

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Asphärizität der Tumoranreicherung von F-18-Fluordesoxyglukose
als neuer Prognoseparameter der Positronenemissionstomographie
bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Wedel

aus Greifswald

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
1. ABSTRACT	4
1.1. Abstract auf Englisch	5
2. EINLEITUNG	7
2.1. Motivation	7
2.2. Die Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches	8
2.2.1. Definition	8
2.2.2. Epidemiologie	10
2.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren	11
2.2.4. Therapie und Prognose	13
2.3. Die ¹⁸ F-FDG-PET in der Diagnose der Kopf-Hals-Karzinome	16
2.4. Die PET als Vorhersageinstrument für das Patienten-Outcome?	16
2.5. Die verschiedenen Wege zur Messung der Heterogenität eines Tumors	19
2.6. Fragestellung	20
3. METHODEN	21
3.1. Studienpopulation	21
3.1.1. Patienten	21
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.2. Bildgebung	22
3.2.1. PET-Aufnahmen im Rahmen des prätherapeutischen Stagings	22
3.2.2. Bildgebung im Rahmen der posttherapeutischen Verlaufskontrolle	23
3.3. Analyse der Bilddaten	24
3.3.1. Bereitstellung der PET-Bilddaten	24
3.3.2. Auswertung der PET-Bilddaten mit Hilfe der Software Rover	24
3.3.3. Ermittlung der räumlichen Heterogenität	27
3.4. Auswertung weiterer personenbezogener Daten	28
3.5. Datenzusammenfassung, -speicherung, -verarbeitung und -löschung	28
3.6. Statistische Analyse	29
3.6.1. Auswertung der erfolgten Therapien	30
4. ERGEBNISSE	31
4.1. Deskription der Stichprobe	31
4.2. Alter und Geschlecht	31
4.3. Klassifikation der Karzinome	32
4.4. Primärmanifestation und Rezidiv	35
4.5. Erfolgte Therapien	39
4.6. Outcome der Patienten	39
4.6.1. Progressionsfreies Überleben	40
4.6.2. Gesamtüberleben	41
4.7. SUVmax	43
4.8. MTV	46
4.9. Asphärizität	50
4.10. Prädiktiver Wert der Kombination von MTV und ASP	53
4.10.1. Unterscheidung zwischen Primärmanifestation und Rezidiv	56
5. DISKUSSION	57

5.1. Diskussion des Studiendesigns und der Methodik	58
5.2. Diskussion der Patientenkohorte	61
5.3. Diskussion der Ergebnisse.....	66
5.3.1. Limitationen der Studie und der Ergebnisse.....	70
5.3.2. Zusammenfassung und Ausblick.....	71
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	73
7. LITERATURVERZEICHNIS	75
8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	81
9. LEBENSLAUF	82
10. PUBLIKATIONSLISTE	84
11. DANKSAGUNG	85

1. Abstract

Einleitung: Kopf-Hals-Karzinome sind die fünfthäufigste Krebsart in Deutschland. Sie werden aufgrund unspezifischer Symptome bei dem überwiegenden Teil der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Kommt es zu einem Rezidiv, schränkt dies die Restlebenserwartung stark ein. Einen potentiellen Beitrag zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit hoher Rezidivgefahr kann die Positronenemissionstomographie (PET) bieten. Bereits in früheren Studien wurde versucht, mittels ^{18}F -FDG-PET Messwerte zu gewinnen, die es ermöglichen das Outcome der Patienten zu prognostizieren. Dabei wurden besonders der Uptake des Tracers in Form des standardized uptake value (SUV) und sein Spitzenwert (SUVmax) sowie das metabolische Tumervolumen (MTV) untersucht. Die Heterogenität eines Karzinoms als neuer Parameter wurde schon bei anderen Krebsarten erfolgreich zur Vorhersage des Patienten-Outcomes benutzt. Ziel dieser Studie ist es, den neuen und einfach zu bestimmenden Parameter Asphärizität (ASP) als Wert der räumlichen Heterogenität auf seine prädiktiven Fähigkeiten für das Outcome zu überprüfen und mit SUVmax und MTV zu vergleichen.

Methodik: Es wurden retrospektiv 57 prätherapeutische PET-Aufnahmen von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen bezüglich des FDG-Uptakes des Primärtumors bzw. des Rezidives quantitativ mit Hilfe der Software Rover 3D ausgewertet. In die univariate Analyse gingen ein: Geschlecht, Manifestation (Primärmanifestation vs. Rezidiv), Stadium nach UICC, Lokalisation des Primärtumors, Lymphknotenstatus, Vorhandensein von Fernmetastasen, SUVmax, MTV und ASP. Stellte sich ein Wert in der Cox-Regression zur Berechnung der Hazardrate als statistisch signifikant heraus, so wurde dieser anhand von Kaplan-Meier-(KM)-Kurven auf seine prädiktiven Fähigkeiten für das Gesamtüberleben (OAS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) untersucht. Als Trennwert eines Parameters diente jeweils der Median. Schließlich wurde eine multivariate Analyse zur Identifizierung signifikanter unabhängiger Parameter durchgeführt. Die KM-Kurven wurden mit Log-rank-Tests verglichen. ROC-Kurven der Werte SUVmax, MTV und ASP wurden zum Vergleich der Sensitivität und Spezifität für Endpunktereignisse von OAS und PFS erstellt.

Ergebnisse: Die univariate Regression zeigte, dass das Vorliegen eines Rezidives, ein großes MTV ($> 17,2$ ml) und eine hohe ASP ($> 20,1$) signifikante Risikofaktoren für ein schlechtes

Outcome darstellen, nicht jedoch SUVmax. Die KM-Kurvenanalyse konnte für ASP und MTV einen prädiktiven Wert für OAS und PFS nachweisen. Der prognostische Wert von ASP steigt bei großem MTV gegenüber einem kleinen MTV. Die Kombination aus ASP und MTV jeweils über dem Median stellt einen hochsignifikanten unabhängigen Risikofaktor dar und ist stark prognostisch relevant für das Outcome, jedoch nur bei Patienten mit Primärmanifestation. Das Vorliegen eines Rezidives ist ein unabhängiger signifikanter Risikofaktor für ein schlechtes Outcome, unabhängig von ASP, MTV oder SUVmax.

Schlussfolgerung: Die Asphärizität ermöglicht bei Erstmanifestation von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes – besonders in der Kombination mit einem großen metabolischen Tumolvolumen – eine gute Vorhersage für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Der Kombinationsparameter aus hoher ASP und großem MTV ist ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für ein verkürztes PFS und OAS. SUVmax hat dagegen keine prognostische Relevanz in dem untersuchten Kollektiv.

1.1. Abstract auf Englisch

Objectives: Head-and-neck cancer is the fifth most common cancer type in Germany. Due to mostly unspecific symptoms the tumor is associated with a delayed diagnosis in most patients. In case of a recurrence, the life expectancy is highly limited. Positron emission tomography with the glucose analog F-18-fluorodeoxyglucose could be used to identify patients with a high risk of recurrence and adverse outcome. In recent studies the prognostic significance of standard PET parameters such as standardized uptake value (SUV), maximum SUV (SUVmax) and the metabolic tumor volume (MTV) has been explored. The measurement of heterogeneity is a fairly new concept, but showed promising results in earlier studies in other types of cancer. The aim of this study was to evaluate the new and easy-to-measure parameter asphericity (ASP), a measure of spatial heterogeneity, and its prognostic value concerning the outcome of patients with head-and-neck cancer in comparison to the standard PET parameters SUVmax and MTV.

Methods: Pretherapeutic FDG PET/CT images of 57 patients with head-and-neck cancer were retrospectively evaluated. The FDG images of either the primary or recurrent tumor were segmented and quantitatively analyzed using the ROVER 3D software. The following variables were included in an univariate statistical analysis: manifestation (first manifestation of the tumor

versus recurrence), tumor stage (UICC), presence of lymph node metastases, presence of distant metastases, localization of the primary tumor, gender, MTV, SUVmax and ASP. Each variable was tested by univariate Cox proportional-hazards regression in order to identify all the variables with a statistically significant prognostic value. These variables were further analyzed by Kaplan-Meier-analysis with respect to both overall- (OAS) and progression free survival (PFS). OAS and PFS curves were separated by the median of the respective parameter and then compared by log-rank test. Finally, multivariate Cox regression was performed for the relevant variables to identify independent risk factors. Additionally, ROC curves of SUVmax, MTV, and ASP were used for direct comparison of sensitivity and specificity for prediction of death and recurrence.

Results: Univariate Cox regression showed that a high risk, i.e. short survival, was significantly associated with tumor recurrence (versus first manifestation), large MTV (> 17.2 ml) and high ASP (> 20.1). Kaplan-Meier-analysis revealed a statistically significant relevance with respect for OAS and PFS for both MTV and ASP, and showed that ASP provided incremental prognostic value in addition to MTV particularly in tumors with a large MTV. The incremental prognostic value of ASP was lower in small tumors. Thus, the combination of high MTV with high ASP was associated with a particularly high risk for poor outcome, and the combined parameter proved as an independent prognostic factor by multivariate analysis. However, this combined parameter had a very high prognostic value only in patients with first tumor presentation. Tumor recurrence per se was associated with a poor prognosis independent of the different PET parameters.

Conclusion: Tumor asphericity of the pretherapeutic FDG tumor uptake, especially in tumors with a high metabolic tumor volume, provides significant prognostic information with respect to PFS and OAS in patients with primary head-and-neck cancer. In combination with the metabolic tumor volume, asphericity appears to be the strongest independent predictor of tumor progression and shorter overall and progression free survival by multivariate analysis. SUV on the other hand did not show any prognostic relevance in our patient subset.

2. Einleitung

2.1. Motivation

Die Untersuchung solider Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches mit Hilfe der Bildgebung per Positronenemissionstomographie (PET) hat einen festen Stellenwert in der Diagnose und Verlaufskontrolle dieser Erkrankung. Dabei dient die PET nicht nur als Instrument im prätherapeutischen Staging und bei der Identifizierung von Respondern und Non-Respondern während und nach der Therapie. Sie bietet im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zusätzlich die Möglichkeit, die biologischen Charakteristika eines Tumors zu identifizieren; zum Beispiel unter Zuhilfenahme von ^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG) als radioaktivem Tracer im ^{18}F -FDG-PET.¹ Als Substrat im Glukosestoffwechsel reichert sich der Tracer FDG dort an, wo ein hoher Glukoseumsatz im Gewebe stattfindet – sowohl bei physiologischen als auch bei pathologischen Prozessen. Der Tracer folgt dabei dem Warburg-Prinzip.² Die Metabolisierung von ^{18}F -FDG kann jedoch nur bis zur Phosphorylierung zu FDG-6-Phosphat erfolgen. Der sich dadurch anreichernde instabile radioaktive Tracer sendet Positronen als Zerfallsstrahlung aus. Kommt ein Positron in Kontakt mit einem Elektron, löschen sich beide aus und es werden zwei um genau 180° versetzte Photonen als Annihilationsstrahlung abgestrahlt. Auf Basis dieses Photonenpaares kann für jedes Annihilationsereignis der Ort der Anreicherung des Tracers berechnet werden. Eine genaue anatomische Zuordnung ist in Kombination mit einem CT als PET/CT möglich.

Bereits seit einigen Jahren wird versucht, die für einen spezifischen Tumor charakteristischen Parameter aus einer PET-Untersuchung als Prädiktor für das Outcome der betroffenen Patienten zu etablieren.³⁻⁵ Ziel dieser Verfahren ist es, Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein schlechtes Ansprechen auf die etablierten Therapien und einem raschen Krankheitsprogress mit hoher Sensitivität und Spezifität zu identifizieren. Diese Identifikation sollte möglichst vor Beginn der Therapie stattfinden. Eine prätherapeutische Identifizierung dieser Patienten könnte zu einer Anpassung oder Individualisierung der aktuell nach dem TNM-Schema standardisierten Therapieschemata führen und dem behandelnden Onkologen eine Basis für eine individuelle klinische Therapieentscheidung liefern, so dass rechtzeitig eine aggressivere Therapie zu

Gunsten des Patienten geplant bzw. von ihr Abstand genommen werden kann, sofern die prätherapeutische PET-Aufnahme entsprechende Hinweise liefert.

Eine Verbesserung des Therapie-Outcomes für Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches ist notwendig. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr steigt in Deutschland aktuell an.⁶ Ist die primäre Therapie nicht erfolgreich und es kommt zu einem Rezidiv und Progress der Erkrankung, führt dies zu einer deutlichen Reduzierung der Überlebenszeit.^{7,8} Eine prätherapeutische Identifizierung von Hochrisikopatienten ist deshalb sinnvoll.

Als mögliche Prädiktoren für ein schlechtes Outcome wurden in der Vergangenheit verschiedene PET-Parameter untersucht. Unter anderem das metabolische Tumervolumen (MTV) und der standardized uptake value (SUV) bzw. SUVmax.^{9,10} Die Wertigkeit dieser Prädiktoren ist Gegenstand aktueller Studien und nicht abschließend geklärt.^{11,12} Die Heterogenität eines Tumors im FDG-PET hat sich bereits bei anderen Krebsentitäten als prognostisch relevant erwiesen.¹³ Jedoch konnte sich bisher keine standardisierte Berechnung der Heterogenität durchsetzen. Aktuell werden die räumliche Heterogenität als Funktion der Form einer Läsion und die Intensitätsheterogenität des Uptakes eines radioaktiven Tracers parallel untersucht.^{14,15}

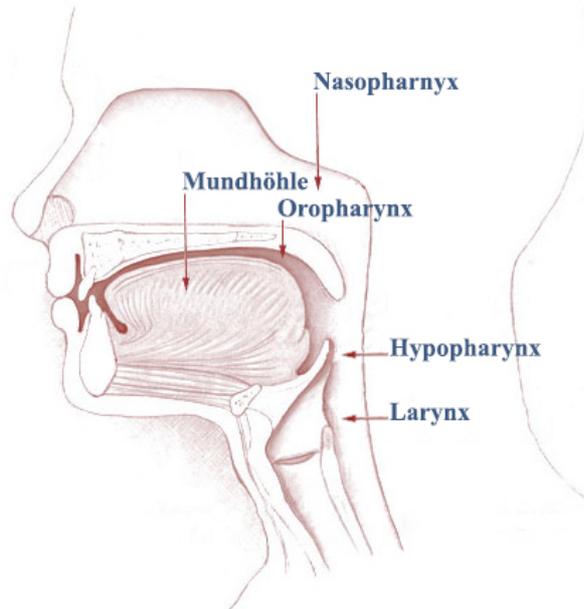
Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob sich die mittels ¹⁸F-FDG-PET-Aufnahmen gemessene Asphärizität – ein erstmals untersuchter neuer Parameter der räumliche Heterogenität – als Prädiktor für das Outcome bei Patienten mit soliden Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich eignet. Es findet dabei ein Vergleich mit den bereits in früheren Arbeiten untersuchten Werten SUVmax und MTV statt. Die Messung und Berechnung der Asphärizität (ASP) erfolgt anhand einer einfachen Formel und unter Zuhilfenahme der Software ROVER.

