 beschriebenen Auswahlkriterien erfüllten.

3.1.1 Anteil HPV-Assoziation

Innerhalb des Patientenkollektivs dieser Studie wurde eine HPV-Assoziation bei 32 der 86 Patienten (37,2%) festgestellt.

3.1.2 Verteilung von Geschlecht und Alter

Die Geschlechterverteilung betrug 72,1% (n= 62) Männer zu 27,9% (n=24) Frauen. Das Verhältnis entsprach somit 2,6:1. Von den Patienten der HPV-positiven Karzinome waren 56,2% (n=18) Männer sowie 43,8% (n=14) Frauen. Von den HPV-negativen Karzinomen waren 81,5% (n=44) Männer und 18,5% (n=10) Frauen betroffen. Die Verteilung der Geschlechter zeigte insgesamt eine statistische Signifikanz ($p=0,015$).

Das Alter bei Erstdiagnose (ED) betrug unter Berücksichtigung der Standardabweichung durchschnittlich $62,1 \pm 9,7$ Jahre mit einem Umfang von 42 bis 90 Jahren. Bezüglich der Altersverteilung ergaben sich bei der Berechnung keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,342$) zwischen der HPV-positiven und HPV-negativen Subgruppe.

Tabelle 9: Verteilung von Geschlecht und Alter

Dargestellt ist die Verteilung von Geschlecht und Alter des Patientenkollektivs (n=86). Tabellarisch ist die absolute und prozentuale Häufigkeit nach Geschlecht sowie das Alter bei Erstdiagnose (ED) in Jahren mit Standardabweichung (SD) und Umfang innerhalb der HPV-positiven und HPV-negativen Subgruppe des Kollektivs und im Gesamten gezeigt. Zusätzlich ist das Signifikanzniveau als p-Wert angegeben.

* Exakter Test nach Fisher

** t-Test

	Gesamt	HPV +	HPV -	p-Wert
	86 (100%)	32 (37,2%)	54 (62,8%)	
Geschlecht				0,015*
weiblich	24 (27,9%)	14 (43,8%)	10 (18,5%)	
männlich	62 (72,1%)	18 (56,2%)	44 (81,5%)	
Alter bei ED (Jahre)				0,342**
Mittelwert \pm SD	$62,1 \pm 9,7$	$63,6 \pm 11,7$	$61,3 \pm 8,3$	
Umfang	42-90	42-90	43-80	

3.1.3 TNM-Status

Die Einteilung der TNM-Kategorien erfolgte anhand der 7. Auflage nach UICC. Insgesamt betrug die Häufigkeit der T-Stadien T1 bis T4 zwischen 22,1% (T1, n=19) und 27,9% (T4, n=24). Bei den HPV-assoziierten OSCC stellte das Stadium T2 mit 40,6% (n=13) und bei den HPV-unabhängigen OSCC das Stadium T4 mit 33,3% (n=18) den größten Anteil dar. Das T-Stadium ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen HPV-positiven und HPV-negativen OSCC ($p=0,138$). Bei allen Patienten mit HPV-positiven OSCC (n=32) fanden sich bei Erstdiagnose bereits zervikale Lymphknotenmetastasen, während bei 33,3% (n=18) der Patienten in der Gruppe der HPV-negativen OSCC keine zervikalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar waren ($p=0,001$). In jeder Patientengruppe lag jeweils ein Fall einer Fernmetastasierung M1 vor.

Tabelle 10: TNM-Status

Dargestellt ist die Verteilung des TNM-Status des Patientenkollektivs (n=86). Tabellarisch ist die absolute und prozentuale Häufigkeit nach T-Stadium, N-Stadium und M-Stadium innerhalb der HPV-positiven und HPV-negativen Subgruppe des Kollektivs und im Gesamten gezeigt.

	HPV +	HPV -	Gesamt
	32 (37,2%)	54 (62,8%)	86 (100%)
T-Stadium			
T1	6 (18,8%)	13 (24,1%)	19 (22,1%)
T2	13 (40,6%)	10 (18,5%)	23 (26,7%)
T3	7 (21,8%)	13 (24,1%)	20 (23,3%)
T4	6 (18,8%)	18 (33,3%)	24 (27,9%)
N-Stadium			
N0	0 (0,0%)	18 (33,3%)	18 (20,9%)
N1	9 (28,1%)	9 (16,7%)	18 (20,9%)
N2a	8 (25,0%)	2 (3,7%)	10 (11,6%)
N2b	12 (37,5%)	15 (27,8%)	27 (31,4%)
N2c	2 (6,3%)	8 (14,8%)	10 (11,6%)
N3	1 (3,1%)	2 (3,7%)	3 (3,5%)
M-Stadium			
M0	31 (96,9%)	53 (98,1%)	84 (97,7%)
M1	1 (3,1%)	1 (1,9%)	2 (2,3%)

3.2 Ergebnisse ¹⁸F-FDG PET/CT

Im ersten Teil dieses Abschnittes werden zunächst die Unterschiede und Besonderheiten der ¹⁸F-FDG PET/CT-Parameter der Primärtumoren, der Lymphknotenmetastasen sowie die intraindividuelle Differenz der PET/CT-Parameter von Primärtumor und Lymphknotenmetastase dargestellt. Im zweiten Teil dieses Abschnittes wird das Erkennen von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-FDG PET/CT im Vergleich zur Histologie beschrieben.

3.2.1 Primärtumoren

3.2.1.1 PET/CT-Parameter in Primärtumoren

Beim Vergleich der PET/CT-Parameter von HPV-assoziierten und HPV-negativen Primärtumoren des Oropharynx im gesamten Kollektiv (n=86) fanden sich weder bei der Auswertung der Mediane der maximalen (10,9 vs. 11,4; p=0,623) noch des mittleren (4,6 vs. 4,6; p=0,655) *standardized uptake values* (SUV_{max} und SUV_{mean}) statistisch signifikante Unterschiede. Bei der Auswertung der Mediane des *metabolic tumour volume* (MTV 19,9 vs. 20,6; p=0,943) und der *total lesion glycolysis* (TLG 98,9 vs. 103,1; p=0,782) konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen der OSCC aufgezeigt werden (s. Tabelle 11).

3.2.1.2 PET/CT-Parameter in Primärtumoren nach T-Stadium

Vergleicht man die Mediane der PET/CT-Parameter von HPV-assoziierten und HPV-negativen Primärtumoren des Oropharynx nach T-Stadium, so zeichnet sich die Tendenz ab, dass HPV-positive OSCC im Tumorstadium T1 und T2 eine höhere metabolische Aktivität haben als HPV-negative OSCC. Dies zeigte sich für SUV_{max} (10,5 vs. 7,1; p=0,176), SUV_{mean} (4,1 vs. 3,9; p=0,150), MTV (17,2 vs. 9,1; p=0,098) und TLG (69,4 vs. 34,7; p=0,109), wohingegen sich bei den Tumorstadien T3 und T4 die Tendenz der höheren metabolischen Aktivität für die HPV-negativen OSCC für SUV_{max} (14,6 vs. 15,0; p=0,232) und SUV_{mean} (5,2 vs. 5,5; p=0,269) zeigt (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: PET/CT-Parameter Primärtumoren

Tabellarisch dargestellt sind die PET/CT-Parameter SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV und TLG der Primärtumoren (n=86), angegeben als Median (Bereich) für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome. Zusätzlich ist das Signifikanzniveau als p-Wert angegeben. * Mann-Whitney-U-Test

	HPV +	HPV -	p-Wert *
Primärtumor			
SUV_{max}	10,9 (3,6-19,1)	11,4 (3,8-29,3)	0,623
SUV_{mean}	4,6 (2,9-7,2)	4,6 (2,9-8,1)	0,655
MTV [cm³]	19,9 (1,9-102,4)	20,6 (2,3-224,2)	0,943
TLG	98,9 (5,9-592,0)	103,1 (8,0-1506,8)	0,782
Primärtumor T1 + T2			
SUV_{max}	10,5 (3,6-17,2)	7,1 (3,8-23,1)	0,176
SUV_{mean}	4,1 (2,9-6,0)	3,9 (2,9-6,9)	0,150
MTV [cm³]	17,2 (1,9-50,7)	9,1 (2,3-27,5)	0,098
TLG	69,4 (5,9-259,9)	34,7 (8,0-178,0)	0,109
Primärtumor T3 + T4			
SUV_{max}	14,6 (7,0-19,1)	15,0 (4,4-29,3)	0,232
SUV_{mean}	5,2 (3,9-7,2)	5,5 (3,0-8,1)	0,269
MTV [cm³]	32,9 (15,5-102,4)	41,2 (7,7-224,2)	0,748
TLG	168,2 (68,3-592,0)	210,7 (23,2-1506,8)	0,600

3.2.2 PET/CT-Parameter Lymphknotenmetastasen

Für die Auswertung aller Lymphknotenmetastasen der Patienten mit OSCC konnten die SUV_{max} -Werte von insgesamt 107 Lymphknotenmetastasen verwendet werden ($n=107$). Im gesamten Patientenkollektiv lagen insgesamt 107 histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen vor.

3.2.2.1 Lymphknotenmetastasen Referenzlymphknoten

Für die Auswertung wurde zunächst der größte Lymphknoten eines Patienten als Referenzlymphknoten deklariert und zum Vergleich herangezogen. Der Median der SUV_{max} dieser HPV-positiven Lymphknotenmetastasen betrug 9,7 gegenüber 6,7 für HPV-negative Referenzlymphknotenmetastasen ($p=0,039$). Es konnte die Tendenz der höheren metabolischen Aktivität dieser Lymphknotenmetastasen bei HPV-positiven OSCC mit gleichzeitig geringerer Spannweite der SUV_{max} -Werte (2,7-19,9 vs. 2,8-36) im Vergleich zu HPV-negativen OSCC gezeigt werden (s. Tabelle 12).