2.2. Die Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches

2.2.1. Definition

Die Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches stellen eine Gruppe von malignen Tumoren des oberen Atem- und Verdauungstraktes mit heterogener Lokalisation und Histologie dar (siehe **Grafik 1**). Die Häufigkeit der Lokalisationen ist für einzelne Länder und Regionen unterschiedlich. In Deutschland ist das Nasopharynxkarzinom mit einer Inzidenz von 1/100.000 bei Männern und

0,5/100.000 bei Frauen selten. Karzinome der Mundhöhle und des Rachens treten im Vergleich dazu mit einer Inzidenz von 23/100.000 bei Männern und 8/100.000 bei Frauen deutlich häufiger auf.⁶



Grafik 1: Lokalisation der Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches. In der Lokalisation Mundhöhle sind weitere Lokalisationen wie Mundboden und Zunge zusammengefasst.¹⁶

Unterteilt man die Karzinome nach der Histologie, dominiert das Plattenepithelkarzinom (PECA, englisch: head and neck squamous cell carcinoma = HNSCC), mit ca. 90 %. Dieses Karzinom stellt eine maligne Entartung des unverhornten Plattenepithels der Mukosa dar. In absteigender Häufigkeit treten außerdem Schmincke-Tumore (undifferenziertes lymphoepitheliales Karzinom WHO-Typ III), Lymphome, Adenokarzinome und Sarkome auf. Der Anteil der verschiedenen Entitäten variiert je nach Lokalisation und Risikofaktoren.¹⁷

Das anteilig dominierende PECA entsteht meist nicht de novo, sondern aus Vorläuferläsionen des Epithels.¹⁸ Die WHO Klassifikation der Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms von 2005 ist in **Tabelle 1** dargestellt. Das Plattenepithelkarzinom lässt sich neben der Einteilung nach dem Differenzierungsgrad von G1 für gut differenziert bis G4 für nicht differenziert auch nach der Verhornung unterteilen. Bei den Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches handelt es sich größtenteils um das unverhornte Plattenepithelkarzinom.

WHO Klassifikation 2005	Ljubljana Klassifikation squamoser intraepithelialer Läsionen	squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN)
squamöse Hyperplasie	squamöse (einfache) Hyperplasie	
geringgradige Dysplasie	basale und parabasale Hyperplasie	SIN I
mäßiggradige Dysplasie	atypische Hyperplasie	SIN II
hochgradige Dysplasie		SIN III
Karzinoma in situ	Karzinoma in situ	

Tabelle 1: Gegenüberstellung der WHO Klassifikation der Vorläuferläsionen des Plattenepithels mit weiteren aktuellen Klassifikationen¹⁹

2.2.2. Epidemiologie

Die Zahl der Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Karzinomen nimmt in Deutschland seit dem Jahr 2000 kontinuierlich zu. Jährlich erkranken schätzungsweise 50 von 100.000 Menschen in Deutschland an einem Krebs aus dieser Gruppe.

Dabei entfielen 2008 auf das Larynxkarzinom 3.610 Neuerkrankungen pro Jahr bei Männern und 510 Neuerkrankungen bei Frauen. Für die zusammengefasste Lokalisation Mundhöhle und Rachen wurden 2008 9520 Neuerkrankungen beim Mann und 3490 Neuerkrankungen bei der Frau registriert. Zusammen nehmen die Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes den fünften Platz in der aktuellen deutschen Krebsstatistik ein.⁶

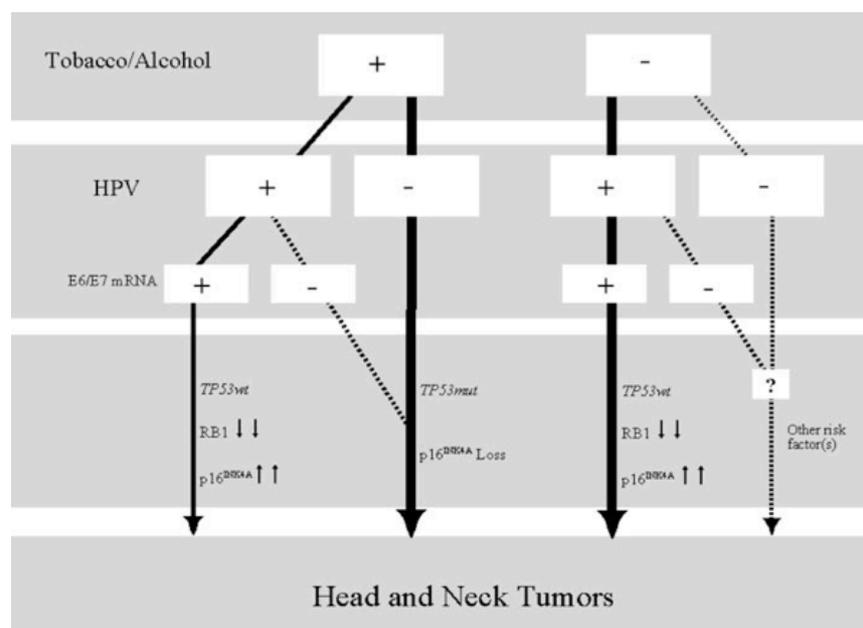
Die Sterblichkeitsrate für Männer geht aktuell bei allen Lokalisationen leicht zurück. Bei Frauen ist das Bild nicht eindeutig. Bei Karzinomen des Kehlkopfes sinken Inzidenz- und Sterblichkeitsrate leicht, für Karzinome der Mundhöhle und Rachens sind sie stabil. Das mittlere Erkrankungsalter variiert je nach Geschlecht und Lokalisation.⁶ In **Tabelle 2** sind die wichtigsten epidemiologischen Daten der zwei wichtigsten Lokalisationen für Deutschland zusammengefasst.

	Mundhöhle und Rachen		Kehlkopf	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9520	3490	3610	510
Sterbefälle	3776	1170	1275	209
mittleres Erkrankungsalter in Jahren	61	66	66	64
5-Jahres-Überlebensrate in Prozent	46	60	62	60

Tabelle 2: Überblick über die epidemiologischen Daten der Lokalisationen Mundhöhle, Rachen und Kehlkopf für Deutschland⁶

2.2.3. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung der Kopf-Hals-Karzinome ist noch nicht abschließend geklärt. Man geht aktuell von einer multifaktoriellen Genese aus. Ein Modell dieser Genese zeigt **Grafik 2**, so wie es in einer Arbeit von Ragin et al. entwickelt wurde.²⁰



Grafik 2: Modell der multifaktoriellen Genese der Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches. Auch bei negativer Anamnese für Alkohol und Tabak ist eine Kanzerogenese durch virale Infektion und genetische Faktoren möglich.²⁰

In zahlreichen Studien konnten einige Hauptrisikofaktoren identifiziert werden, die einzeln oder in Kombination das Erkrankungsrisiko erhöhen. Es gilt als gesichert, dass Tabak- und Alkoholkonsum die wichtigsten Risikofaktoren in der Karzinogenese der Kopf-Hals-Karzinome

darstellen. Speziell die Kombination beider gilt durch die im Alkohol gelösten kanzerogenen Stoffe des Tabakrauches als stark krebserregend.²¹ Beim Tabakkonsum scheint die Dauer der Einwirkung größeren Einfluss auf das Krebsrisiko zu haben als die Intensität des Konsums.²² Jedoch korreliert sowohl die Dosis als auch die Expositionsdauer direkt mit dem Krebsrisiko. Dies wurde durch mehrere Studien bewiesen.^{23,24} Alkohol kann auch unabhängig von Tabak das Krebsrisiko erhöhen.^{25,26} Dabei scheint besonders der hochprozentige Anteil der alkoholischen Getränke gefährlich zu sein.²⁷ In einer Metaanalyse mehrerer amerikanischer und europäischer Studien mit insgesamt 11.221 untersuchten Patienten konnten für die Risikofaktoren Alkohol und Tabak die Odds Ratio errechnet werden. Das Ergebnis war in seiner Grundform unabhängig von der untersuchten Altersstufe, der Lokalisation des Tumors und dem Herkunftskontinent der Patienten immer gleich. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist bei alleinigem Tabakkonsum höher als bei alleinigem Alkoholkonsum. Werden sowohl Alkohol als auch Tabak konsumiert, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung über die Summierung der Einzelwahrscheinlichkeiten hinaus. **Tabelle 3** bietet einen kurzen Überblick über die Odds-Ratios für Alkohol und Tabak, geordnet nach Lokalisation des Tumors.²¹

Lokalisation	Fallzahl, n	Kontrollen, n	OR (95 % CI)
Kopf-Hals-Karzinome			
nur Alkohol	831	1.587	1,06 (0,88-1,28)
nur Tabak	673	3.653	2,37 (1,66-3,39)
Alkohol und Tabak	9.146	8.574	5,73 (3,62-9,06)
Mundhöhle			
nur Alkohol	221	1.587	0,79 (0,60-1,04)
nur Tabak	191	3.653	1,74 (1,10-2,76)
Alkohol und Tabak	2.354	8.574	4,78 (2,59-8,81)
Pharynx			
nur Alkohol	247	1.587	1,28 (0,91-1,80)
nur Tabak	289	3.653	1,91 (1,39-2,62)
Alkohol und Tabak	3.321	8.574	5,42 (3,21-9,16)
Larynx			
nur Alkohol	284	1.308	1,21 (0,77-1,19)
nur Tabak	89	3.041	6,76 (4,58-9,96)
Alkohol und Tabak	2.541	6.850	14,22 (8,26-24,46)

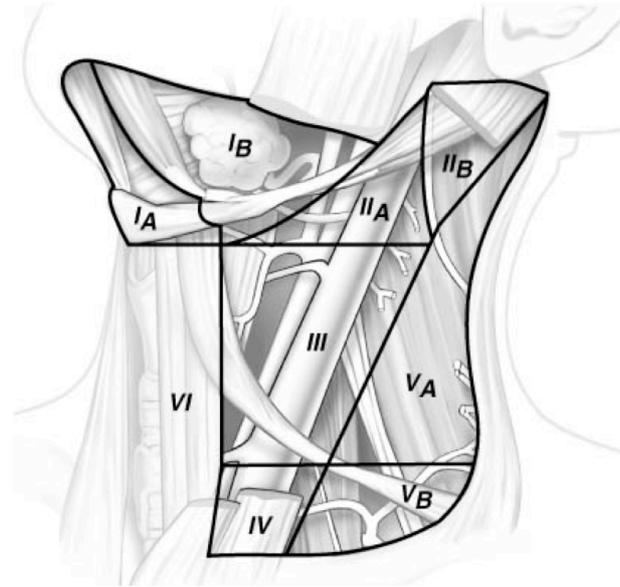
Tabelle 3: Odds Ratio für die Einflussfaktoren Alkohol und Tabak, sortiert nach Lokalisationen²¹

Neben Tabak- und Alkoholkonsum gelten Virusinfektionen als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung dieser Tumore. Das humane Papillomvirus vom Typ 16 konnte in Studien bei bis zu 50 % aller oropharyngealen Tumore nachgewiesen werden.^{20,28} Das Epstein-Bar-Virus (EBV) wird in hohem Grade mit dem Nasopharynxkarzinom assoziiert und gilt als Ursache für die endemische Form des Karzinoms in Asien und Nordafrika.²⁹

Das Thema der genetischen Disposition und des vererbaren Risikos für die Entstehung von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches wurde und wird aktuell in zahlreichen Studien untersucht. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ist bei den Verwandten ersten Grades eines Patienten definitiv festzustellen. Man geht von einem bis zu achtfach erhöhtem Erkrankungsrisiko aus.³⁰ Ursächlich verantwortlich könnten fehlerhafte DNA-Reparaturmechanismen sein, die nicht in der Lage sind, die notwendigen Reparaturen bei anhaltendem Tabak- und Alkoholkonsum zu leisten.³¹ Eine Vererbbarkeit dieser verringerten Reparaturkapazität konnte bereits nachgewiesen werden.³² Weitere Risikofaktoren wie ein erhöhter Body-Mass-Index, eine schlechte Mundhygiene und eine gemüse – und fruchtearme Ernährung werden aktuell untersucht.³³⁻³⁵ Kaffeekonsum scheint hingegen kein Risikofaktor zu sein, sondern protektiv zu wirken.^{36,37}

2.2.4. Therapie und Prognose

Die Therapie der Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches fußt aktuell auf drei Säulen – der chirurgischen Therapie, der Radiotherapie und der Chemotherapie. Das zu empfehlende Therapieschema berücksichtigt die Lokalisation des Karzinoms, die Klassifikation innerhalb des TNM-Systems sowie begleitende Faktoren wie Komorbiditäten und Compliance. Die chirurgische Therapie strebt das Entfernen des gesamten Tumors und aller vorhandenen Metastasen an (R0-Resektion). Um dies zu erreichen, stehen verschiedene Techniken zur Verfügung – von der endoskopischen Laserablation bis zur Laryngektomie. Sind die zervikalen Lymphknoten bereits befallen, besteht die Möglichkeit der Neck-Dissection (ND), also der Entfernung der Halslymphknoten und weiterer nichtlymphatischer Organe.



Grafik 3: Die Level I-V der zervikalen Lymphknoten nach Robbins ³⁸

Ab WHO-Stadium II wird grundsätzlich eine Neck-Dissection empfohlen – entweder in radikaler, modifiziert radikaler, erweitert radikaler oder selektiver Form. In **Grafik 3** werden die zervikalen Lymphknotengruppen sowie die Einteilung nach Robbins dargestellt. ³⁹

Sollte das Staging des Tumors auch nach neoadjuvanter Radio- und / oder Chemotherapie eine Irresektabilität ergeben, so sind verschiedene Abstufungen der chirurgischen Therapie als Teil eines palliativen Therapiekonzeptes möglich. Eine Sonderform nimmt dabei die sogenannte Salvage-Operation ein. ⁴⁰ Sie ist der Versuch, nach stattgehabter Operation und adjuvanter Radiochemotherapie ein lokales Rezidiv erneut zu operieren. In dieser Situation bietet eine erneute Radiochemotherapie keinen Überlebensvorteil für den Patienten. Großflächige Gewebedefekte bleiben häufig nach operativen Eingriffen zurück. Diese müssen zur Wiederherstellung eines möglichst problemlosen Schluckaktes oder auch aus kosmetischen Gründen saniert werden, zum Beispiel durch Einsatz eines Obturators bei Gewebedefekten im Gaumenbereich. Die Herstellung oder der Erhalt eines funktionierenden Schluckaktes ist von großer Bedeutung für die Beurteilung des Erfolges einer operativen Therapie und kann als Lebensqualitätsfaktor für den Patienten kaum überschätzt werden. ⁴¹ Trotz zu verzeichnender Fortschritte bei der Rekonstruktion können aktuell nur 5 % aller Patienten nach einer Laryngektomie wieder berufstätig werden. ⁴²

Die Strahlentherapie wird bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches ab dem WHO-Stadium III in Kombination mit einer Chemotherapie empfohlen. Sie bietet jedoch auch in früheren Stadien

unter bestimmten Bedingungen – wie der einer R1-Resektion – Überlebensvorteile.⁴³ Sie kann als primäre Strahlentherapie gestaltet werden – sei es beim Versuch des Downstaging eines Karzinoms oder bei der Behandlung eines für eine kurative Therapie lokoregionär zu weit fortgeschrittenen Karzinoms. In der Kombination mit der operativen Entfernung wird die Bestrahlung sowohl neoadjuvant als auch adjuvant eingesetzt. Eine Anpassung an den postoperativen Situs und an intraoperativ gewonnene feingewebliche Untersuchungen ist natürlich nur in der adjuvanten Form möglich. Auch bei der Radiatio ist eine palliative Variante möglich, z.B. bei der Bestrahlung lokoregionärer Rezidive im Falle eines bereits bestrahlten Primärtumors. Die Mitbestrahlung der Lymphabflusswege wird häufig angewandt und beidseits empfohlen. Nur bei strengen Indikationen kann man auf die Bestrahlung der nicht primär betroffenen Seite verzichten.

Für die Chemotherapie werden die Substanzen Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Vincaalcaloide, Docetaxel und Paclitaxel empfohlen, da deren Wirksamkeit am besten dokumentiert ist. Die Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil konnte in Untersuchungen eine deutlich längere Überlebenszeit gegenüber der Therapie mit 5-Fluoruracil und Cisplatin erzielen (71 Monate gegenüber 30 Monaten).⁴⁴ Neu hinzugekommen ist der Einsatz von Antikörpern wie Cituximab gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR), welcher bei 90 % der Karzinome überexprimiert ist.⁴⁵ In Kombination mit der Radiotherapie werden radiosensibilisierende Medikamente zusätzlich zu den Zytostatika verwendet. Diese Kombination zeigte sich der alleinigen fraktionierten Radiotherapie und der sequenziellen Radiochemotherapie im PFS (progressionsfreies Überleben) und OAS (Gesamtüberleben) klar überlegen, birgt jedoch ein erhöhtes Risiko für therapieassoziierte Akutmorbidität.

Die Prognose für Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen variiert nach der Lokalisation und dem Ausmaß der Erkrankung. Die Fünfjahresüberlebensrate schwankt in einem Korridor zwischen 20 % und 90 %.⁴⁶ In Deutschland zeigen die Zahlen eine durchschnittliche 59 % ige Fünfjahresüberlebensrate für Frauen und eine 44 % ige für Männer.⁶ Grund dafür ist, dass bei Frauen im Durchschnitt jedes vierte Karzinom im T1-Stadium erkannt wird, bei Männern nur jedes fünfte. Die Mehrheit der Patienten mit einem resektablen Tumor hat bei Diagnose bereits lokoregionäre Metastasen, was den größten Risikofaktor für den Progress der Erkrankung und eine kurze Überlebenszeit darstellt.⁴⁷

2.3. Die ^{18}F -FDG-PET in der Diagnose der Kopf-Hals-Karzinome

Die ^{18}F -FDG-PET konnte sich – speziell seit diese mit der CT in einem Gerät integriert ist – weit verbreiten und steht als diagnostisches Verfahren in der Onkologie zur Verfügung. In die primäre Diagnostik der Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches ist sie jedoch nicht fest integriert. Bei keiner Lokalisation wird die PET aktuell von der deutschen Krebsgesellschaft als Standardmethode zur Tumordetektion empfohlen, im Gegensatz zu CT und / oder MRT. Eine Ausnahme bildet die Diagnose des Karzinoms unbekanntes Ursprungs (cancer of unknown primary = CUP). Im prätherapeutischen Staging und damit in der Klassifikation des Karzinoms innerhalb des TNM- und WHO-Systems, bei der Planung von Bestrahlungen und in der Kontrolle der Therapie ist die PET jedoch fest etabliert.⁴⁸ Die Einstufung der PET in den Leitlinien der federführenden deutschen Gesellschaften als nur zusätzliche Option und nicht als fester Bestandteil einer primären Diagnostik ist zu hinterfragen. Konnten doch Roh et al. für das ^{18}F -FDG-PET und das PET/CT eine bis zu 10 % höhere Präzision gegenüber MRT und CT bei der Detektion von Primärtumor und zervikalen Metastasen feststellen, was retrospektiv bei 17 von 55 Patienten mit Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zur Änderung der TNM-Einstufung führte.⁴⁹

Bei der Diagnostik eines Lymphknotenbefalles bietet der Einsatz des PET/CT eine deutliche Erhöhung von Sensitivität und Spezifität gegenüber Untersuchungen ausschließlich mit MRT, CT oder PET.^{50,51} Besonderen Nutzen kann der Patient aus Verlaufsuntersuchungen ziehen. So bietet die Zusammenschau der prätherapeutischen und der posttherapeutischen Aufnahmen die Möglichkeit einer einfachen und fundierten Entscheidung über mögliche weitere Therapien, etwa im Falle eines Rezidivs.^{52,53}

2.4. Die PET als Vorhersageinstrument für das Patienten-Outcome?

Die Studien, in denen einer PET eine Vorhersage über den Verlauf der Krebserkrankung und das Outcome des Patienten zugeschrieben werden, sind inzwischen zahlreich. Im besonderen Fokus liegen dabei die Parameter standardized uptake value (SUV) bzw. dessen Höchstwert innerhalb eines Voxels der maximum standardized uptake value (SUVmax) und das metabolic tumor volume (MTV). Der SUV bietet ein einheitliches Maß zur quantitativen Bestimmung der regionalen Strahlungsaktivität innerhalb einer region of interest (ROI) und damit in der ^{18}F -

FDG-PET indirekt ein Maß für den Glukosestoffwechsel eines Gewebes. SUV berechnet sich aus der Aktivitätskonzentration und der applizierten Aktivität nach folgender Formel:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration} [Bq / ml] \times \text{Normierungswert}}{\text{applizierte Aktivität} [Bq]}$$

Formel 1: Formel zur Berechnung des standardized uptake value (SUV)

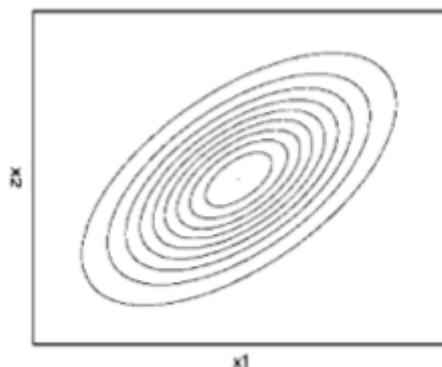
Der Normierungswert umfasst verschiedene Korrekturwerte wie Schwächungskorrektur, Streustrahlenkorrektur sowie patientenspezifische Werte wie Größe und Gewicht. Erfolgreich konnte in mehreren Studien mit Patienten, die am Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches erkrankt waren, nachgewiesen werden, dass der SUV einen Prognosefaktor darstellt. Schwartz et al. zeigten 2004 an 63 Patienten in einer prospektiven Studie, dass der SUV-Wert für das rezidivfreie Überleben und das krankheitsfreie Überleben als Surrogatparameter dient.⁵⁴ Mit der Einschränkung auf die Lokalisation des Hypopharynx konnten Suzuki et al. eine Korrelation des SUVmax mit dem Gesamtüberleben nachweisen.⁵⁵ Für das kurzfristige Therapieansprechen konnte ebenfalls der SUV als Vorhersagewert identifiziert werden.⁵⁶

Es herrscht jedoch – trotz dieser und verschiedener anderer Studien, die eine Vorhersage des Outcomes durch den prätherapeutischen SUV-Wert nahelegen – aktuell kein Konsens zu dieser Thematik.⁵⁷ In einer weiteren retrospektiven Untersuchung der ¹⁸F-FDG-PETs von 45 Patienten konnte Suzuki et al. zwar eine Korrelation mit dem T-Stadium der HNO-Tumore, nicht jedoch mit dem Outcome oder der Prognose der Patienten feststellen.⁵⁸ Auch Hoshikawa et al. konnten nur einen sehr schwachen positiven prädiktiven Wert für den prätherapeutischen SUV-Wert von 27 Patienten bestimmen.⁵⁹ Andere Untersuchungen zu dieser Thematik kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass SUV nicht als robuster prädiktiver Wert in der Vorhersage des Patienten-Outcomes zu verwenden ist.^{9,60-62}

Einen weiteren Parameter zur Risikobewertung im Rahmen des primären Stagings könnte das metabolische Tumolvolumen (MTV) darstellen. MTV gibt das Volumen eines Tumors mit erhöhtem FDG-Uptake an. Ähnlich zum SUV konnte inzwischen in verschiedenen Studien ein hoher prognostischer Wert für das MTV bei Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches nachgewiesen werden. In einer retrospektiven Analyse der Daten von 81 Patienten zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie von Park et al., dass sowohl die lokoregionäre Kontrolle der Erkrankung als auch das Gesamtüberleben unter Zuhilfenahme des MTV vorhersagbar sind.⁶³

Karzinome mit einem MTV > 18 ml gingen dabei mit einem dreifach erhöhten Risiko für lokoregionäre Rezidive und den Tod des Patienten einher. Bereits in einer früheren Untersuchung konnte dieser Zusammenhang auch von Seol et al. aufgezeigt werden. Das MTV zeigte sich in dieser Studie als starker Prädiktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Bei den 59 untersuchten Patienten konnte in dieser Studie jedoch kein Zusammenhang zwischen prätherapeutischem SUV und dem Outcome festgestellt werden.⁶² Von einer Etablierung des MTV als prognostischem Wert kann jedoch aktuell noch nicht gesprochen werden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigte eine Analyse des prätherapeutischen PET von 69 Patienten mit Tonsillenkarcinom weder für den SUV noch für das MTV eine prognostische Relevanz.⁶⁴ Für beide Werte sind also weitere Untersuchungen auch in Hinblick auf verschiedene Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich notwendig. Eine eindeutige Datenlage – als notwendiges Fundament klinischer Entscheidungen – existiert für SUV und MTV derzeit nicht.

Ein relativ neuer Ansatz zur Charakterisierung eines Tumors ist die Messung der Heterogenität im PET-Signal. Es ist bereits bekannt, dass die histologische Heterogenität eines Karzinoms Ausdruck verschiedener biologischer Parameter wie Sauerstoffversorgung, Metabolismus und Wachstumsfraktion ist und einen Hinweis auf die Malignität des Tumors und das Patienten-Outcome bietet.^{65,66} Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Heterogenität eines Tumors im PET mit der tatsächlichen pathohistologischen Ausprägung des Tumors korreliert und reproduzierbar messbar ist.^{67,68} Abschnitte des Tumors mit hohem Anteil an atypischen Zellen gehen mit einem erhöhten Uptake von FDG dieser Regionen einher. Der Versuch, direkt aus dem PET-Signal einen Heterogenitätswert zu bestimmen, der als Prädiktor für das Patienten-Outcome etabliert werden könnte, ist deshalb nur logisch. Für einige Krebsentitäten wurde dieser Versuch bereits unternommen. Eary et al. untersuchten die Heterogenität des FDG-Uptake in einer Studie für Sarkome. Die Heterogenität wurde als Abweichung von einer elliptischen Idealform mit gleichmäßig nach peripher abnehmendem Uptake berechnet.¹⁴ **Grafik 4** visualisiert diese Idealform in einer Schemazeichnung.



Grafik 4: elliptische Idealform zur Heterogenitätsberechnung¹⁴

Die Heterogenität eines Tumors konnte von Eary als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko identifiziert werden. Ein Anstieg der Heterogenität um 6,45 % ergab für die 234 untersuchten Patienten eine Erhöhung des Risikos für ein Versterben im beobachteten Zeitraum um 60 %. Der SUV zeigte dagegen keine signifikante Korrelation. Für das Plattenepithelkarzinom des Nasopharynx konnte dieser Zusammenhang auch von Huang et al. nachgewiesen werden. Eine Heterogenität des Karzinoms im PET über dem Median der untersuchten Gruppe mit 40 Patienten senkte die krankheitsfreie Zweijahresüberlebensrate signifikant von 89 % auf 55 % ($p < 0.005$).¹⁵ Diese und weitere Studien lassen vermuten, dass die im PET-Signal gemessene Heterogenität eines Tumors als unabhängiger Prädiktor für das Patienten-Outcome dienen kann und dem SUV als Prädiktor überlegen ist.¹³

2.5. Die verschiedenen Wege zur Messung der Heterogenität eines Tumors

Es kristallisieren sich derzeit zwei unterschiedliche Auffassungen und damit unterschiedliche Berechnungsalgorithmen für die Heterogenität in der aktuellen Diskussion heraus: einmal die räumliche Heterogenität als Funktion der Form des Tumors – so wie sie unter anderem von Eary bestimmt wurde.¹⁴ Und es gibt die Heterogenität als Funktion der Intensität des Tracer-Uptakes. Eine Überlegenheit des einen oder anderen Parameters zur Prädiktion des Outcomes konnte bis jetzt nicht festgestellt werden. Die Heterogenität des Uptakes kann allerdings stärker vom Partialvolumeneffekt betroffen sein. Dieser stellt ein Bildgebungsartefakt dar und tritt bei niedriger Auflösung und kleinen darzustellenden Aktivitäten auf.⁶⁹ Im Ergebnis wird durch den Partialvolumeneffekt die Heterogenität tendenziell unterschätzt. Daher wird die räumliche

Heterogenität aus methodischen Gründen bevorzugt. Allerdings sind die bisher verwendeten Verfahren und Berechnungsalgorithmen meist mathematisch sehr aufwendig und zeitintensiv, so dass sie sich bisher in der Routineanwendung nicht durchgesetzt haben. Unser Ansatz zielt auf die Verwendung eines neuen und einfach zu bestimmenden Parameters, der unter Alltagsbedingungen verwendbar ist.

In dieser Arbeit wird die räumliche Heterogenität mit Hilfe einer einfachen Formel als Abweichung von einer sphärischen Idealform berechnet. Sie setzt das Verhältnis von Volumen und Oberfläche einer Läsion in Relation zu dieser Idealform. Der entstehende Wert ist die Asphärizität (ASP) eines Tumors im PET.

2.6. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, ob die räumliche Heterogenität – berechnet als Asphärizitätswert – für Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches einen Prädiktor für das Outcome darstellt. Weiterhin gilt es, die Asphärizität als Prädiktor mit den parallel erhobenen Messwerten SUVmax und MTV zu vergleichen und mögliche Einflussfaktoren innerhalb der Studienpopulation aufzudecken. Folgende Hypothesen sollen in dieser Arbeit untersucht und diskutiert werden:

1. Der neue Heterogenitätsparameter Asphärizität ist ein Prädiktor für das Outcome, gemessen als progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches.
2. Eine hohe Asphärizität korreliert mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben.
3. Die Asphärizität ist den Parameterm SUVmax und MTV als Prädiktor für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben überlegen.