3.2.2.2 Lymphknotenmetastasen patientenbezogen

Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen lagen bei insgesamt 65 Patienten vor ($n=65$). Für die Auswertung der Lymphknotenmetastasen individuell für jeden einzelnen Patienten wurden alle SUV_{max} -Werte aller Lymphknotenmetastasen eines Patienten addiert und der Mittelwert gebildet, welcher anschließend als SUV_{max} aller Lymphknotenmetastasen eines individuellen Patienten als SUV_{max_LMIP} bezeichnet wurde. Hier zeigten sich signifikant höhere Werte für die Mediane SUV_{max_LMIP} mit 8,7 bei HPV-positiven Patienten mit OSCC im Vergleich zu 6,4 bei HPV-negativen Patienten mit OSCC ($p=0,028$) (s. Abbildung 2 und Tabelle 12).

3.2.2.3 Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen

Für die Auswertung der Differenz der SUV_{max} -Werte der Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen innerhalb eines Patienten konnten Daten von 66 Patienten ausgewertet werden. 48,5% ($n=32$) dieser Patienten waren HPV-positiv, während 51,5% ($n=34$) HPV-negativ waren. Beim Vergleich der SUV_{max} -Werte der Primärtumoren (SUV_{max_P}) und der dazugehörigen SUV_{max} -Werte der Lymphknotenmetastasen eines individuellen Patienten SUV_{max_LMIP} zeigte sich ein geringeres Abweichen der metabolischen Aktivität innerhalb eines Patienten bei HPV-positiven im Vergleich zu HPV-negativen OSCC (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: PET/CT-Parameter Lymphknotenmetastasen

Tabellarisch dargestellt ist der PET/CT-Parameter SUV_{max} der Lymphknotenmetastasen eines Referenzlymphknotens als größter Lymphknoten eines Patienten (n=32) sowie der Lymphknotenmetastasen patientenbezogen (Median aller Lymphknotenmetastasen eines Patienten) (n=65) und die Differenz der PET/CT-Parameter SUV_{max} der Primärtumoren sowie der Lymphknotenmetastasen patientenbezogen für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome (n=66). Die Werte sind als Median (Bereich) angegeben. Zusätzlich ist das Signifikanzniveau als p-Wert angegeben. * Mann-Whitney-U-Test

	HPV +	HPV -	p-Wert *
Lymphknotenmetastasen Referenzlymphknoten			
SUV_{max}	9,7 (2,7-19,9)	6,7 (2,8-36,0)	0,039
Lymphknotenmetastasen patientenbezogen			
SUV_{max_LMIP}	8,7 (2,7-19,9)	6,4 (2,8-36,0)	0,028
Differenz Primärtumoren - Lymphknotenmetastasen			
Differenz SUV_{max_P} SUV_{max_LMIP}	1,9 (-12,4-16,2)	7,4 (-17,0-24,6)	0,001

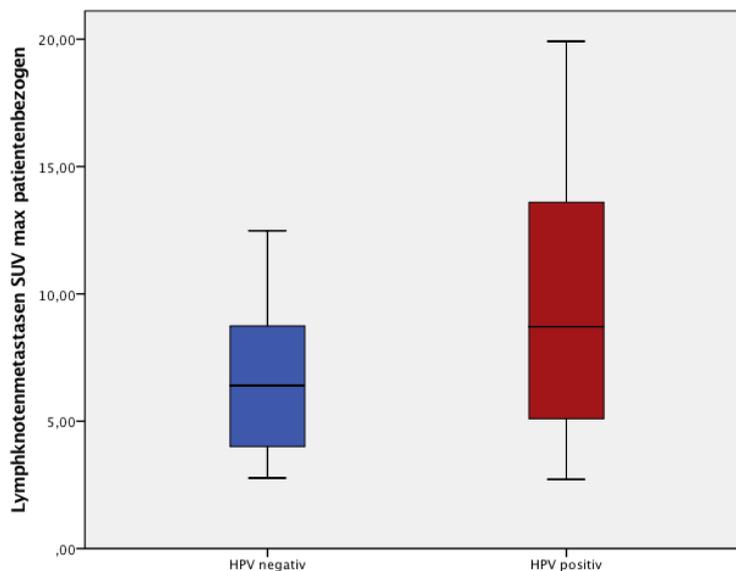


Abbildung 2: Lymphknotenmetastasen patientenbezogen

Dargestellt ist der PET/CT-Parameter SUV_{max} der Lymphknotenmetastasen patientenbezogen (n=65) als Boxplot für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome. Der signifikant höhere Median (8,7 vs. 6,4) der HPV-positiven OSCC (p=0,028) ist ersichtlich.

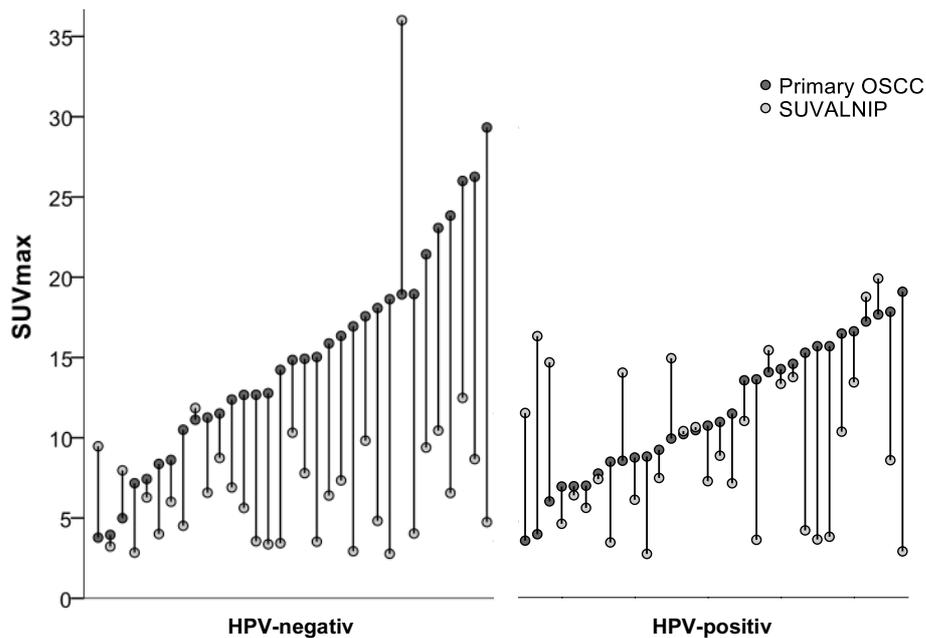


Abbildung 3: Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen I

Dargestellt ist der PET/CT-Parameter SUV_{max} der Primärtumoren (dunkler Punkt) sowie der Lymphknotenmetastasen patientenbezogen (heller Punkt) sowie deren Differenz (schwarze Verbindungslinie der Punkte) für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome (n=66).

Für die Berechnung der Differenz wurde der SUV_{max_LMIP} -Wert der Lymphknotenmetastase vom SUV_{max} -Wert des Primärtumors subtrahiert. Der Median der Differenz betrug bei HPV-positiven OSCC 1,9 und bei HPV-negativen OSCC 7,4. HPV-positive OSCC wiesen somit einen statistisch signifikant ($p=0,001$) geringeren Unterschied des SUV_{max} -Wertes innerhalb eines Individuums auf (s. Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5, Tabelle 12).

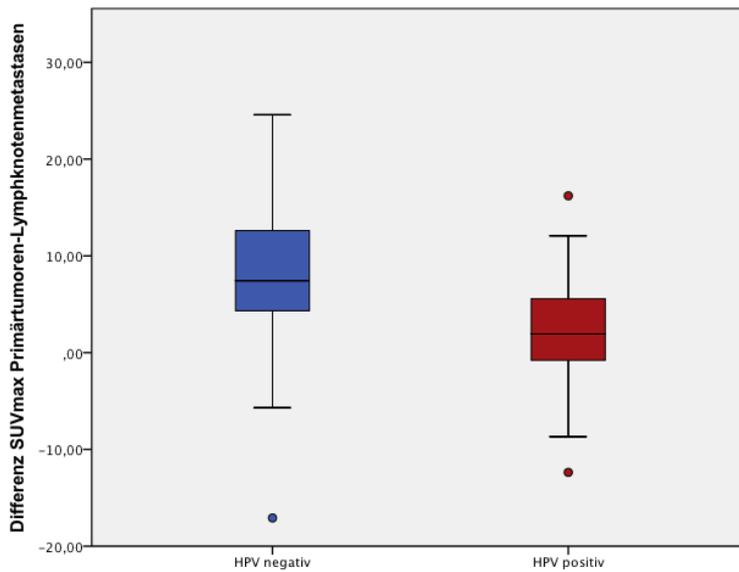


Abbildung 4: Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen II

Dargestellt als Boxplot sind vergleichend für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome (n=66) die Differenzen der SUV_{max} -Werte von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen (aus Tabelle 12). Eine signifikant größere Differenz zwischen Primärtumor und Lymphknotenmetastase zeigt sich bei HPV-negativen OSCC ($p=0,001$).