3. Methoden

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Patienten

Die Daten dieser retrospektiven Studie wurden zwischen August 2011 und März 2013 erhoben. In diesem Zeitraum wurden Daten von Wiedervorstellungen und Kontrolluntersuchungen berücksichtigt und bereits erfasste Patienten weiterverfolgt. Das untersuchte Kollektiv bestand aus insgesamt 57 Patienten. Alle Patienten litten an einem Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches. Sie wurden an die Klinik für Nuklearmedizin zur Anfertigung eines ^{18}F -FDG-PET/CT überwiesen. Diese Untersuchungen fanden von Oktober 2004 bis November 2011 statt.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch nachgewiesenen Primärtumoren des Kopf-Hals-Bereiches, bei denen vor Therapiebeginn eine PET-Aufnahme in der Klinik für Nuklearmedizin der Charité in den Jahren 2004-2011 angefertigt wurde. Der posttherapeutische Verlauf musste anhand der Ergebnisse von Kontrolluntersuchungen bzw. dem dokumentierten Krankheitsverlauf nachvollziehbar sein. Die auszuwertenden Bilddaten mussten digital vorliegen. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Status bzw. Endpunkt nicht ermittelt werden konnte bzw. deren Follow-up-Zeit unter einem Jahr lag.

3.1.3. Zustimmung der Patienten und Votum des Ethikrates

Im Rahmen des Behandlungsvertrages erfolgte die Erlaubnis zur Auswertung der Patientendaten zu wissenschaftlichen Zwecken. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin vor. Die

Antragsnummer lautet EA1/073/13. Die Studie erfolgte unter Berücksichtigung der Prinzipien der Deklaration von Helsinki in der Version von 1996.

3.2. Bildgebung

3.2.1. PET-Aufnahmen im Rahmen des prätherapeutischen Stagings

Die zur Ermittlung der Asphärizität benutzten PET-Aufnahmen sind Teil der prätherapeutischen Staginguntersuchungen bzw. im Fall eines Rezidives Teil des Restagings vor einem erneutem Therapieblock. Diese PET-Bilddaten wurden mit einem ECAT EXAT HR+ PET (Siemens Healthcare), einem Biograph 16 PET/CT (Siemens Healthcare), oder einem Gemini TF16 PET/CT (Philips Healthcare) in der Klinik für Nuklearmedizin am Campus Virchow Klinikum der Charité erhoben. Details zu den Geräteeinstellungen und der Verteilung der Patienten auf die Geräte liefert **Tabelle 4**.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme nüchtern. Die letzte Nahrungsaufnahme lag mindestens sechs Stunden zurück. Im Durchschnitt $11,1 \text{ h} \pm 3,4 \text{ h}$. Der Blutzuckerspiegel lag zu diesem Zeitpunkt bei durchschnittlich $116,9 \text{ mg/dl} \pm 31,9 \text{ mg/dl}$. Die Aufnahmen wurden jeweils ungefähr eine Stunde nach der intravenösen Injektion von 250-350 MBq ^{18}F -FDG angefertigt. Die Bildakquisition und Bildrekonstruktion erfolgt jeweils scanneroptimiert und entsprechend den Vorlagen des Gerätetyps und Herstellers. Die Voxelgröße betrug 4 mm^3 bei einer Auflösung der rekonstruierten Bilder von ca. 8 mm.

	ECAT EXACT HR⁺ Siemens / CTI, Knoxville, TN, USA	Biograph 16 Siemens / CTI, Knoxville, TN, USA	Gemini-TF PET/CT, Philips Healthcare, Best, Niederlande
Zahl der Patienten	4	29	24
Alter in Jahren ($\bar{O} \pm SD$)	49 \pm 21	58 \pm 10	63 \pm 13
Gewicht in Kg ($\bar{O} \pm SD$)	70 \pm 23	74 \pm 15	70 \pm 17
FDG Dosis in MBq ($\bar{O} \pm SD$)	328 \pm 43	295 \pm 20	245 \pm 21
Start p.i. in min ($\bar{O} \pm SD$)	62 \pm 22	82 \pm 32	77 \pm 17
Scandauer pro Bettposition in min	8	3	1.5-2.5 (abhängig vom Körpergewicht)
Rekonstruktionsalgorithmus (Iteration / subset)	AW-OSEM (2 / 8)	OSEM (4 / 6)	BLOB-OS-TF (3 / 32)
Größe der Matrix	128 x 128	168 x 168	144 x 144
Größe der Voxel in mm ³	5 x 5 x 5	4.1 x 4.1 x 5	4 x 4 x 4
Filter (FWHM in mm)	Gaussian (6)	Gaussian (5)	kein Filter
Schwächungskorrektur	⁶⁸ Ge Transmission (4 min pro Bettposition)	CT	CT

Tabelle 4: Übersicht über die technischen Daten der Bildgebung, je nach verwendetem Gerät

3.2.2. Bildgebung im Rahmen der posttherapeutischen Verlaufskontrolle

Während des ausgewerteten Zeitraumes erhielt ein großer Teil der Studienpopulation eine erneute Bildgebung nach dem initialen Staging. Diese Bildgebung erfolgte in verschiedenen Institutionen und mit unterschiedlichen Methoden (CT, MRT, PET). Bei 7 der 57 Patienten war die letzte dokumentierte Kontrolluntersuchung eine HNO-Spiegelung. Ausgewertet wurden die freigegebenen Befunde. Eine Neuauswertung und Überprüfung des zugrundeliegenden Bildmaterials fand nicht statt.

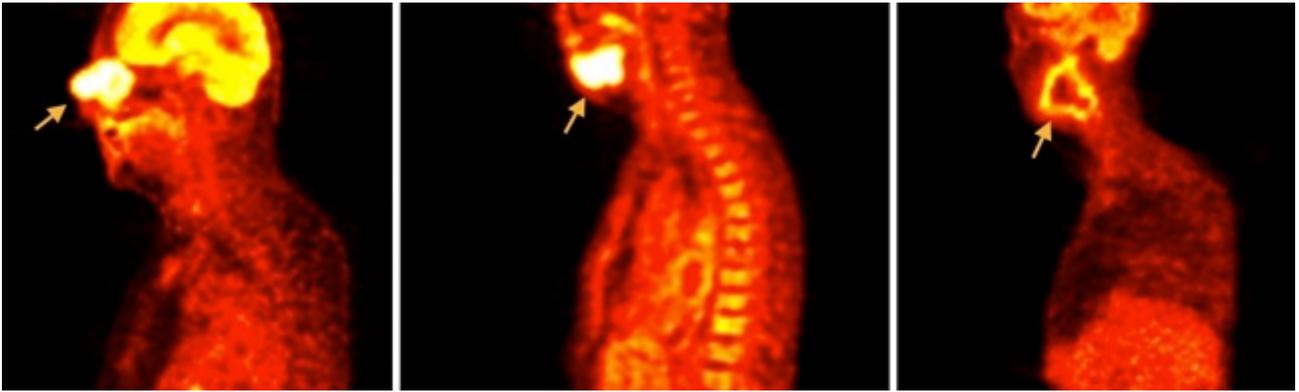
3.3. Analyse der Bilddaten

3.3.1. Bereitstellung der PET-Bilddaten

Die bei der Analyse berücksichtigten PET-Bilder mussten digital vorhanden sowie unter international anerkannten Standardbedingungen (siehe Kapitel 3.2.1.) in der Klinik für Nuklearmedizin angefertigt worden sein. Bilddaten mit einem weit zurück liegenden Erstellungsdatum waren teilweise in den Archiven der Klinik für Nuklearmedizin ausschließlich als Digitalbanddisketten vorhanden und mussten neu eingespielt werden. Alle weiteren Bilddaten konnten zur Analyse aus der Bilddatenbank der Charité lokal gespeichert werden. Die Auswertung von Bilddaten aus externen Quellen fand nicht statt. Die Bilddaten wurden auf einem PC mit Zugangsbeschränkung gespeichert, der in einem nicht öffentlich zugänglichen Bereich der Klinik für Nuklearmedizin untergebracht war. Zugang bestand ausschließlich für das autorisierte Personal der Klinik für Nuklearmedizin bzw. für die Mitarbeiter dieser Studie.

3.3.2. Auswertung der PET-Bilddaten mit Hilfe der Software Rover

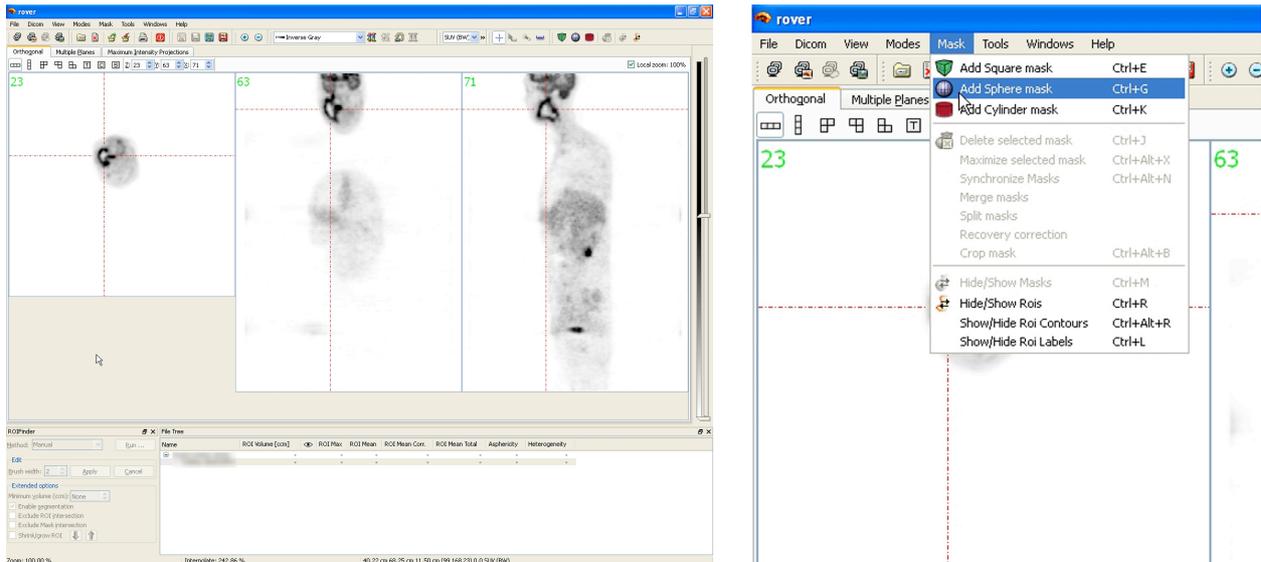
Sämtliche PET-Bilddaten, die zur Auswertung in die statistische Analyse gingen, wurden mit Hilfe der Software ROVER (ABX GmbH, Radeberg) ausgewertet. Ausgangspunkt der Analyse waren unbearbeitete PET-Aufnahmen im DICOM-Format. Um die benötigten Parameter zu berechnen, mussten nach Aufziehen einer sphärischen ROI-Maske primär die Begrenzungen des Tumors und sein Volumen festgelegt werden. Nach einer ersten Demaskierung des Tumors über einen automatischen, auf den Schwellenwerten des FDG-Uptakes basierenden Algorithmus geschah dies, wenn nötig, manuell unter Zuhilfenahme der vorliegenden CT- und PET-Daten und unter Berücksichtigung vorliegender Vorbefunde zum jeweiligen Krankheitsstadium. Regionen mit physiologisch erhöhtem FDG-Uptake innerhalb der ROI wurden manuell ausgeblendet. Dies betraf besonders häufig mitabgebildete Anteile des Gehirns (siehe **Grafik 5**).



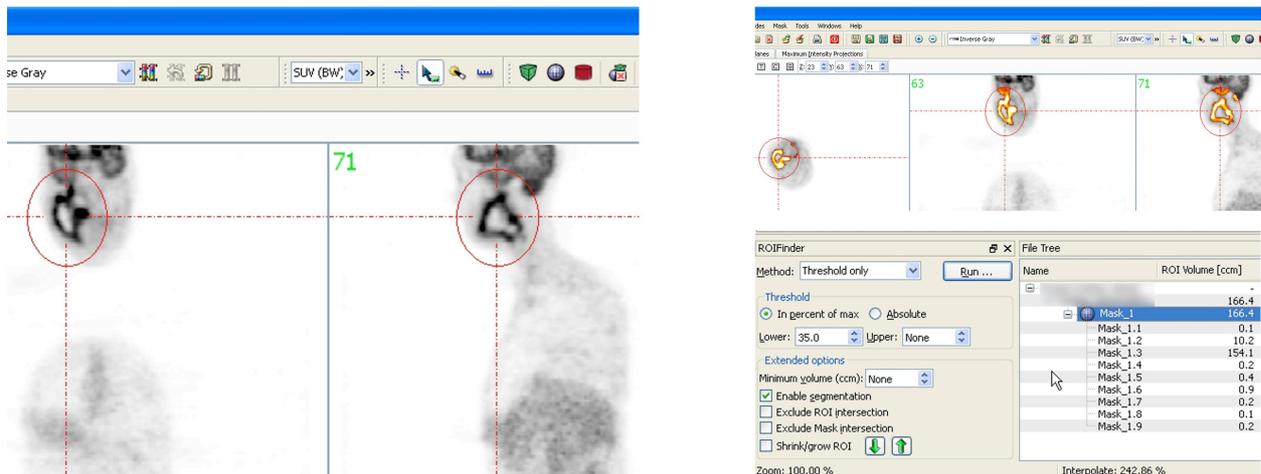
Grafik 5: Exemplarische Darstellung von Karzinomen von Studienteilnehmern in den Lokalisationen (von links nach rechts) Nasopharynx, Mundhöhle und Oropharynx zusammen mit physiologischem Tracer-Uptake des umliegenden Gewebes. Die Pfeile markieren den jeweiligen Primärtumor.

Regionäre Absiedlungen des Tumors innerhalb der Begrenzung der ROI-Maske wurden in einem zweiten Schritt von der Auswertung ausgeschlossen, sodass ausschließlich der primäre Tumor in die Analyse einbezogen wurde. Waren nekrotische Anteile des Tumors vorhanden, die sich nicht vom Hintergrundsignal abhoben, wurden diese aus der Analyse ausgeschlossen.

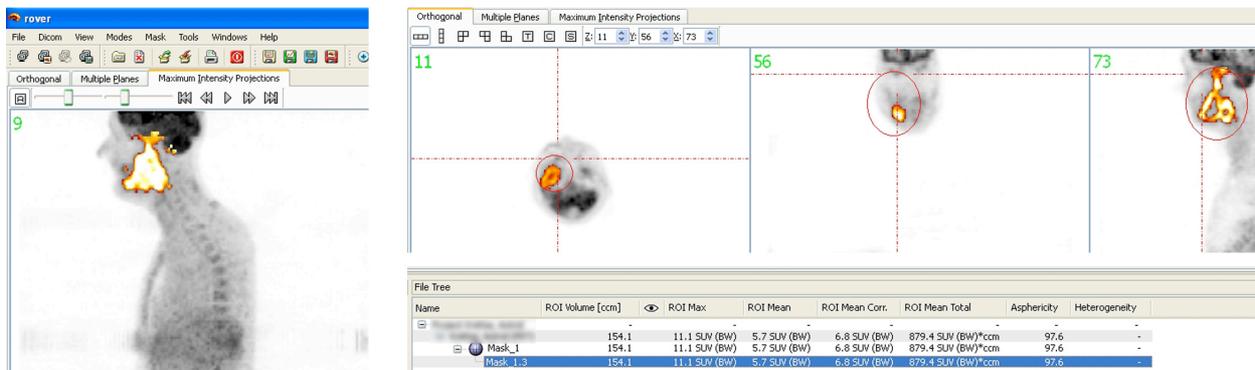
Sowohl die primäre Beurteilung des Tumors als auch eine zweite Überprüfung fanden durch geschultes Fachpersonal statt. In dieser zweiten Überprüfung der Tumorbegrenzung konnte nicht nur – wie bei der Demarkierung zuvor – ein Abgleich mit eventuell vorhandenen Voraufnahmen stattfinden. Zusätzlich konnte die 3D-Rekonstruktionsfunktion der Rover-Software genutzt werden, um die Plausibilität der Tumorgrenzen zu überprüfen. Falls nötig, so fand an dieser Stelle des Arbeitsablaufes eine Korrektur der Selektion statt. In dem nun eingegrenzten Volume-of-Interest (VOI) konnte die Heterogenität zusammen mit den Vergleichsparametern für jeden Tumor berechnet werden. Die Berechnung erfolgte automatisch durch die Software ROVER. **Grafik 6 bis 9** zeigt den Arbeitsablauf in der grafischen Benutzeroberfläche von ROVER.



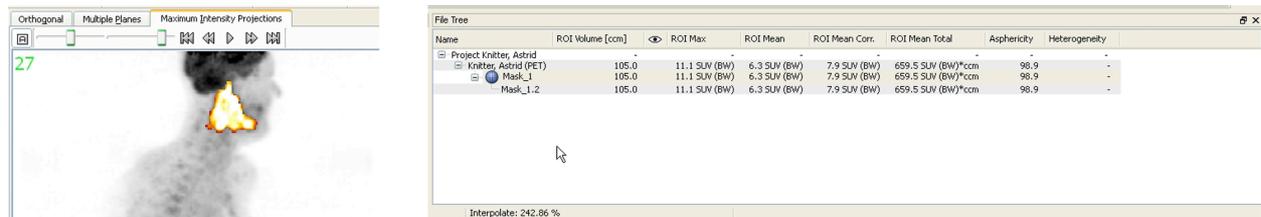
Grafik 6: Erster Schritt: Überblick über die Oberfläche von ROVER nach dem Laden neuer PET-Bilder aus dem DICOM-Format. Es folgt das Anlegen einer sphärischen Maske.



Grafik 7: Zweiter Schritt: Anpassung der Maske an die Ausmaße des Karzinoms. Dritter Schritt: Die Demarkierung über einen Schwellenwert erzeugt mehrere VOIs – physiologischer und pathologischer Tracer-Uptake wird angezeigt.



Grafik 8: Vierter Schritt: Die Bildkontrolle zeigt, dass Teile des Groß- und Kleinhirns eingeschlossen wurden. Durch manuellen Ausschluss einzelner VOIs und weiterer manueller Korrektur wird das Karzinom weiter eingegrenzt.



Grafik 9: Fünfter Schritt: Die Bildkontrolle zeigt einen begrenzten Tumor. In der Übersicht im File Tree lassen sich die Werte für das VOI des Tumors ablesen.

3.3.3. Ermittlung der räumlichen Heterogenität

Die räumliche Heterogenität wird in dieser Arbeit als Abweichung von einer sphärischen Idealform definiert und berechnet. Eine Kugel als Idealform hat im Vergleich zu einem unregelmäßig geformten Körper bei gleichem Volumen eine kleinere Oberfläche. Wird die Oberfläche eines dreidimensionalen Objekts unregelmäßig, so vergrößert sich diese Oberfläche. Das Verhältnis der Oberfläche zum Volumen ändert sich und die räumliche Heterogenität nimmt zu. Eine Berechnung der Asphärität als Funktion der Heterogenität erfolgt mit der Formel:

$$ASP = 100x\left(\sqrt[3]{H}\right) - 1 \text{ mit } H = \frac{1}{36\pi} \frac{S^3}{V^2}$$

Formel 2: Formel zur Berechnung der Asphärität.

Die Variablen S und V stehen hierbei für die Werte Oberfläche (surface) und Volumen (volume). Für die sphärische Idealform beträgt die Asphärität Eins. Bei größerer räumlicher Heterogenität steigt der Wert der Asphärität über Eins. Die Abweichung von Eins kann also als Wert zur Einschätzung der räumlichen Heterogenität benutzt werden. Die Berechnung von ASP erfolgte automatisiert im Rahmen der statistischen Auswertung (siehe Kapitel 3.6.). Zusätzlich wurden die Standardparameter SUV, SUVmax und MTV für jeden Tumor berechnet.

3.4. Auswertung weiterer personenbezogener Daten

Zur korrekten Beurteilung des Krankheitsverlaufes und zur Dokumentation des Versterbens eines Patienten wurden verschiedene Datenquellen genutzt, um personenbezogene Daten auszuwerten. Primäre Quelle zur Weiterverfolgung einmal eingeschlossener Patienten waren die jeweiligen elektronischen Krankenakten des Dokumentationssystems der Charité. In einigen länger zurückliegenden Fällen musste auf Papierakten zurückgegriffen werden, die im Aktenarchiv der Charité eingelagert waren. In den Fällen, in denen Patienten längere Zeit keinen Nachsorgetermin im Haus wahrgenommen hatten ohne das ihr weiterer Verbleib oder gar ihr Versterben dokumentiert waren, musste mit externen Quellen gearbeitet werden. Dies war bei 14 der 57 Patienten der Fall. Mit Hilfe einer erweiterten Anfrage an das Melderegister der jeweiligen Meldeämter konnten alle unklaren Verläufe aufgeklärt werden. Die Antworten der Meldeämter wurden ausschließlich bezüglich einer Todesmeldung und eines eventuellen Todesdatum ausgewertet. Weitere Daten – anonymisiert oder personenbezogen – wurden nicht erhoben.

3.5. Datenzusammenfassung, -speicherung, -verarbeitung und -löschung

Die personenbezogenen Daten aus der Analyse der PET-Bilder, aus der Auswertung der elektronischen Krankenakten und gegebenenfalls aus den Akten des Krankenblattarchives sowie der Auskunft der Meldeämter wurden in einer lokal gespeicherten Tabelle zusammengefasst. Die Speicherung erfolgte auf einem PC der Klinik für Nuklearmedizin. Zugang zu dieser Tabelle hatten nur Mitarbeiter der Studie. In der statistischen Auswertungsphase blieben einzelne Patienten anhand des Nachnamens, eines Namenskürzels und einer zweistelligen ID-Nummer identifizierbar. Mobile Datenträger oder Ausdrücke von Daten wurden nach Abschluss der statistischen Auswertung als Datenmüll sachgerecht entsorgt.

3.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Software R (Version 2.15.0, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org>). Für Daten ohne Normalverteilung – identifiziert durch erste Untersuchungen mit Quantile-Quantile-Plots und Histogrammen – erfolgte die Berechnung von Median und Interquartilsabstand und die Darstellung als Boxplot. Die Analyse dieser Daten fand durch den Mann-Whitney-U-Test statt. Zur Darstellung der normalverteilten Daten dienten Streudiagramme, nachdem die Korrelationen mit Spearmans Rangkorrelationskoeffizient berechnet wurden. Zur Analyse des Einflusses der einzelnen Variablen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der Patienten dienten Kaplan-Meier-Analysen und Log-rank-Tests. Die Darstellung erfolgte in Überlebenskurven. Als Schwellenwert zur Trennung in zwei Gruppen diente dabei der Median des jeweiligen Parameters. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen MTV und Asphärizität wurden ebenfalls Kaplan-Meier-Kurven benutzt. Auch hier wurde anhand des Medians des MTV und der Asphärizität eine Einteilung in 4 Subgruppen vorgenommen. **Tabelle 5** bietet einen Überblick über die Subgruppen

Subgruppen	metabolische Tumervolumen (MTV)*	Asphärizität (ASP)*
geringes MTV u. geringe Asphärizität	< Median	< Median
geringes MTV u. hohe Asphärizität	< Median	> Median
großes MTV u. geringe Asphärizität	> Median	< Median
großes MTV u. hohe Asphärizität	> Median	> Median

Tabelle 5: Subgruppen zur Analyse des Verhältnisses des MTV zur Asphärizität durch Kaplan-Meier-Kurven. * = bezogen auf die gesamte Studienpopulation

Zur Untersuchung der Diskriminierungsfähigkeit der untersuchten Variablen SUVmax (maximum standardized uptake value), MTV (metabolic tumor volume) und ASP bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden ROC-Kurven (receiver operating characteristic) erstellt. Da der Eintritt des Progresses als Begrenzung des progressionsfreien Überlebens oder der Tod als Begrenzung des Gesamtüberlebens zu stark

unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Beobachtungszeitraumes stattfanden, mussten die ROC-Kurven durch zeitabhängige ROC-Kurven (time dependent ROC-Curves) ergänzt werden. Diese bieten die Möglichkeit einer zeitlich differenzierteren Betrachtung der Sensitivität und Spezifität. Die Kontrolle auf Confounder fand durch eine multivariate Analyse mithilfe der Cox-Regression statt. Schließlich konnten Vorhersagemodelle durch die „predict“-Funktion der Software R berechnet werden. Statistische Signifikanz wurde dabei bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

3.6.1. Auswertung der erfolgten Therapien

Die im Rahmen der onkologischen Therapie durchgeführten Maßnahmen basieren auf den drei Säulen Radiotherapie, Chemotherapie und Operation. Wie diese Komponenten kombiniert werden und welche als primäre Therapie eingesetzt wird, liegt in der Entscheidung des behandelnden Onkologen und des Patienten (siehe Abschnitt 1.2.5.).

Der individuelle Therapieablauf ist teilweise komplex. Zur besseren Auswertbarkeit dieser wichtigen Variable wird nur die primäre Therapie berücksichtigt, also der erste Therapieblock nach Diagnosestellung. Folgende Varianten ergaben sich dabei: primäre operative Therapie, primäre palliative operative Therapie, primäre Radiotherapie, primäre palliative Radiotherapie und Radiochemotherapie. Zusätzlich wurde ausgewertet, ob im Rahmen der primären Therapie auch eine Neck-Dissection erfolgte.

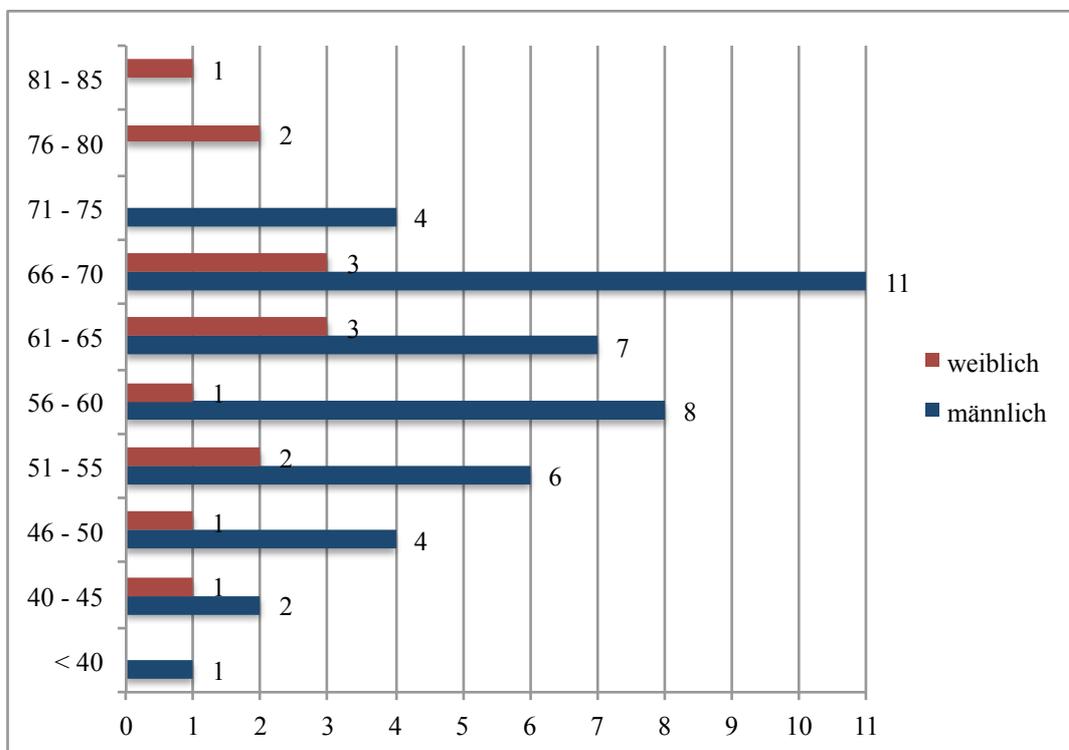
4. Ergebnisse

4.1. Deskription der Stichprobe

Von den ursprünglich 57 inkludierten Patienten musste eine Patientin von der Berechnung des Gesamtüberlebens (OAS) ausgeschlossen werden, da sie an einer – nicht sicher mit der Tumorerkrankung im Zusammenhang stehenden – Nierenblutung starb. In die Berechnung des progressionsfreien Überlebens sowie der weiteren Parameter konnten alle 57 Patienten eingeschlossen werden.

4.2. Alter und Geschlecht

Von den 57 eingeschlossenen Patienten waren 14 weiblich und 43 männlich. Der Altersdurchschnitt lag für alle Patienten bei 61,2 Jahren (Median 62,5 Jahre), mit einer Bandbreite von 22-82 Jahren. **Grafik 10** zeigt die Altersverteilung getrennt für männlich und weiblich.



Grafik 10: Darstellung der Verteilung von Geschlecht und Alter

Die Männer der Studienpopulation waren im Durchschnitt mit 60,2 Jahren (min. 22,6 Jahre, max. 75,1 Jahre, Median 62,0 Jahre) etwas jünger als die Frauen mit 64,2 Jahren (min. 43,9 Jahre, max. 81,9 Jahre, Median 65,2 Jahre). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,4 jedoch nicht signifikant. Angaben zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bezüglich der Ausprägung der Erkrankung finden sich im folgenden Kapitel.

Im Rahmen der univariaten Analyse wurde auch für das Geschlecht die Hazardrate für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben berechnet. Es zeigt sich, dass das Geschlecht keinen signifikanten Risikofaktor darstellt, weder für ein verkürztes progressionsfreies Überleben ($p = 0,13$) noch für ein verkürztes Gesamtüberleben ($p = 0,54$). **Tabelle 6** bietet einen Überblick über die Daten zu beiden Parametern.