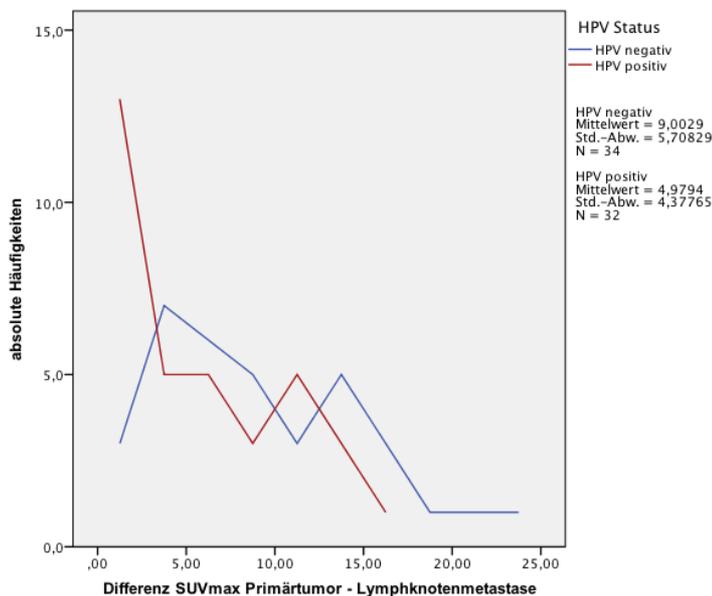


Abbildung 5: Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen III

Dargestellt als absolute Häufigkeiten sind vergleichend für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome (n=66) die absoluten Differenzen der SUV_{max} -Werte von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen. Die Verteilung der absoluten Differenzen ist ersichtlich.

3.2.3 Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-FDG PET/CT vs. Histologie

3.2.3.1 Sensitivität und Spezifität

In die statistische Auswertung des Erkennens von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-FDG PET/CT im Vergleich zur Histologie konnten 65,1% der Patienten (n=56) eingeschlossen werden, da sich diese Patienten einer Neck-Dissection unterzogen und dadurch eine histologische Beurteilung erfolgen konnte. Die histologische Auswertung des entnommenen Materials zeigte in 76,8% (n=43) maligne Lymphknotenmetastasen (N+) und in 23,2% (n=13) keine malignen Lymphknotenmetastasen (N0). Im Folgenden wurde die Differenzierung zwischen N+ und N0 betrachtet. Für die Auswertung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf das Erkennen von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-FDG PET/CT im Vergleich zur Histologie konnten insgesamt diese 56 Fälle verwendet werden. Tabelle 13 zeigt die Anzahl der Fälle der jeweiligen Kategorien. Bei den HPV-positiven Patienten wurden in der ¹⁸F-FDG PET/CT in 24 von 24 Fällen Lymphknotenmetastasen erkannt, was einer Sensitivität von 100,0% entspricht. Bei der HPV-negativen Gruppe wurden in 17 der 19 Fälle die Lymphknotenmetastasen erkannt, was einer Sensitivität von 89,5% entspricht. Insgesamt hat die ¹⁸F-FDG PET/CT eine Sensitivität von 95,3%, denn es wurden 41 der 43 malignen Lymphknotenmetastasierungen richtig erkannt. Die Spezifität für HPV-negative OSCC betrug 100,0%. Eine Aussage über die Spezifität der ¹⁸F-FDG PET/CT konnte für HPV-positive OSCC nicht gemacht werden, da im untersuchten Patientenkollektiv kein Stadium N0 bei HPV-positiven Patienten vorlag (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Sensitivität und Spezifität ¹⁸F-FDG PET/CT Lymphknotenmetastasen

Tabellarisch dargestellt sind die Befunde der Histologie und der ¹⁸F-FDG-PET/CT über den Lymphknotenstatus für HPV-positive und HPV-negative Oropharynxkarzinome (n=56). N0 bezeichnet den negativen Lymphknotenstatus und N+ den positiven Lymphknotenstatus. Die Werte für N0 und N+ sind als absolute Zahlen angegeben, Sensitivität und Spezifität in Prozent.

	Histologie		¹⁸ F-FDG PET/CT			
	N+	N0	N+	N0	Sensitivität	Spezifität
HPV + n=24	24	0	24	0	100,0%	-
HPV – n=32	19	13	17	13	89,5%	100,0%
gesamt n=56	43	13	41	13	95,3%	100,0%

3.2.3.2 Übereinstimmung N-Stadium

Für die Auswertung der Übereinstimmung des N-Stadiums in der ¹⁸F-FDG PET/CT im Vergleich zur Histologie konnten 61,6% der Patienten (n=53) eingeschlossen werden. Eine Übereinstimmung der Ergebnisse bezüglich des exakten N-Stadiums gab es in 43 der 53 Fälle. Für den Grad der Übereinstimmung wurde Cohens Kappa mit 0,735 berechnet. Insgesamt wurde durch die PET/CT bei 13,3% der Patienten (n=2) ein falsch negativer N-Status ermittelt. Ein falsch positiver N-Status wurde bei 0% der Patienten (n=0) ermittelt (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Übereinstimmung N-Stadium ¹⁸F-FDG PET/CT vs. Histologie

Tabellarisch dargestellt sind die Befunde der Histologie und der ¹⁸F-FDG-PET/CT über den exakten Lymphknotenstatus N0 bis N3 (n=53). Übereinstimmung für 43 der 53 N-Stadien. Cohens Kappa: 0,735

	PET/CT	Histologie					
		N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
N0	15	13	1 (6,7%)		1 (6,7%)		
N1	18		12	1	5		
N2a	7			6	1		
N2b	8				8		
N2c	4			1		3	
N3	1						1
Falsch negativ			2 (13,3%)				
Falsch positiv		0 (0,0%)					

Patientenbeispiel in der ^{18}F -FDG PET/CT

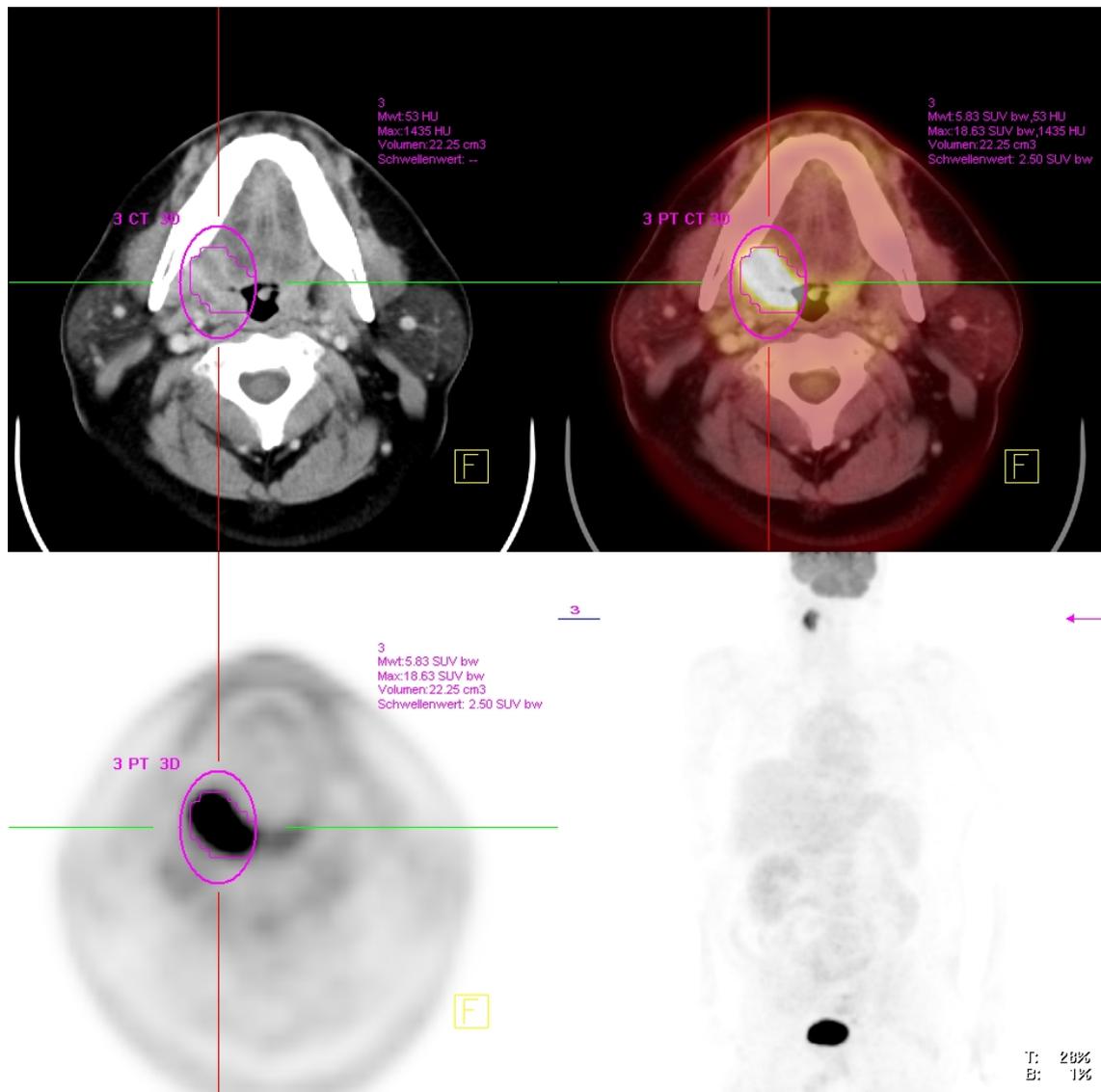


Abbildung 6: ^{18}F -FDG PET/CT Tonsillenkarzinom pT4a, pN1

Dargestellt ist eine PET/CT-Aufnahme eines 45-jährigen Patienten mit HPV-negativem Tonsillenkarzinom, pT4a, pN1. Links oben das CT-Bild, rechts oben die Überlagerung PET und CT, links unten PET im Transversalschnitt, rechts unten: rotierende Ganzkörperübersicht PET (pinkere Pfeil: Höhe des Transversalschnittes). Primärtumor (pink eingekreist): SUV_{max} : 18,63, SUV_{mean} : 5,83, Volumen: 22,25cm³

4 Diskussion

Über die steigende Inzidenz von OSCC weltweit¹⁶, insbesondere aber für Nordamerika^{18,94} und Europa^{10,14,38}, wird vielfach berichtet. Zudem zeichnet sich die steigende Prävalenz onkogener HPV bei OSCC ab.^{100,101} HPV-abhängige Plattenepithelkarzinome des Oropharynx werden sowohl klinisch als auch auf histopathologischer Ebene als eigenständige Tumorentität betrachtet.^{35,67} HPV ist sowohl ein wichtiger Risikofaktor als auch prognostischer Marker bei HNSCC, insbesondere bei OSCC.^{5,26,35,86} Die ¹⁸F-FDG PET/CT spielt eine wichtige Rolle als Methode zur Beurteilung von HNSCC für deren klinisches Management.⁸⁴ Obwohl die ¹⁸F-FDG PET/CT die metabolische Aktivität in Bezug auf den Glukosestoffwechsel darstellt, sind bisher nur wenige ¹⁸F-FDG PET/CT-Studien über OSCC und die etwaigen Unterschiede, Gemeinsamkeiten und Besonderheiten der verschiedenen Tumorentitäten, den HPV-Status betreffend, publiziert.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Glukosemetabolismus HPV-positiver und HPV-negativer OSCC in der ¹⁸F-FDG PET/CT anhand von 86 Patienten untersucht. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde insbesondere auf die etwaigen Unterschiede der HPV-assoziierten und HPV-unabhängigen Tumorentitäten bezüglich metabolischer Parameter des Primärtumors sowie der Lymphknotenmetastasen eingegangen. Ferner wurde die Erkennung von Lymphknotenmetastasen und die intraindividuelle Homogenität untersucht. Auch wenn die Auswahl der Patienten für diese Studie anhand bestimmter Auswahlkriterien (s. Kap. 2.1.1) erfolgte und somit nicht als epidemiologische Referenz der Prävalenz von HPV bei OSCC in Gießen dienen sollte, so deckt sich der positive HPV-Status von 37,2% (n=32) innerhalb des Patientenkollektivs (n=86) in etwa mit den Angaben der Literatur über Europa, in der bei OSCC von einer HPV-Infektionsrate von 28% bis 40% ausgegangen wird.^{63,73} Kritisch zu sehen ist die Vergleichbarkeit der im Folgenden erwähnten Studien, da jeweils unterschiedlichste Verteilungen von HPV-positiven und HPV-negativen OSCC vorliegen. Zu beachten ist außerdem die Tatsache, dass teilweise andere Kopf-Hals-Karzinome als Karzinome des Oropharynx in Studien eingeschlossen wurden.

Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass Oropharynxkarzinome mit HPV-Assoziation eher bei Patienten in jüngerem Lebensalter auftreten.^{22,95,96} Dieser Trend zu jüngeren Patienten bei HPV-positiven Malignomen konnte in der Gießener Kohorte nicht bestätigt werden (s. Tabelle 9).

Bei der Klassifikation der OSCC in unserer Studie nach TNM fällt auf, dass alle HPV-positiven Tumoren bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen aufwiesen (s. Tabelle 10) und dies somit signifikant häufiger ($p=0,001$) als bei der Vergleichsgruppe der HPV-negativen OSCC der Fall ist. Dies entspricht den Beobachtungen anderer ^{18}F -FDG PET/CT-Studien.^{52,91}

Nachfolgend werden die verschiedenen metabolischen Parameter in der ^{18}F -FDG PET/CT bezüglich des Primärtumors aufgeführt und die Ergebnisse dieser Studie mit den bislang publizierten Studien verglichen.

In der vorliegenden Studie des Patientenkollektivs in Gießen ($n=86$) konnten für die metabolischen Marker im Primärtumor des Oropharynx keine statistisch signifikanten Unterschiede für HPV-assoziierte Tumoren im Vergleich zu HPV-unabhängigen Tumoren gefunden werden (s. Tabelle 11). Weder die erhobenen Werte für SUV_{max} oder SUV_{mean} , noch die für MTV oder TLG ergaben signifikante Unterschiede der beiden Tumorgruppen innerhalb des Primärtumors. Allerdings zeigt sich die Tendenz der höheren metabolischen Aktivität für Tumoren des Stadiums T1 und T2 für HPV-positive OSCC. Für das Tumorstadium T3 und T4 zeigt sich jedoch die Tendenz der höheren metabolischen Aktivität für HPV-negative OSCC (s. Tabelle 11).

Garsa et al. untersuchten in ihrer Studie eine Gruppe von 86 Patienten mit OSCC mittels ^{18}F -FDG PET/CT, wobei der HPV-Status, bestimmt durch immunhistochemische Testung durch den Biomarker p16, nur für 50% ($n=43$) der Patienten verfügbar war (58,1% HPV+, $n=25$; 41,9% HPV-, $n=18$). Für die beiden Untergruppen p16-positive und p16-negative OSCC fanden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Primärtumor, die PET/CT-Parameter SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV und TLG betreffend.³¹ Eine Publikation von Kendi et al. stellte für Primärtumoren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen HPV-assoziierten und HPV-unabhängigen Karzinomen ($n=39$; 46,2% HPV+, $n=18$; 53,8% HPV-, $n=21$) fest.⁵² Allerdings ist zu bemerken, dass die HPV-negative Gruppe nicht nur Malignome des Oropharynx, sondern auch Malignome der Mundhöhle beinhaltete und die Ergebnisse somit nur bedingt vergleichbar sind. In einer weiteren Studie von Huang et al., in die 79 Patienten (62% HPV-positiv, $n=49$; 38% HPV-negativ, $n=30$) mit OSCC eingeschlossen wurden, konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen der Primärtumoren für die untersuchten metabolischen Marker SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV und TLG für die Subgruppen von OSCC herausgearbeitet werden.⁴⁶

Auch Tang et al. konnten bei der Untersuchung der Primärtumoren bezüglich MTV gleichfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede der HPV-positiven und HPV-negativen Tumoren ausmachen. Allerdings wurden tendenziell höhere Werte in der Gruppe der p16-negativen Oropharynxkarzinome (Median für MTV: 18cm^3 HPV+ vs. 11cm^3 HPV-; $p=0,25$) beschrieben, wenn auch ohne Erreichen der statistischen Signifikanz.¹⁰⁵

Einige Autoren (Joo et al., Tahari et al., Schouten et al und Ward et al.) zeigten wiederum signifikant höhere metabolische Parameter der Primärtumoren für HPV-negative OSCC im Vergleich zur HPV-positiven Subgruppe in der ^{18}F -FDG PET/CT auf.^{49,91,104,115} Joo et al. konnten in einem Kollektiv von 78 Patienten (36% HPV-positiv high risk, $n=28$; 64% HPV-negativ, $n=50$) für die Mediane von SUV_{max} signifikant höhere Werte für HPV-negative Primärtumoren ($6,7$ HPV+ vs. $10,3$ HPV-; $p=0,001$) feststellen. Des Weiteren wurde gezeigt, dass SUV_{max} -Werte bei OSCC von $7,1$ oder größer mit einer Negativität für HR-HPV assoziiert sind.⁴⁹

Die bislang größte Untersuchung zur Charakteristik von HPV-positiven und HPV-negativen OSCC in der ^{18}F -FDG PET/CT stammt mit einem Kollektiv von 123 amerikanischen Patienten von Tahari et al. Bemerkenswert an dieser Arbeit ist der hohe Anteil an HPV-positiven OSCC der mit $79,7\%$ ($n=98$) angegeben wird.¹⁰⁴ Dieser hohe Anteil spiegelt möglicherweise den hohen und zudem seit Jahren ansteigenden Anteil der HPV-Assoziation bei OSCC in den Vereinigten Staaten wider, welcher in zwei Übersichtsarbeiten (für die Jahre 2000 bis 2013 und von 2005 bis 2015) von Stein et al. mit 65% angegeben wurde.^{100,101} In der Arbeit von Tahari et al. fand sich sowohl für SUV_{max} ($10,4$ HPV+ vs. $12,4$ HPV- ; $p=0,007$) und SUV_{mean} ($5,1$ HPV+ vs. $6,2$ HPV-; $p=0,01$) als auch für MTV und TLG eine statistisch signifikant höhere metabolische Aktivität innerhalb der HPV-negativen Primärtumoren.¹⁰⁴ Auch Schouten et al. konnten unter Berücksichtigung der PET/CT-Parameter SUV_{max} , MTV und TLG signifikant niedrigere Werte der Primärtumoren für HPV-positive OSCC innerhalb eines Kollektivs von 44 Patienten ($61,4\%$ HPV+, $n=27$; $38,6\%$ HPV-, $n=17$) zeigen, wobei zu beachten ist, dass diese Arbeitsgruppe nur OSCC ab Tumorstadium T2 einschloss, was wiederum durch die mögliche Auswirkung des Partialvolumeneffekts (PVE) in der PET begründet wurde.⁹¹ Dieser Effekt ist abhängig von der Aktivität des umliegenden Gewebes und der räumlichen Auflösung des PET-Gerätes, insbesondere aber auch von der Größe sowie Form des Tumors. Je kleiner der Tumor, desto größer fällt die Unterschätzung der Aufnahme des Radioisotopes aus.⁹⁸

Eine Studie von Ward et al. kam gleichfalls zu dem Ergebnis, dass HPV-negative Malignome des Oropharynx mit erhöhter metabolischer Aktivität in der ^{18}F -FDG PET/CT einhergehen. Für diese Studie wurden Daten von 70 Patienten (82,9% HPV+, n=58; 17,1% HPV-, n=12) verwendet werden.¹¹⁵

Für die Beurteilung der Homogenität eines Tumors in der ^{18}F -FDG PET/CT gibt es keine klaren Richtlinien. Daher werden in Studien uneinheitliche Methoden verwendet. Im Rahmen von wenigen Studien wurde bereits mittels ^{18}F -FDG PET/CT die Homogenität bzw. Heterogenität der Primärtumoren des Oropharynx untersucht.