Geschlecht	HR	div. HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Gesamtüberleben	1,33	0,75	0,53-3,36	$p = 0,54$
progressionsfreies Überleben	1,78	0,56	0,84-3,78	$p = 0,13$

Tabelle 6: Hazardrate des Geschlechts für das Gesamtüberleben und für das progressionsfreie Überleben

4.3. Klassifikation der Karzinome

Die Klassifikation der Karzinome erfolgte aufgrund der prätherapeutischen Untersuchungen im Rahmen des Stagings. **Tabelle 7** unterteilt die Karzinome der Studienpopulation nach Lokalisation und Geschlecht.

Lokalisation	absoluter Anteil	relativer Anteil in Prozent
	männlich/weiblich	männlich/weiblich
Hypopharynx	4/2	9,5/14
Larynx	4/2	9,5/14
Nasopharynx	12/1	28/7
Mundhöhle	10/5	23/36
Oropharynx	13/4	30/29
gesamt	43/14	100/100

Tabelle 7: Übersicht über die Lokalisation der Karzinome des untersuchten Patientenkollektives

Ein signifikanter Unterschied in der Verbreitung der Lokalisationen bei Männern und Frauen besteht nicht ($p = 0,54$).

Nur zwei Patienten litten an einem Schmincke-Tumor (auch bekannt als Schmincke-Regaud-Tumor), also an einem undifferenzierten lymphoepithialen Karzinom WHO Grad 3. Bei 55 Patienten, das entspricht 96,5 % der Studienpopulation, konnte ein Plattenepithelkarzinom festgestellt werden. Eine Unterteilung der Entität des Plattenepithelkarzinoms (PECA) nach Differenzierungsgraden fand nicht statt.

Tabelle 8 zeigt, wie viele der untersuchten Patienten bereits zum Zeitpunkt des primären Stagings Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen hatten. Mehr als drei Viertel aller Studienteilnehmer hatten bereits Lymphknotenmetastasen, nur 14 % Fernmetastasen. In der Aufteilung nach den Geschlechtern zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,36$).

Metastasierung	absoluter Anteil LK/Fernmetastasen	relativer Anteil in Prozent LK/Fernmetastasen
ja	44/8	77,2/14
nein	13/49	22,8/86
gesamt	57/57	100/100

Tabelle 8: Übersicht über die Lymphknotenmetastasierung (LK) und Fernmetastasierung des Primärtumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bei der Betrachtung Rezidive ($n=18$) versus Erstmanifestationen ($n=39$) ergibt sich nach dem Geschlecht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,3$). Im männlichen Teil der Studienpopulation lagen 12 Rezidive (28 %) und 31 Erstmanifestationen (72 %) vor. Bei den 14 Frauen war das Verhältnis leicht aber nicht signifikant zugunsten der Rezidive verschoben. Hier lagen 6 Rezidive (43 %) und 8 Erstmanifestationen (57 %) vor. **Tabelle 9** zeigt zusammenfassend die Stadien nach UICC (Union international contre le cancer) in Studienpopulation, aufgeteilt nach Geschlecht. Die Stadieneinteilungen sind ausschließlich das Ergebnis des prätherapeutischen Stagings bzw. des Restagings vor dem Therapieblock bei Rezidivpatienten. Die fortgeschrittenen Stadien überwiegen deutlich. Stadium III und IV erreichen zusammen einen Anteil von 93 % an der Gesamtpopulation. Bei der männlichen Population lag der kombinierte Anteil der Stadien III und IV sogar bei über 97 %, bei den Frauen lag er mit 78 % deutlich darunter. Der geschlechtsspezifische Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,06 nicht signifikant.

Stadium	absoluter Anteil männlich/weiblich	relativer Anteil in Prozent männlich/weiblich
I	1/1	2/7
II	0/2	0/14
III	10/2	23/14
IV	32/9	74/64
gesamt	43/14	100/100

Tabelle 9: Geschlechtsbezogene Stadieneinteilung nach UICC

Im Rahmen der univariaten Analyse wurden auch für die Parameter Stadium III und IV nach UICC, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Lokalisation die Hazardrate für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben mittels Cox-Regression berechnet. Es zeigte sich, dass keiner der untersuchten Parameter, die den Stand der Tumorerkrankung definieren, einen signifikanten Risikofaktor in diesem Patientenkollektiv darstellt. Die entsprechenden Daten sind in **Tabelle 10** zusammengefasst.

Parameter	HR	1/HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Stadium III und IV				
Gesamtüberleben	0,72	1,39	0,17-3,08	0,65
progressionsfreies Überleben	0,57	1,76	0,17-1,88	0,35
Lymphknotenmetastasen				
Gesamtüberleben	0,52	1,93	0,22-1,22	0,13
progressionsfreies Überleben	0,74	1,35	0,35-1,59	0,44
Fernmetastasen				
Gesamtüberleben	1,36	0,74	0,46-3,98	0,57
progressionsfreies Überleben	1,39	0,72	0,54-3,62	0,49
Lokalisation				
Gesamtüberleben	0,85	1,18	0,38-1,90	0,69
progressionsfreies Überleben	1,17	0,86	0,60-2,29	0,65

Tabelle 10: Hazardrate für Eckparameter der Karzinomklassifikation

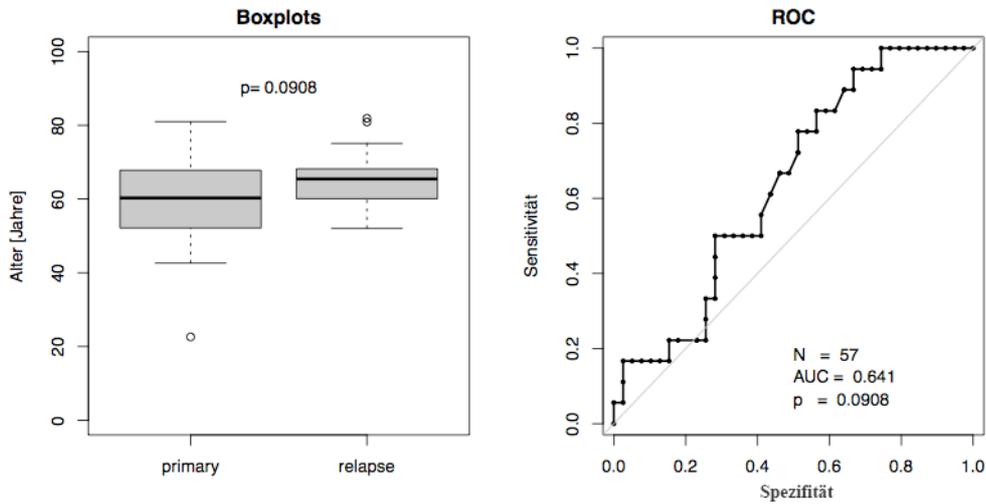
4.4. Primärmanifestation und Rezidiv

Von den 57 Studienteilnehmern lag bei 39 eine Erstmanifestation der Tumorerkrankung vor, bei den verbleibenden 18 lag ein Rezidiv einer bereits behandelten Erstmanifestation vor. **Tabelle 11** gibt einen Überblick über die wichtigsten bildbasierten Parameter in der Sortierung nach Primärmanifestation und Rezidiv.

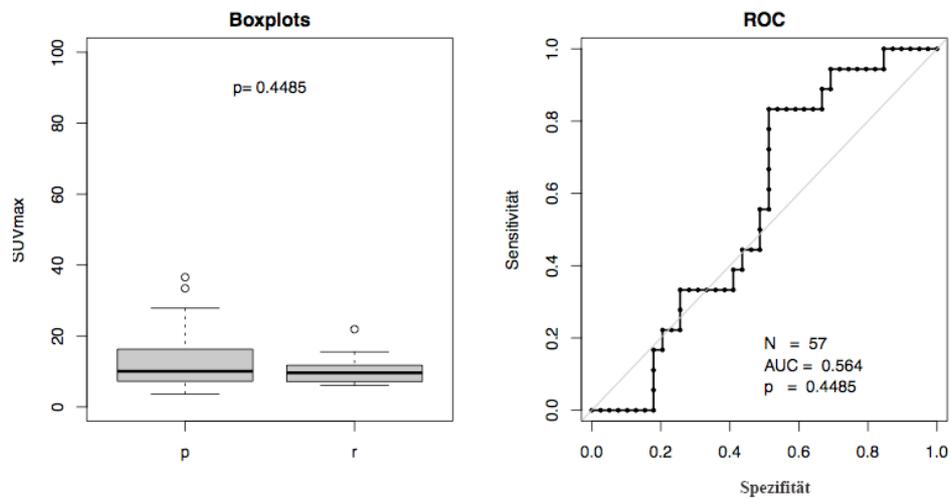
	Durchschnitt	Median	IQR	min.-max.	p-Wert
Alter					
primär	59,3	60,3	52,2-67,8	22,6-81	p = 0,09
Rezidiv	65,3	65,4	60,2-68,1	52-81,9	
SUVmax					
primär	13	10,1	7,2-16,3	3,6-36,6	p = 0,45
Rezidiv	10,3	9,6	7,2-11,6	6,1-21,9	
MTV					
primär	26,6	14,7	9,9-28,8	2,4-139	p = 0,02
Rezidiv	29,6	38,5	17,3-55	5,1-105	
ASP					
primär	20,5	19,5	13,4-25,3	0-57,3	p = 0,04
Rezidiv	33,9	23,9	18,6-46,2	10,9-98,9	

Tabelle 11: Übersicht über Alter, SUVmax, MTV und ASP der Patienten mit Primärmanifestation und Rezidiv (IQR = inter quartile range, Interquartilsabstand)

Für die Parameter Alter ($p = 0,09$) und SUVmax ($p = 0,45$) lassen sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede feststellen (siehe **Grafik 11** und **12**)

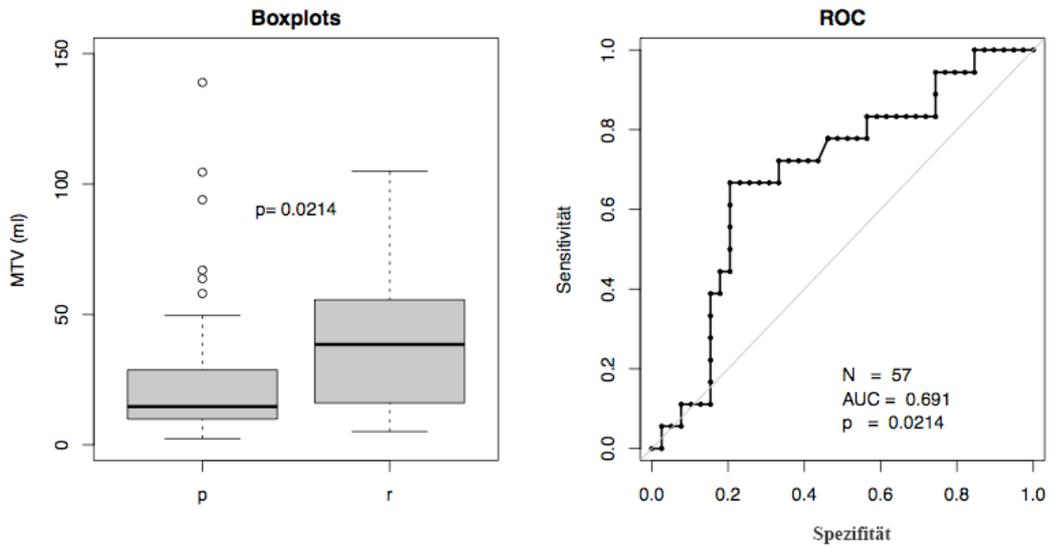


Grafik 11: Boxplot und ROC-Kurve der Verteilungsanalyse des Parameter Alter, in den Gruppen mit Primärmanifestation und Rezidiv

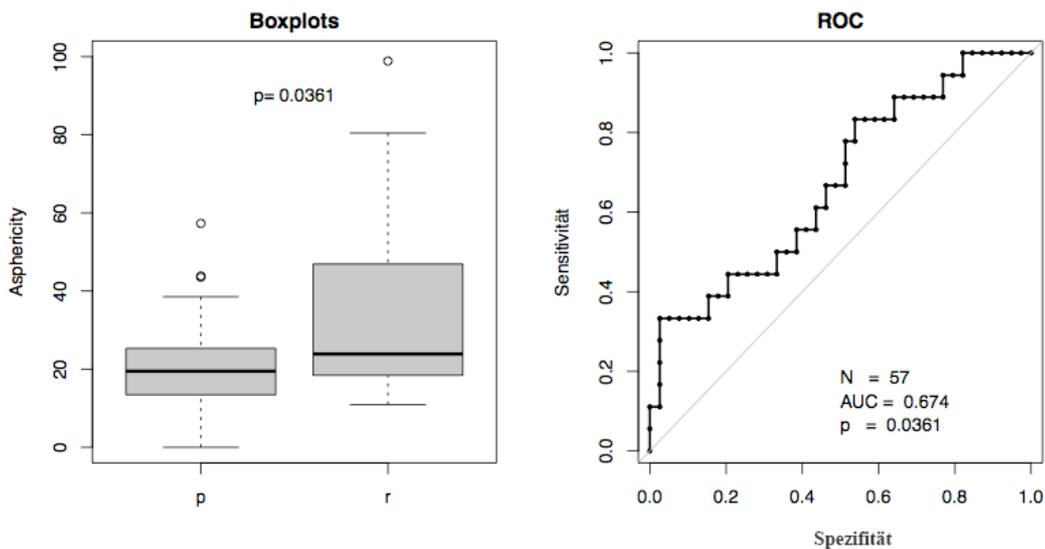


Grafik 12: Boxplot und ROC-Kurve der Verteilungsanalyse des Parameters SUVmax in den Gruppen mit Primärmanifestation und Rezidiv

Anders verhält es sich bei der Asphärizität und dem metabolischen Volumen. Für das MTV wurde mit einem p-Wert von 0,02 eine signifikante Korrelation von MTV und Rezidiv bzw. Erstmanifestation festgestellt. Rezidive hatten ein höheres MTV. Dies trifft auch für die Asphärizität mit einem p-Wert von 0,04 zu (siehe **Grafik 13** und **14**).