Schouten et al. untersuchten dies mit Hilfe eines quantitativen Index für Heterogenität, welcher als Fläche unter der Kurve von kumulativen Histogrammen des SUV-Ausmaßes bestimmt wurde. Tumoren des Oropharynx von HPV-positive Patienten erwiesen sich demnach homogener als Tumoren der HPV-negativen Patientengruppe.⁹¹ Tahari et al. konnten durch die Ermittlung eines Heterogenitätsindex, welcher durch Division von SUV_{max} durch SUV_{mean} für Primärtumoren erfolgte, ebenso dieser Fragestellung nachgehen. Eine geringfügig größere Heterogenität für HPV-negative Läsionen konnte dabei aufgezeigt werden.¹⁰⁴ Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass HPV-negative Tumoren, die sich als heterogener erwiesen, mehr nekrotische und hypoxische Areale aufweisen, welche wiederum zur verminderten Strahlensensitivität der HPV-negativen Tumoren beitragen könnte.

Über die Homogenität bzw. Heterogenität des Primärtumors allein kann innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs in Gießen keine Aussage getroffen werden, da dies nicht Gegenstand der Studie war.

In der vorliegenden Arbeit wurde insbesondere die intraindividuelle Homogenität untersucht. Zur Bestimmung der intraindividuellen Homogenität wurden der SUV_{max} -Wert des Primärtumors eines Patienten sowie die SUV_{max} -Werte der zervikalen Lymphknotenmetastasen desselben Patienten bestimmt und die Differenz innerhalb eines Individuums zwischen dem SUV_{max} -Wert des Primärtumors und dem Mittelwert der SUV_{max} -Werte aller zervikalen Lymphknotenmetastasen eines Patienten ermittelt. Für diese Auswertung konnten Daten von 66 der 86 Patienten verwendet werden (48,5% HPV+, n=32; 51,5% HPV-, n=34). Innerhalb der HPV-positiven Gruppe lagen die SUV_{max} -Werte des Primärtumors eines Patienten signifikant ($p=0,001$) näher an den SUV_{max} -Werten der dazugehörigen Lymphknotenmetastasen (Median der Differenz 1,9 HPV+ vs. 7,4 HPV-) (s. Tabelle 12, Abbildung 3, Abbildung 4). Dies entspricht einem

höheren intraindividuellen Grad der Homogenität für Patienten mit HPV-positiven OSCC. Diese Ergebnisse verdeutlichen eine höhere Variation des Glukosemetabolismus innerhalb der HPV-negativen OSCC während des Prozesses der Lymphknotenmetastasierung.

Diese Ergebnisse spiegeln die biologischen und morphologischen Unterschiede der beiden differenten Tumorentitäten von OSCC wider. Möglicherweise kann dieses Phänomen der intraindividuellen Homogenität der metabolischen Aktivität bei HPV-positiven OSCC durch die HPV-induzierte Karzinogenese im Vergleich zur Noxen-assoziierten und somit hauptsächlich durch Mutation vorangetriebenen Karzinogenese erklärt werden. Auch wenn die erwähnten Publikationen von Tahari et al.¹⁰⁴ und Schouten et al.⁹¹ die Homogenität auf den Primärtumor beziehen, so stimmen sie in der Annahme der größeren Homogenität in HPV-assoziierten OSCC im Vergleich zu HPV-negativen OSCC mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein.

Im Folgenden werden die in der Literatur bislang beschriebenen ¹⁸F-FDG PET/CT-Parameter, welche die Lymphknotenmetastasen von HPV-positiven und HPV-negativen OSCC betreffen, beschrieben und mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

In einer Arbeit von Garsa et al. wurden die Parameter der Lymphknotenmetastasen erfasst, allerdings wurden diese nur mit denen der Primärtumoren als Gesamtwert aufgeführt. Hierbei zeigten sich jedoch für beide Tumorentitäten der OSCC keine signifikanten Unterschiede.³¹ In der bereits für die Ergebnisse des Primärtumors erwähnten Studie von Kendi et al. wurden die PET/CT-Parameter der Lymphknotenmetastasen für HPV-positive und HPV-negative Karzinome ebenfalls miteinander verglichen. Während in den Primärtumoren in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den Subgruppen zu finden waren, konnten signifikant höhere Parameter (SUV_{max} , SUV_{mean} , TLG und MTV; $p=0,01$) innerhalb der Lymphknotenmetastasen für HPV-positive Karzinome festgestellt werden.⁵² Für die morphologischen und glykolytischen Indizes der regionalen Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-FDG PET/CT zeigten Tahari et al. generell höhere Werte für HPV-positive Oropharynxkarzinome, einige allerdings ohne statistische Signifikanz.¹⁰⁴

In der vorliegenden Studie über das Patientenkollektiv in Gießen konnten für die Auswertung der patientenbezogenen Lymphknotenmetastasen für den metabolischen Marker SUV_{max} statistisch signifikante Unterschiede für HPV-assoziierte Tumoren im Vergleich zu HPV-unabhängigen Tumoren gefunden werden (s. Tabelle 12 und

Abbildung 2). HPV-positive Lymphknotenmetastasen wiesen mit einem Median von 8,7 (Bereich 2,7-19,9) signifikant ($p=0,028$) höhere Werte für SUV_{max} auf als HPV-negative Lymphknotenmetastasen mit einem Median von 6,4 (Bereich 2,8-26,0). Diese Ergebnisse für das Gießener Kollektiv, mit höheren Werten für HPV-assoziierte OSCC, bestätigen die Ergebnisse von Kendi et al. sowie Tahari et al. bezüglich des metabolischen Verhaltens der Lymphknotenmetastasen. Interessanterweise zeigten die kleineren Primärtumoren des Stadiums T1 und T2 in der vorliegenden Studie die Tendenz höherer Werte der Marker für den Glukosemetabolismus innerhalb der HPV-assoziierten OSCC (s. Tabelle 11), gemessen anhand von SUV_{max} , SUV_{mean} und TLG, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Diese Tendenz bei der Betrachtung der kleineren Primärtumoren deckt sich mit den Ergebnissen der Untersuchung der HPV-assoziierten Lymphknotenmetastasen in der vorliegenden Studie. Die intraindividuelle Homogenität innerhalb HPV-positiver Karzinome weist ebenfalls in diese Richtung. Diese Ergebnisse lassen insgesamt eine homogenere Karzinogenese und ein homogeneres Metastasierungsverhalten von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen im Vergleich zur HPV-unabhängigen Oropharynxkarzinomen vermuten. Dies kann als Verdeutlichung der biologischen Unterschiede der beiden Tumorentitäten gewertet werden.

Im Folgenden wird auf die Erkennung von Lymphknotenmetastasen in der ^{18}F -FDG PET/CT eingegangen und die Ergebnisse der Literatur werden mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

In einer Studie von Joo et al. wurden unter Einschluss von 157 Patienten mit HNSCC Sensitivität und Spezifität der präoperativen ^{18}F -FDG PET/CT zur Detektion von unilateralen zervikalen Lymphknotenmetastasen, den ipsilateralen und kontralateralen Hals betreffend, untersucht. Die ^{18}F -FDG PET/CT erzielte bei ipsilateralen Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 83%; bei kontralateralen Lymphknotenmetastasen waren es 80%. Die Spezifität für die ipsilateralen Lymphknotenmetastasen betrug 95% und 96% bei kontralateralen Lymphknotenmetastasen.⁴⁸ Eine ältere Studie von Stoeckli et al. untersuchte die Rolle der ^{18}F -FDG PET/CT bei initial klinischem Lymphknotenstatus N0 sowohl bei Mundhöhlenkarzinomen als auch bei Oropharynxkarzinomen. Die Sensitivität und Spezifität der ^{18}F -FDG PET/CT für die Aufdeckung okkulten Lymphknotenmetastasen betragen in dieser Studie lediglich 25% bzw. 88%.¹⁰² Eine Metaanalyse von Kyzas et al. über 32 Studien mit insgesamt 1.236 Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen untersuchte die Leistung der ^{18}F -FDG PET/CT zur Evaluation der zervikalen

Lymphknotenmetastasen. Insgesamt ließ sich hier eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 86% ermitteln. Bei Patienten mit klinischem N0-Status lag die Sensitivität bei nur 50%, wohingegen die Spezifität in dieser Patientengruppe 87% betrug.⁶⁴ Das Erkennen von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-FDG PET/CT erbrachte für das Gießener Kollektiv der Patienten mit OSCC eine Sensitivität von insgesamt 95,3%. Die Sensitivität für HPV-negative OSCC lag bei 89,5% und bei HPV-positiven OSCC bei 100% (s. Tabelle 13). Im Vergleich zu den oben erwähnten Studien sind dies gute Ergebnisse. Die Spezifität wiederum konnte in Gießen nur für HPV-negative Patienten mit OSCC bestimmt werden; sie lag bei 100% (s. Tabelle 12). Da alle HPV-positiven Patienten mit OSCC bereits bei Erstdiagnose zervikale Lymphknotenmetastasen aufwiesen, konnte die Spezifität für diese Gruppe nicht bestimmt werden. Des Weiteren wurde im Gießener Kollektiv das genaue N-Stadium aus der ¹⁸F-FDG PET/CT mit dem der Histologie verglichen. Für den Grad der Übereinstimmung des exakten N-Stadiums wurde Cohens Kappa mit 0,735 berechnet, was einem hohen Grad der Übereinstimmung entspricht (s. Tabelle 14).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der vorliegenden Arbeit beim Vergleich von HPV-positiven und HPV-negativen Oropharynxkarzinomen anhand von semiquantitativ erhobenen metabolischen Parametern in der ¹⁸F-FDG PET/CT für Primärtumoren insgesamt kein signifikanter Unterschied der beiden Subgruppen festgestellt werden konnte. Allerdings konnte bei den Tumorstadien T1 und T2 eine Tendenz zu höheren Werten der HPV-positiven Gruppe herausgearbeitet werden. Zum metabolischen Verhalten der Primärtumoren bei OSCC sind in der Literatur heterogene Ergebnisse zu finden. Für die vorliegenden Lymphknotenmetastasen konnten in der vorliegenden Gießener Kohorte nodal signifikant höhere Werte für HPV-assoziierte Karzinome festgestellt werden. Zu den in dieser Studie enthaltenen Untersuchungspunkten wie Vergleich der metabolischen Parameter der Lymphknotenmetastasen und Genauigkeit der Erkennung von Lymphknotenmetastasen existiert bislang nur eine geringe Anzahl an Studien, welche zudem oftmals eine geringe Anzahl an Probanden beinhaltet. Des Weiteren stellten sich HPV-positive OSCC in der vorliegenden Arbeit intraindividuell signifikant homogener dar als HPV-negative OSCC. Die intraindividuelle Homogenität wurde bislang nicht in anderen Studien untersucht.

Durch das retrospektive Studiendesign dieser Arbeit ist eine Stichprobenverzerrung nicht auszuschließen. Die Patienten wurden anhand der Auswahlkriterien selektiert; der Anteil der HPV-positiven Patienten ergab sich daraus. Die vorliegende Gießener Kohorte mit 86 Patienten gehört mit zu den patientenstärksten Studien dieser Art, allerdings fallen

die Vergleichsgruppen bei den jeweiligen Fragestellungen relativ klein aus, sodass die Ergebnisse nur eine eingeschränkte Schlussfolgerung zulassen. Zudem war der Zeitraum der Nachbeobachtung zu kurz, um abschließende Aussagen bezüglich des Überlebens sowie des rezidivfreien Überlebens treffen zu können.

Trotz den genannten Einschränkungen bleibt zu beachten, dass diese Studie signifikante Ergebnisse in Bezug auf die metabolischen Marker der Lymphknotenmetastasen bei HPV-positiven und HPV-negativen OSCC zeigt, welche konkordant zu anderen Studienergebnissen sind. Des Weiteren konnte diese Studie erstmals die intraindividuelle Homogenität der HPV-positiven Karzinomen des Oropharynx herausarbeiten und hervorheben.

Die Literaturübersicht zeigt die unzureichende Datenlage über Untersuchungen in der ^{18}F -FDG PET/CT, speziell OSCC und deren verschiedene Entitäten betreffend. Aufgrund der steigenden Inzidenz von HPV-assoziierten OSCC und der aktuell unzureichenden Datenlage sollten Studien dieser Art unbedingt vorangetrieben werden. Zukünftige Studien sollten möglichst große Patientenkohorten enthalten sowie eine hohe Anzahl an Parametern in der ^{18}F -FDG PET/CT erheben, um die Aussagekraft zu steigern.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Humane Papillomaviren (HPV)-positive Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (OSCC) unterscheiden sich von HPV-negativen OSCC in der Tumorbiologie sowie Prognose und stellen somit eine eigene Entität dar. Die ^{18}F -Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie in Verbindung mit der Computertomographie (^{18}F -FDG PET/CT) bildet die metabolische Aktivität in Bezug auf den Glukosestoffwechsel ab. Diese Studie untersuchte die metabolischen Eigenschaften und Besonderheiten von HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen des Oropharynx in der ^{18}F -FDG PET/CT.

Methoden: Sechsendachtzig Patienten mit OSCC erhielten prätherapeutisch eine Untersuchung mittels ^{18}F -FDG PET/CT. Die metabolischen Parameter *standardized uptake value* (SUV), *metabolic tumor volume* (MTV) und *total lesion glycolysis* (TLG) wurden für den Primärtumor erfasst. SUV wurde zudem für Lymphknotenmetastasen erfasst. Der HPV-Status der Patienten wurde immunhistochemisch mittels p16 und dem Nachweis von HPV-DNA festgestellt.

Ergebnisse: Zweiunddreißig Patienten (37,2%) mit OSCC wiesen eine HPV-Assoziation auf. Für die Primärtumoren insgesamt gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen HPV-positiven und HPV-negativen OSCC. Für HPV-positive OSCC mit geringer Tumorgöße (T1-T2) hingegen zeigte sich die Tendenz höherer metabolischer Parameter. Signifikant höhere Mediane der SUV_{max}-Werte zeigten sich für HPV-positive zervikale Lymphknotenmetastasen (8,7 HPV+ vs. 6,4 HPV-; p=0,028). Die intraindividuelle Differenz für SUV_{max} von Primärtumor und Lymphknotenmetastase erwies sich für HPV-positive OSCC als signifikant geringer (1,9 HPV+ vs. 7,4 HPV-; p=0,001). Die Sensitivität für das Erkennen von Lymphknotenmetastasen war höher bei HPV-assoziierten OSCC.

Schlussfolgerungen: HPV-assoziierte OSCC haben möglicherweise durch die virale Onkogenese einen höheren Glukosemetabolismus, welcher sich durch höhere metabolische Aktivität in der ^{18}F -FDG PET/CT für kleinere Tumoren sowie nodal zeigt. Insbesondere zeigen HPV-positive OSCC eine signifikant intraindividuelle Homogenität, was durch eine durch Onkoproteine kontrollierte Karzinogenese im Vergleich zur eher zufällig verlaufenden mutationsassoziierten Karzinogenese bei HPV-negativen OSCC erklärt werden kann.

6 Summary

Background: Human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) represent a distinct entity and differ from HPV-negative OSCC regarding tumor biology and prognosis. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (¹⁸F-FDG PET/CT) shows glycolytic metabolic tissue activity. This study investigated metabolic parameters via ¹⁸F-FDG PET/CT for HPV-positive and HPV-negative OSCC.

Methods: Eighty-six patients with OSCC underwent pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT. PET/CT parameter standardized uptake value (SUV), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were investigated for primary tumors and SUV additionally for lymph node metastasis. HPV-status was determined immunohistochemically by p16 and by HPV-DNA detection.

Results: Thirty-two patients (37,2%) presented with HPV-positive OSCC. Overall there was no significant difference between HPV-positive and HPV-negative OSCC for primary lesion. Smaller primary tumors (T1-T2) showed tendency of higher metabolic parameters in HPV-positive OSCC. Median SUV_{max} was significant higher in HPV-positive cervical lymph node metastasis (8,7 HPV+ vs. 6,4 HPV-; p=0,028). Intraindividual SUV_{max} difference between primary tumor and nodal metastasis (1,9 HPV+ vs. 7,4 HPV-; p=0,001) was significant higher in HPV-positive OSCC. Sensitivity of lymph node detection was higher in HPV-positive OSCC.

Conclusion: HPV-associated OSCC might have an enhanced glucose metabolism due to viral oncogenesis, as shown in higher glucose metabolism for smaller tumors and lymph nodes. Particularly HPV-positive OSCC show a significant intraindividual homogeneity which might be explained by oncoprotein driven carcinogenesis compared to mainly mutation driven carcinogenesis in HPV-negative OSCC.