Grafik 13: Boxplot und ROC-Kurve der Verteilungsanalyse des Parameters MTV in den Gruppen mit Primärmanifestation und Rezidiv



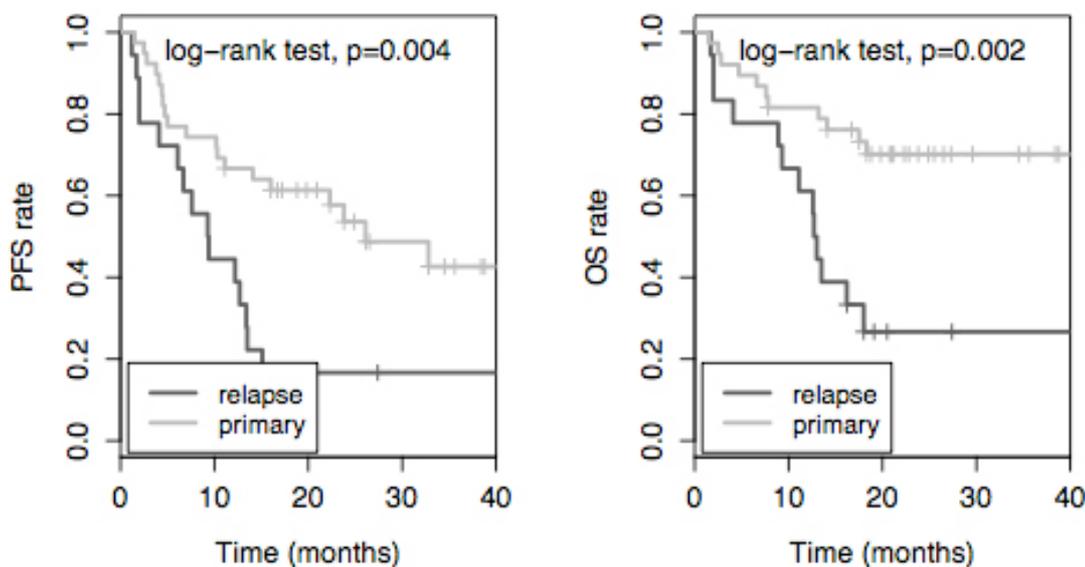
Grafik 14: Boxplot und ROC-Kurve der Verteilungsanalyse des Parameters Asphärizität in den Gruppen mit Primärmanifestation und Rezidiv

Für den Parameter „Manifestation“ – mit dem bezeichnet wird, ob eine Erstmanifestation der Erkrankung oder ein Rezidiv vorliegt – lässt sich über eine univariate Cox-Regression die Hazardrate berechnen. Hier zeigt sich, dass das Vorliegen eines Rezidives einen signifikanten Risikofaktor für das progressionsfreie Überleben (PFS; $p = 0,006$) und das Gesamtüberleben (OAS; $p = 0,003$) darstellt. **Tabelle 12** zeigt die Werte für die univariate Analyse im Überblick.

Manifestation	HR	div. HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Gesamtüberleben	3,45	0,29	1,32-5,25	$p = 0,003$
progressionsfreies Überleben	2,63	0,38	1,32-5,25	$p = 0,006$

Tabelle 12: Hazardrate des Parameters „Manifestation“ für PFS und OAS

Das Ergebnis der Kaplan-Meier-Kurvenanalyse zeigt, dass das Vorliegen eines Rezidives das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der Kohorte signifikant verkürzt. Die 2-Jahresüberlebensrate für OAS verkleinert sich im Falle eines Rezidives von 70 % bei Erstmanifestation auf 27 % beim Rezidiv und für PFS von 68 % bei Erstmanifestation auf 25 % beim Rezidiv (siehe **Grafik 15**).



Grafik 15: Kaplan-Meier-Kurven der Manifestation für PFS und OAS

In der multivariaten Analyse zeigt sich, dass das Rezidiv im Vergleich zur Erstmanifestation nur für das Gesamtüberleben einen Risikofaktor darstellt, nicht aber für das progressionsfreie Überleben (siehe **Tabelle 13**).

Manifestation	HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Gesamtüberleben	2,44	1,02-5,82	p = 0,045
progressionsfreies Überleben	1,68	0,79-3,54	p = 0,18

Tabelle 13: Hazardrate der Manifestation als Ergebnis der multivariaten Analyse

4.5. Erfolgte Therapien

Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die primären Therapien der untersuchten Patienten. Drei Patienten erhielten keine Therapie, da sie vor Therapieeinleitung verstarben.

primäre Therapie	absoluter Anteil (m/w)	relativer Anteil in Prozent (m/w)
Operation	10 (7/3)	20,4
palliative Operation	1 (1/0)	1,9
Strahlentherapie	2 (2/0)	3,7
palliative Strahlentherapie	2 (1/1)	3,7
Radiochemotherapie	38 (28/10)	68,5
palliative Radiochemotherapie	1 (1/0)	1,9
gesamt	54 (40/14)	100

Tabelle 14: Darstellung des absoluten und relativen Anteils der primären Therapien im Beobachtungszeitraum

4.6. Outcome der Patienten

Während der Beobachtungszeit starben 24 der 57 eingeschlossenen Patienten. Eine Patientin starb an einer Nierenblutung, die nicht direkt mit der Tumorerkrankung in Verbindung gebracht

werden konnte. Bei 10 der 32 überlebenden Patienten wurde ein Progress der Erkrankung festgestellt. Die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit in der gesamten Population – also sowohl für Patienten mit Erstmanifestation der Erkrankung als auch für Patienten mit einem Rezidiv – betrug 20,7 Monate (min. 1,5 Monate, max. 80,7 Monate). Die Gruppe der Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben, hatte eine durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 9,2 Monaten (min. 1,5 Monate, max. 18,3 Monate). Die Gruppe der Überlebenden zeigte eine durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit von 29,5 Monaten (min. 13,1 Monate, max. 80,7 Monate). Das progressionsfreie Überleben lag in der Gesamtpopulation insgesamt bei durchschnittlich 17,7 Monaten (min. 1,2 Monate, max. 79,2 Monate) und in der Gruppe der Patienten mit Tumorrezidiven bei 10,8 Monaten (min. 1,2 Monate, max. 32,8 Monate). Die Patienten wurden durchschnittlich über einen Zeitraum von 29,5 Monaten nach der PET- Untersuchung (min. 13,1 Monate, max. 80,7 Monate) weiterverfolgt.

4.6.1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (englisch: progression free survival, PFS) bezeichnet den Zeitraum zwischen Beginn der Beobachtung eines Patienten und dem gesicherten Beginn des Voranschreitens der Krankheit. In dieser Studie definiert es den Zeitraum zwischen der PET-Aufnahme im Rahmen des Stagings als Beginn der Beobachtungszeit und dem durch klinische Untersuchungen oder weitere Bildgebung bestätigten Progress der Erkrankung. Im Falle des sofortigen Versterbens des Patienten, ohne dass vorher ein Progress festgestellt wurde, ist das progressionsfreie Überleben identisch mit dem Gesamtüberleben. Wurde bei Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum kein Progress festgestellt und verstarben sie auch nicht während der Studie, so ist das progressionsfreie Überleben für diese Patienten identisch mit dem Gesamtüberleben und dem Follow-up, also dem Beobachtungszeitraum. In der gesamten Studienpopulation liegt der Durchschnitt des progressionsfreien Überlebens bei 17,7 Monaten (min. 1,2 Monate, max. 79,2 Monate). Von den 57 Patienten erlitten 34 – das entspricht 59,7 % – ein Rezidiv oder einen Progress der Erkrankung. Die in der Studie anhand von Parametern – wie beispielsweise dem Geschlecht – identifizierbaren Subgruppen lassen sich nach dem vorhandenen oder fehlenden Progress der Erkrankung innerhalb des Beobachtungszeitraumes unterteilen. **Tabelle 15** bietet einen Überblick über die Verteilung der wichtigsten Merkmalsgruppen.

		gesamt	kein Progress	Progress	p-Wert
Geschlecht	männlich	43	19	24	p = 0.300
	weiblich	14	4	10	
Alter		61,2	58,4	63,1	p = 0.1988
UICC-Stadium	1	2	0	2	p = 0.588
	2	2	1	1	
	3	12	6	6	
	4	41	16	25	
Lokalisation	Hypopharynx	6	1	5	p = 0.731
	Larynx	6	2	4	
	Nasopharynx	13	6	7	
	Mundhöhle	15	6	9	
	Oropharynx	17	8	9	

Tabelle 15: Sortierung von Alter, Geschlecht, UICC-Stadium und Lokalisation nach dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines Krankheitsprogresses im Beobachtungszeitraum

Für keinen der untersuchten Parameter – Alter, Geschlecht, UICC-Stadium, Lokalisation und Alter – lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit progressionsfreiem Überleben bzw. ohne progressionsfreies Überleben im beobachteten Zeitraum feststellen (siehe p-Werte der **Tabelle 15**).

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens im Zusammenhang mit PET-spezifischen Daten erfolgt jeweils in den Kapiteln zu SUVmax, MTV und Asphärizität.

4.6.2. Gesamtüberleben

Mit dem Begriff Gesamtüberleben (englisch overall survival, OAS) bezeichnet man in einer Studie den Zeitraum zwischen dem Beginn der Beobachtung eines Patienten und seinem Versterben als Endpunkt. Mit dieser Zeitspanne als Parameter lassen sich z.B. onkologische Therapien evaluieren. In dieser Studie zeigt das OAS, wie lange der Patient nach der initialen PET-Untersuchung im Rahmen des Stagings mit seiner Tumorerkrankung überlebt hat. Sollte

der Patient nicht innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben sein, bildet das OAS die Zeit zwischen PET-Untersuchung und dem letzten dokumentierten Kontakt im Rahmen der posttherapeutischen Kontrolle ab. In die Berechnung gingen die Daten von 56 Patienten ein. Eine Patientin verstarb an einer Nierenblutung, die nicht sicher im Zusammenhang mit der Krebserkrankung stand. In der gesamten Studienpopulation liegt das OAS bei durchschnittlich 20,7 Monaten (min. 1,5 Monate, max. 80,7 Monate). Je nachdem ob die Patienten innerhalb der Beobachtungszeit der Studie verstarben oder nicht, lassen sich diese anhand der Parameter Geschlecht, UICC-Stadium, Lokalisation und Alter parallel zum progressionsfreiem Überleben in zwei Gruppen aufteilen. **Tabelle 16** bietet einen Überblick über die Daten.

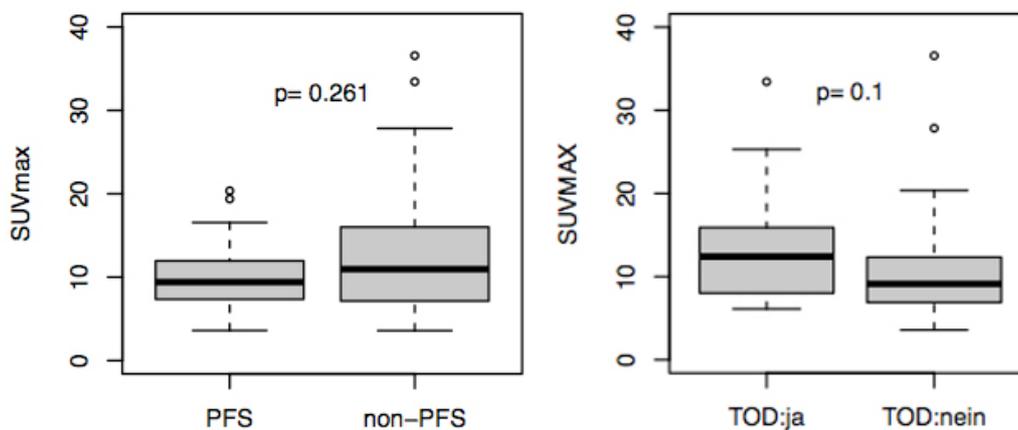
		gesamt	verstorben	nicht verstorben	p-Wert
Geschlecht	männlich	43	18	25	p = 0.784
	weiblich	13	6	7	
Alter		61,2	63	59,8	p = 0.5
UICC-Stadium	1	2	1	1	p = 0.895
	2	2	1	1	
	3	12	4	8	
	4	40	18	22	
Lokalisation	Hypopharynx	5	2	3	p = 0.516
	Larynx	6	4	2	
	Nasopharynx	13	4	9	
	Mundhöhle	15	8	7	
	Oropharynx	17	6	11	

Tabelle 16: Sortierung von Alter, Geschlecht, UICC-Stadium und Lokalisation nach Versterben oder Überleben im Beobachtungszeitraum

Für keinen der untersuchten Parameter – Geschlecht, UICC-Stadium, Lokalisation und Alter – lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten im beobachteten Zeitraum feststellen (siehe p-Werte der **Tabelle 16**). Die Analyse des Gesamtüberlebens in Zusammenhang mit PET-spezifischen Daten erfolgt jeweils in den Kapiteln zu SUVmax, MTV und Asphärizität.

4.7. SUVmax

SUVmax gibt als Maximalwert des Tracer-Uptakes in einem Voxel Auskunft über die Aufnahme von ^{18}F -FDG durch das Karzinom. In dem untersuchten Kollektiv lag SUVmax zwischen 3,6 und 36,6 mit einem Median von 9,7 (IQR 7,1-14,8). Für einzelne Teilkollektive variierte der SUVmax-Wert. Schlüsselte man den SUVmax nach dem Überleben der Studienteilnehmer auf zeigt sich, dass der Median der verstorbenen Patienten bei 12,4 liegt (min. 6,1, max. 33,4), während er bei den Überlebenden 9,1 beträgt (min. 3,6, max. 36,6). Eine Aufteilung nach dem Progress der Erkrankung ergibt einen Median von 9,4 (min. 3,6, max. 20,4) bei Patienten ohne Progress und einen Median von 11,0 (min. 3,6, max. 36,6) bei Patienten mit Progress der Erkrankung. Der Unterschied von SUVmax in den Subgruppen ist mit einem p-Wert von 0,26 für PFS und 0,1 für OAS bei beiden Parametern nicht signifikant. **Grafik 16** zeigt die Verteilung von SUVmax in den jeweiligen Gruppen der Outcome-Parameter als Boxplot.



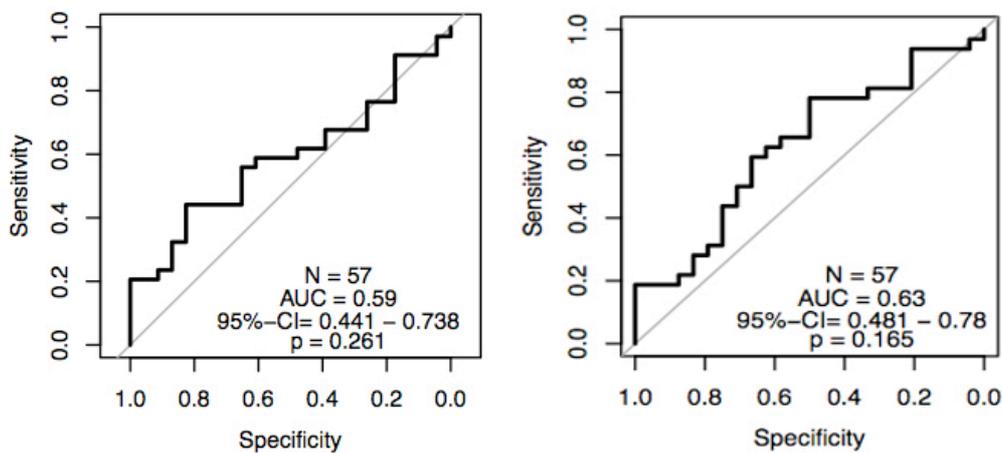
Grafik 16: Verteilung der SUVmax-Werte der vier Patientengruppen: mit Progress (non-PFS), ohne Progress der Erkrankung (PFS), Verstorbene (Tod:ja) und Überlebende (Tod:nein)

Das Ergebnis der univariaten Cox-Regression zeigt, dass ein SUVmax-Wert über dem Median keinen Risikofaktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben darstellt (siehe **Tabelle 17**).