7 Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-FDG	[¹⁸ F]-2-Fluoro-2-desoxy-D-Glucose
A.	Arteria
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
CHT	Chemotherapie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
ED	Erstdiagnose
ECS	<i>extracapsular spread</i>
ERND	erweiterte radikale Neck-Dissection
Gy	Gray
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HNSCC	Kopf-Hals-Karzinome (engl. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
HPV	Humanes Papillomavirus
HPV-	HPV-negativ; HPV-unabhängig
HPV+	HPV-positiv; HPV-assoziiert
HR-HPV	Humanes Papillomavirus der Hochrisikogruppe
HW	Hinterwand
Kap.	Kapitel
LK	Lymphknoten
LR-HPV	Humanes Papillomavirus der Niedrigrisikogruppe
M.	Musculus
mm	Millimeter
MRND	Modifizierte radikale Neck-Dissection
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
MTV	<i>metabolic tumour volume</i>
N	Anzahl
N.	Nervus
OP	Operation
OSCC	Oropharynxkarzinom (engl. <i>oropharyngeal squamous cell carcinoma</i>)

p	Signifikanzniveau
PCR	Polymerase Kettenreaktion (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
pRB	phosphoryliertes Retinoblastomprotein
PVE	Partialvolumeneffekt (engl. <i>partial-volume effect</i>)
Rb	Retinoblastomprotein
RCT	simultane Radiochemotherapie
RND	Radikale Neck-Dissection
ROI	<i>region of interest</i>
RT	Radiatio
SD	Standardabweichung
SND	selektive Neck-Dissection
STD	sexuell übertragbare Krankheit (engl. <i>sexually transmitted disease</i>)
STIKO	Ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut
SUV	<i>standardized uptake value</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
SW	Seitenwand
TLG	<i>total lesion glycolysis</i>
VJI	Vena jugularis interna
vs.	versus
VW	Vorderwand
z.B.	zum Beispiel

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Annihilation in der PET/CT	18
Abbildung 2: Lymphknotenmetastasen patientenbezogen.....	37
Abbildung 3: Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen I	38
Abbildung 4: Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen II	39
Abbildung 5: Intraindividuelle Differenz von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen III	39
Abbildung 6: ¹⁸ F-FDG PET/CT Tonsillenkarzinom pT4a, pN1	42

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Karzinome des Oropharynx.....	6
Tabelle 2: TNM-Klassifikation für p16 positive und p16 negative Karzinome des Oropharynx.....	7
Tabelle 3: Stadiengruppierung für Karzinome des Oropharynx	8
Tabelle 4: Stadiengruppierung für HPV-positive Karzinome des Oropharynx	9
Tabelle 5: Klassifikation der Lymphknotenlevel nach Robbins	10
Tabelle 6: Die wichtigsten PET-Radionuklide	20
Tabelle 7: Literatur PET/CT OSCC HPV+/HPV-	23
Tabelle 8: Literatur PET/CT Erkennung von Lymphknotenmetastasen	25
Tabelle 9: Verteilung von Geschlecht und Alter	32
Tabelle 10: TNM-Status	33
Tabelle 11: PET/CT-Parameter Primärtumoren	35
Tabelle 12: PET/CT-Parameter Lymphknotenmetastasen.....	37
Tabelle 13: Sensitivität und Spezifität ¹⁸ F-FDG PET/CT Lymphknotenmetastasen.....	41
Tabelle 14: Übereinstimmung N-Stadium ¹⁸ F-FDG PET/CT vs. Histologie.....	41

9 Literaturverzeichnis

1. Abd El-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF, Liao C-T, Yen T-C. Total lesion glycolysis: A possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2013;49(3):261-268. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.09.005.
2. Albers AE, Hoffmann TK, Klusmann JP, Kaufmann AM. Prophylaktische und therapeutische Vakzinen gegen humane Papillomviren. *HNO.* 2010;58(8):778-790. doi:10.1007/s00106-010-2118-6.
3. Altmeyer P, Paech V, Bacharach-Buhles M, eds. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin.* 2., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2011.
4. Anderson CD. The Positive Electron. *Phys Rev.* 1933;43(6):491-494. doi:10.1103/PhysRev.43.491.
5. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35. doi:10.1056/NEJMoa0912217.
6. Aumüller G. *Anatomie.* 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014.
7. Bauser M, Lehmann L. Positronen-Emissions-Tomographie: Biochemie im Bild. *Chem Unserer Zeit.* 2012;46(2):80-99. doi:10.1002/ciuz.201200564.
8. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70-79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
9. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. for Clinical Oncology. *J Nucl Med.* 2000;41:1369–1379.
10. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: Focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer.* 2011;129(3):733-741. doi:10.1002/ijc.25699.
11. Bockisch A, Kühl H, Freudenberg L, Antoch G, Müller S, Forsting M. PET/CT Evolution oder Revolution in der onkologischen Diagnostik. *Dtsch Arztebl.* 2006;103:A249–A254.
12. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):328-354. doi:10.1007/s00259-014-2961-x.
13. Bose P, Brockton NT, Dort JC. Head and neck cancer: from anatomy to biology: Biology of head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2013;133(9):2013-2023. doi:10.1002/ijc.28112.
14. Braakhuis BJM, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncol.* 2014;50(7):670-675. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.03.008.

15. Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn A, von Schulthess G. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(7):922-927. doi:10.1007/s00259-002-0796-3.
16. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide Trends in Incidence Rates for Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550-4559. doi:10.1200/JCO.2013.50.3870.
17. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence Trends for Human Papillomavirus-Related and -Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):612-619. doi:10.1200/JCO.2007.14.1713.
18. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-4301. doi:10.1200/JCO.2011.36.4596.
19. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update: Oral & Oropharyngeal Cancer Update. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(5):401-421. doi:10.3322/caac.21293.
20. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005;6(4):204. doi:10.1016/S1470-2045(05)70086-3.
21. Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks WL. Oropharyngeal cancer: current understanding and management: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(2):88-94. doi:10.1097/MOO.0b013e32832984c0.
22. Cruz IB, Snijders PJ, Steenbergen RD, et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996;32B(1):55-62.
23. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2006;47(5):885–895.
24. D’Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral Sexual Behaviors Associated with Prevalent Oral Human Papillomavirus Infection. *J Infect Dis*. 2009;199(9):1263-1269. doi:10.1086/597755.
25. D’Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case–control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944–1956.
26. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):261-269. doi:10.1093/jnci/djn011.
27. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516.
28. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210.

29. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1890–1900.
30. Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res*. 1990;50(20):6502–6507.
31. Garsa AA, Chang AJ, DeWees T, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET metabolic parameters in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Radiat Oncol*. 2013;2(1):27-34. doi:10.1007/s13566-012-0065-4.
32. Gillings N. Radiotracers for positron emission tomography imaging. *Magn Reson Mater Phys Biol Med*. 2013;26(1):149-158. doi:10.1007/s10334-012-0356-1.
33. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235-3242. doi:10.1200/JCO.2015.61.6995.
34. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16-Positive and Human Papillomavirus Type 16-Negative Head and Neck Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-420. doi:10.1093/jnci/djn025.
35. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):709–720.
36. Gooi Z, Chan JYK, Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer: Epidemiology of HPV-Related OSCC. *The Laryngoscope*. 2016;126(4):894-900. doi:10.1002/lary.25767.
37. Gross G, Becker N, Brockmeyer NH, et al. *S3-Leitlinie Zur Impfprävention HPV-Assoziierter Neoplasien*; 2013. http://www.hpv-impfleitlinie.de/doc/2013_langfassung_082-002I_Impfpraevention_HPv_assoziierter_Neoplasien_2013-12.pdf. Accessed June 11, 2016.
38. Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2007;127(9):988-992. doi:10.1080/00016480601110170.
39. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol Drinking in Never Users of Tobacco, Cigarette Smoking in Never Drinkers, and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777-789. doi:10.1093/jnci/djk179.
40. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-350. doi:10.1038/nrc798.
41. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-265. doi:10.1016/j.virol.2008.11.046.
42. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):166-181. doi:10.1093/ije/dyp350.

43. Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Löffler G, Petrides PE, eds. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.
44. Hentschel M, Paul D, Moser E, Brink I. Möglichkeiten und Grenzen der modernen Schnittbildverfahren (CT, MRT, PET) in der molekularen Bildgebung. *Nukl*. 2007;30(1):31-41. doi:10.1055/s-2006-955216.
45. Hevesy G. The absorption and translocation of lead by plants: A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the change of substance in plants. *Biochem J*. 1923;17(4-5):439.
46. Huang Y-T, Ravi Kumar AS, Bhuta S. 18F-FDG PET/CT as a semiquantitative imaging marker in HPV-p16-positive oropharyngeal squamous cell cancers: *Nucl Med Commun*. 2015;36(1):16-20. doi:10.1097/MNM.000000000000208.
47. Ido T, Wan C-N, Casella V, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Compd Radiopharm*. 1978;14(2):175-183. doi:10.1002/jlcr.2580140204.
48. Joo Y-H, Yoo I-R, Cho K-J, et al. The value of preoperative 18F-FDG PET/CT for the assessing contralateral neck in head and neck cancer patients with unilateral node metastasis (N1-3). *Clin Otolaryngol*. 2014;39(6):338–344.
49. Joo Y-H, Yoo I-R, Cho K-J, Park J-O, Nam I-C, Kim M-S. Preoperative 18F-FDG PET/CT and high-risk HPV in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2014;36(3):323-327. doi:10.1002/hed.23296.
50. Kayser FH, ed. *Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie: 90 Tabellen; [Immunologie, Hygiene, Infektiologie, Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie]*. 12., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
51. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res*. 2005;11(8):2785–2808.
52. Kendi ATK, Magliocca K, Corey A, et al. Do 18F-FDG PET/CT parameters in oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinomas indicate HPV status? *Clin Nucl Med*. 2015;40(3):e196–e200.
53. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2010;31(6):496-505. doi:10.1053/j.sult.2010.10.001.
54. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*. 2003;33(3):166-179. doi:10.1053/snuc.2003.127307.
55. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys*. 1998;25(10):2046. doi:10.1118/1.598392.
56. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*. 2001;92(2):276-284. doi:10.1002/ijc.1174.

57. Klussmann JP, Dinh S, Guntinas-Lichius O, et al. HPV-assoziierte Tonsillenkarcinome. *HNO*. 2004;52(3):208-218. doi:10.1007/s00106-004-1069-1.
58. Klussmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ, et al. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol*. 2003;162(3):747-753. doi:10.1016/S0002-9440(10)63871-0.
59. Klussmann JP, Mooren JJ, Lehnen M, et al. Genetic Signatures of HPV-related and Unrelated Oropharyngeal Carcinoma and Their Prognostic Implications. *Clin Cancer Res*. 2009;15(5):1779-1786. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1463.
60. Klussmann JP, Preuss SF, Speel EJ. Humane Papillomviren und Oropharynxkarzinome: Molekulare Interaktion und klinische Auswirkung. *HNO*. 2009;57(2):113-122. doi:10.1007/s00106-008-1867-y.
61. Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer*. 2001;92(11):2875–2884.
62. Kösling S, Bootz F, eds. *Bildgebung HNO-Heilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-45133-1>. Accessed September 11, 2016.
63. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467–475.
64. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):712-720. doi:10.1093/jnci/djn125.
65. Lam JO, Lim W-Y, Chow K-Y, D'Souza G. Incidence, Trends and Ethnic Differences of Oropharyngeal, Anal and Cervical Cancers: Singapore, 1968-2012. Chang JS, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0146185. doi:10.1371/journal.pone.0146185.
66. Le Tourneau C, Velten M, Jung G-M, Bronner G, Flesch H, Borel C. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: Analysis of a series of 621 cases. *Head Neck*. 2005;27(9):801-808. doi:10.1002/hed.20254.
67. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9-22. doi:10.1038/nrc2982.
68. Lenarz T, Boenninghaus H-G. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: mit 6 Tabellen*. 14., überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2012.
69. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, eds. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8., völlig neu bearb. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2007.
70. Löning T, Ikenberg H, Becker J, Gissmann L, Hoepfer I, zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol*. 1985;84(5):417-420.
71. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781–789.

72. Masterson L, Moualed D, Masood A, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010271.pub2>. Accessed September 27, 2016.
73. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Eisele DW, ed. *Head Neck*. 2013;35(5):747-755. doi:10.1002/hed.22015.
74. Mehanna H, Franklin N, Compton N, et al. Geographic variation in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer: Data from 4 multinational randomized trials: Geographic variation in HPV-related oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2016;38(S1):E1863-E1869. doi:10.1002/hed.24336.
75. Mirghani H, Amen F, Blanchard P, et al. Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: Ongoing trials, critical issues and perspectives: Treatment De-Escalation in HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Cancer*. 2015;136(7):1494-1503. doi:10.1002/ijc.28847.
76. Modrow S, ed. *Molekulare Virologie*. 3. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl; 2010.
77. Mohnike W, Hör G, Schelbert H, eds. *PET/CT-Atlas: interdisziplinäre onkologische, neurologische und kardiologische PET/CT-Diagnostik; mit 32 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2011.
78. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-527. doi:10.1056/NEJMoa021641.
79. Nicoletti R, Oberladstätter M, König F. *Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: eine Einführung*. 2., erw. Aufl. Wien: Facultas; 2006.
80. Omami G, Tamimi D, Branstetter BF. Basic principles and applications of 18F-FDG-PET/CT in oral and maxillofacial imaging: A pictorial essay. *Imaging Sci Dent*. 2014;44(4):325. doi:10.5624/isd.2014.44.4.325.
81. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030-3044. doi:10.1002/ijc.21731.
82. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24:S11-S25. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.111.
83. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2008;17(4):340-344. doi:10.1097/CEJ.0b013e3282f75e91.
84. Quon A, Fischbein NJ, McDougall IR, et al. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007;48 Suppl 1:58S-67S.

85. Radeleff B, Schneider B, Stegen P, et al. Röntgendiagnostik. In: *Radiologie*. Elsevier; 2006:95-286. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437444159500082>. Accessed October 8, 2016.
86. Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1813-1820. doi:10.1002/ijc.22851.
87. Reiser M, Bartenstein P, eds. *Radiologie: 110 Tabellen*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011.
88. Reiß M, ed. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: differenzierte Diagnostik und Therapie ; mit 142 Tabellen*. Heidelberg: Springer Medizin; 2009.
89. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2002;128(7):751–758.
90. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausgabe 2015. 2015. doi:10.17886/rkipubl-2015-004.
91. Schouten CS, Hakim S, Boellaard R, et al. Interaction of quantitative 18F-FDG-PET-CT imaging parameters and human papillomavirus status in oropharyngeal squamous cell carcinoma: 18F-FDG-PET-CT and HPV Status in Oropharyngeal SCC. *Head Neck*. 2016;38(4):529-535. doi:10.1002/hed.23920.
92. Schumacher AL, Ledderose GJ, Paquet K-J. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Leitlinienbasierend, evidenzgesicherte Fakten*. 1. Aufl. Marburg: KVM, der Med.-Verl; 2010.
93. Sharma SJ, Wittekindt C, Knuth J, et al. Intraindividual homogeneity of 18 F-FDG PET/CT parameters in HPV-positive OPSCC. *Oral Oncol*. 2017;73:166-171. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.08.019.
94. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: Increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*. 2005;103(9):1843-1849. doi:10.1002/cncr.20998.
95. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 2004;108(5):766-772. doi:10.1002/ijc.11633.
96. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Human Papillomavirus in Oral Exfoliated Cells and Risk of Head and Neck Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2004;96(6):449-455. doi:10.1093/jnci/djh074.
97. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1980;21(7):670-675.
98. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med*. 2007;48(6):932-945. doi:10.2967/jnumed.106.035774.

99. de Souza DLB, de Camargo Cancela M, Pérez MMB, Curado M-P. Trends in the incidence of oral cavity and oropharyngeal cancers in Spain. *Head Neck*. 2012;34(5):649-654. doi:10.1002/hed.21793.
100. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Systematic Review. *Cancer J*. 2015;21(3):138-146. doi:10.1097/PPO.000000000000115.
101. Stein AP, Saha S, Yu M, Kimple RJ, Lambert PF. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in the United States Across Time. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(4):462-469. doi:10.1021/tx500034c.
102. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2002;24(4):345-349. doi:10.1002/hed.10057.
103. Taghipour M, Sheikhabaei S, Marashdeh W, Solnes L, Kiess A, Subramaniam RM. Use of 18F-Fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Patient Management and Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Review. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2016;142(1):79. doi:10.1001/jamaoto.2015.2607.
104. Tahari AK, Alluri KC, Quon H, Koch W, Wahl RL, Subramaniam RM. FDG PET/CT Imaging of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. 2013.
105. Tang C, Murphy JD, Khong B, et al. Validation that Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2012;83(5):1514-1520. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.023.
106. Theissing J, Rettinger G, Werner JA, Theissing G, Hoppe F, Rudack C, eds. *HNO-Operationslehre: mit allen wichtigen Eingriffen*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2006.
107. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004;45(9):1431-1434.
108. Townsend DW. Combined Positron Emission Tomography–Computed Tomography: The Historical Perspective. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2008;29(4):232-235. doi:10.1053/j.sult.2008.05.006.
109. Townsend DW. Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Semin Nucl Med*. 2008;38(3):152-166. doi:10.1053/j.semnuclmed.2008.01.003.
110. de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol*. 1989;63(11):4898-4903.
111. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27. doi:10.1016/j.virol.2004.03.033.
112. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(12):djv344. doi:10.1093/jnci/djv344.
113. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1993;328(3):184-194. doi:10.1056/NEJM199301213280306.

114. Wang Z, Xia R-H, Ye D-X, Li J. Human Papillomavirus 16 Infection and TP53 Mutation: Two Distinct Pathogeneses for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in an Eastern Chinese Population. Liu X, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0164491. doi:10.1371/journal.pone.0164491.
115. Ward MC, Shah A, Koyfman SA, et al. The prognostic value of pretreatment FDG-PET parameters in HPV-associated oropharynx cancer. *J Radiat Oncol*. 2016;5(2):161-167. doi:10.1007/s13566-015-0238-z.
116. Wittekind C, International Union against Cancer, eds. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Aufl., 4., korr. Nachdr. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012.
117. Wittekind C, Union for International Cancer Control, eds. *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
118. Wittekindt C, Wagner S, Mayer C, Klußmann J. Grundlagen der Tumorentstehung und die Bedeutung Humaner Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngo-Rhino-Otol*. 2012;91(S 01):S1-S26. doi:10.1055/s-0031-1297241.
119. Wittekindt C, Wagner S, Sharma S, et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otol*. 2018;97(S 01):S48-S113. doi:10.1055/s-0043-121596.
120. Workman RB, Coleman RE, eds. *PET/CT: Essentials for Clinical Practice*. New York, NY: Springer; 2006.

10 Publikationsverzeichnis

Sharma SJ, Wittekindt C, Knuth J, et al. Intraindividual homogeneity of 18 F-FDG PET/CT parameters in HPV-positive OPSCC. *Oral Oncol.* 2017;73:166-171. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.08.019.⁹³

11 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Für die Überlassung des Themas sowie die geduldige Unterstützung meiner Promotionsarbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Klussmann sowie Herrn Prof. Dr. Wittekindt. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Sharma für die Betreuung. Für die intensive und engagierte Unterstützung möchte ich Frau Dr. Steiner danken. Zudem danke ich Herrn Dr. Wagner und dem gesamten Team des HNO-Labors für die Unterstützung sowie die zahlreichen Ideen und Diskussionen. Für die Unterstützung der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Pons-Kühnemann. Für die stetige Motivation danke ich meinem derzeitigen Chef Herrn Prof. Dr. Issing. Für die Korrektur danke ich Johannes Blinne und Dr. Torsten Köhler. Meiner Schwester und meinen Freunden möchte ich für ihre Geduld und fortwährende Motivation danken. Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meines Studiums und dieser Arbeit.