SUVmax > 9,7	HR	div. HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Gesamtüberleben	1,86	0,54	0,82-4,27	p = 0,14
progressionsfreies Überleben	1,54	0,65	0,78-3,04	p = 0,21

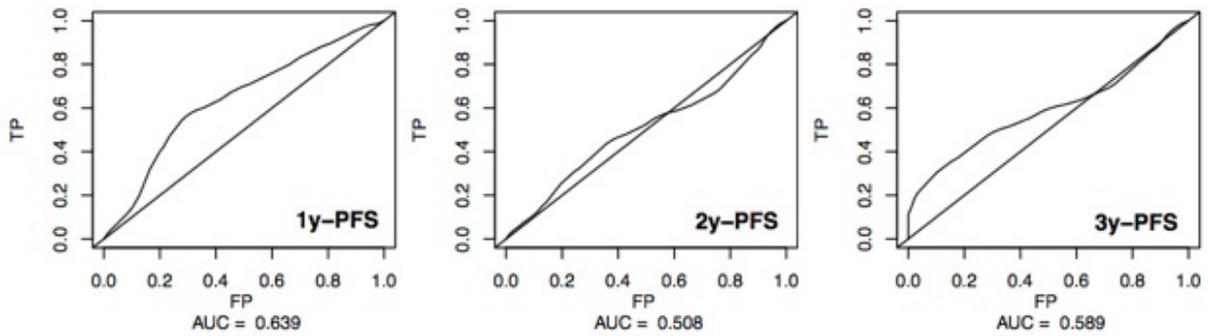
Tabelle 17: Hazardwerte von SUVmax > 9,7 (Median) aus der univariaten Cox-Regression

Auch in der ROC-Analyse zeigte sich, dass SUVmax keine Möglichkeit der Prädiktion bietet bzw. nur bei sehr geringer Sensitivität und Spezifität. Dies gilt für das progressionsfreie Überleben (AUC = 0,59, p = 0,26) und für das Gesamtüberleben (AUC = 0,63, p = 0,165). Die korrespondierenden ROC-Kurven sind in **Grafik 17** dargestellt.

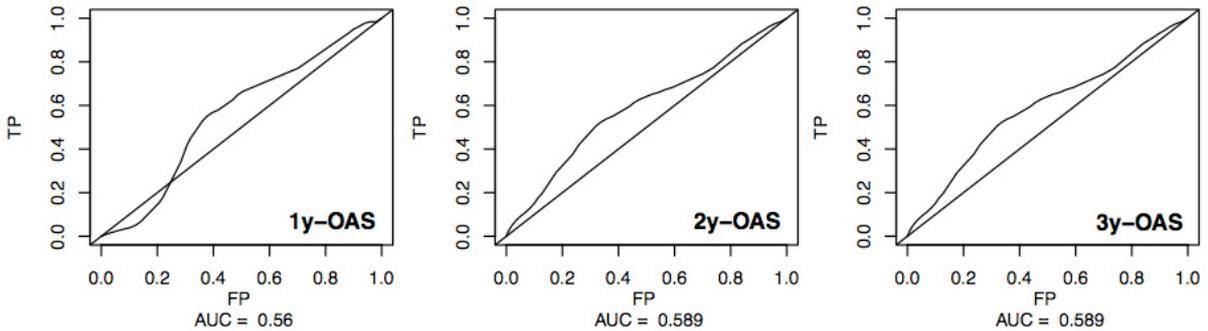


Grafik 17: ROC-Kurven für SUVmax für das progressionsfreie Überleben (links) und das Gesamtüberleben (rechts)

Durch die Analyse der zeitabhängigen ROC-Kurven von SUVmax bestätigt sich dieses Ergebnis. Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben ist SUVmax in der Studie ohne starke prädiktive Bedeutung. Mit AUC-Werten von 0,639 für das erste Jahr, 0,508 für das zweite Jahre und 0,589 für das dritte Jahre unterscheidet sich SUVmax nur minimal von Zufallswerten in Sensitivität und Spezifität (siehe **Grafik 18**). Für das Gesamtüberleben ist das Ergebnis ähnlich (siehe **Grafik 19**).

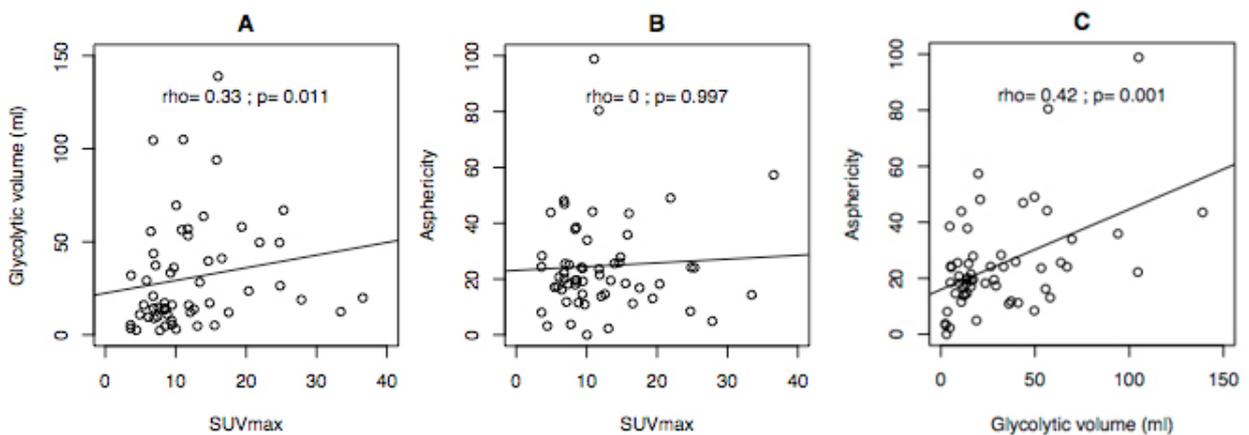


Grafik 18: Zeitabhängige ROC-Kurven für PFS und SUVmax für die Follow-up Jahre 1-3



Grafik 19: Zeitabhängige ROC-Kurven für OAS und SUVmax für die Follow-up Jahre 1-3

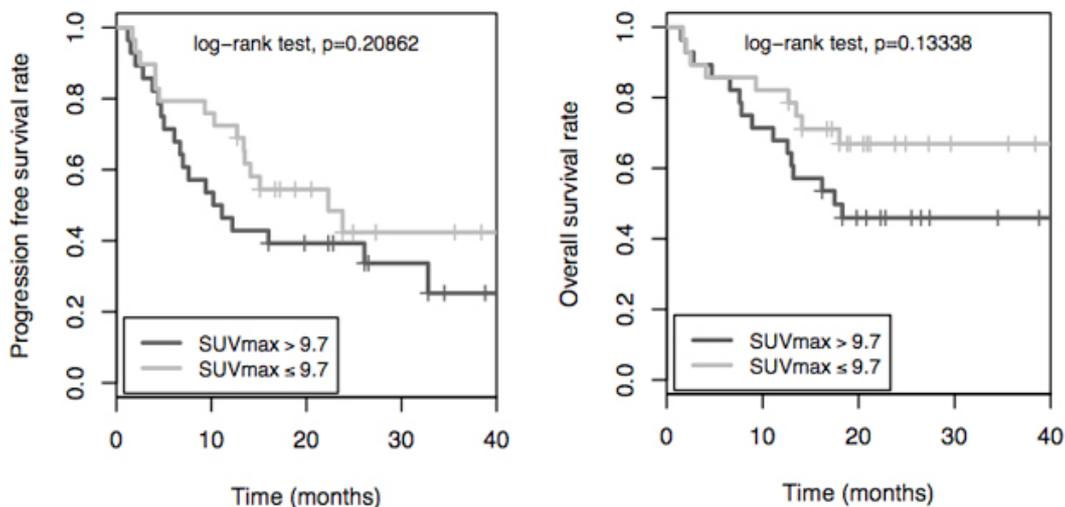
SUVmax korreliert in dieser Arbeit nur leicht mit MTV (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $\rho = 0,33$, $p = 0,01$), jedoch nicht mit der Asphärizität (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $\rho = 0$, $p = 0,9$). **Grafik 20** zeigt diese und die in Kapitel 4.8. und 4.9. besprochenen Korrelationen grafisch.



Grafik 20: Korrelation von SUV max mit MTV (A), Asphärizität (rechts)

Durch Kaplan-Meier-Analysen konnte weiterhin gezeigt werden, dass SUVmax in dieser Arbeit keinen prädiktiven Wert für das Überleben der Studienteilnehmer zeigt – weder für das

progressionsfreie Überleben ($p = 0,21$) noch für das Gesamtüberleben ($p = 0,13$). **Grafik 21** zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven.



Grafik 21: Kaplan-Meier-Kurven für SUVmax bezüglich PFS und OAS

Die Ergebnisse der statistischen Analyse des SUVmax zeigen also, dass SUVmax für keinen der untersuchten Outcome-Parameter einen prädiktiven Wert besitzt und keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf das Überleben der Studienteilnehmer hat. SUVmax korreliert lediglich tendenziell aber nicht signifikant mit dem metabolischen Tumolvolumen und zeigt keine Korrelation mit der Asphärizität der Karzinome.

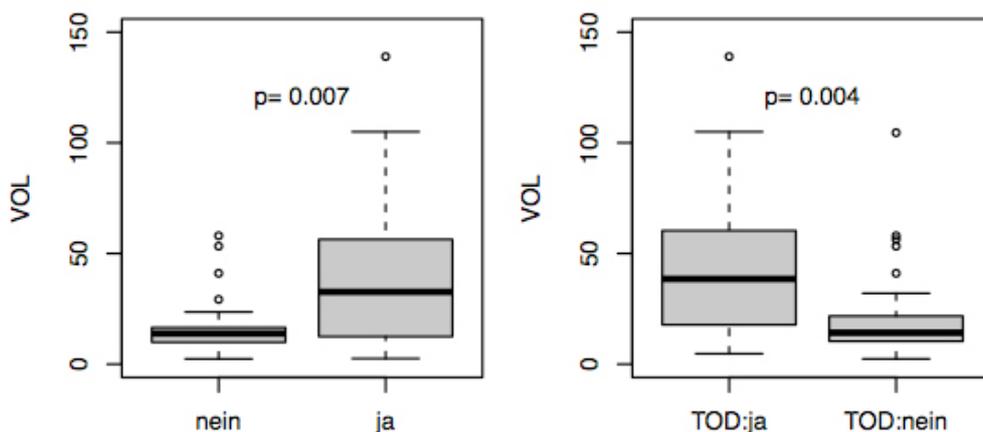
4.8. MTV

Der MTV-Wert bietet Aufschluss über das Volumen des Tumors mit aktivem Glukosestoffwechsel, also über den metabolisch aktiven Anteil. In dieser Studie lag der Median des metabolischen Tumolvolumens bei 17,2 ml (IQR, 10,9-43,7) und variierte von 2,4 bis 139 ml. Schlüsselt man das MTV nach dem Überleben der Studienteilnehmer auf, zeigt sich, dass der Median der verstorbenen Patienten bei 38,5 ml liegt (min. 4,7 ml, max. 139 ml), während er bei den Überlebenden 14,2 ml beträgt (min. 2,4 ml, max. 104,8 ml). Eine Aufteilung nach dem Progress der Erkrankung ergibt einen Median von 13,9 ml (min. 2,4 ml, max. 58 ml) bei Patienten ohne Progress und einen Median von 32,6 ml (min. 2,6 ml, max. 139 ml) bei Patienten mit Progress der Erkrankung (siehe **Tabelle 18**).

	N	Median	IQR	min.-max.	p-Wert
kein Progress	23	13,9	9,9-16,6	2,4-58	p = 0,007
Progress	34	32,6	13-56,2	2,6-139	
Überlebende	32	14,2	10,6-20,8	2,4-100,4	p = 0,004
Verstorbene	24	38,5	19,3-58,6	4,7-139	

Tabelle 18: Verteilungsanalyse von MTV auf die verschiedenen Outcome-Patientengruppen

Der Unterschied im MTV in den Teilgruppen ist mit einem p-Wert von 0,007 für PFS und 0,004 für OAS bei beiden Parametern signifikant. **Grafik 22** zeigt die Verteilung von MTV in den jeweiligen Gruppen als Boxplot.



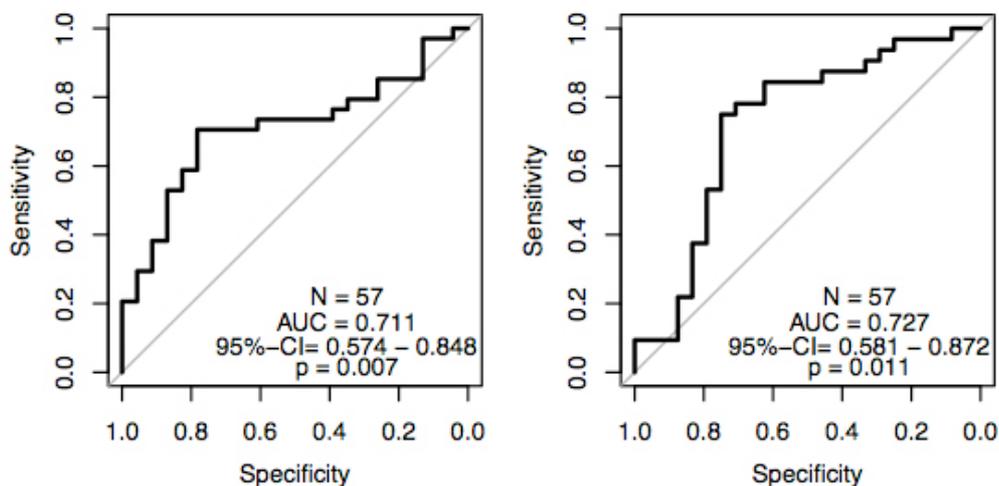
Grafik 22: Verteilung der MTV-Werte der vier Patientengruppen: mit Progress (non-PFS), ohne Progress der Erkrankung (PFS), Verstorbene (Tod:ja) und Überlebende (Tod:nein)

Das Ergebnis der univariaten Cox-Regression zeigt, dass ein MTV-Wert über dem Median von 17,2 deutlich das Risiko für ein verkürztes progressionsfreies Überleben ($p = 0,001$) und Gesamtüberleben ($p = 0,002$) erhöht (siehe **Tabelle 19**).

MTV > 17,2	HR	div. HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Gesamtüberleben	4,40	0,23	1,74-11,17	p = 0,002
progressionsfreies Überleben	3,41	0,29	1,65-6,17	p = 0,001

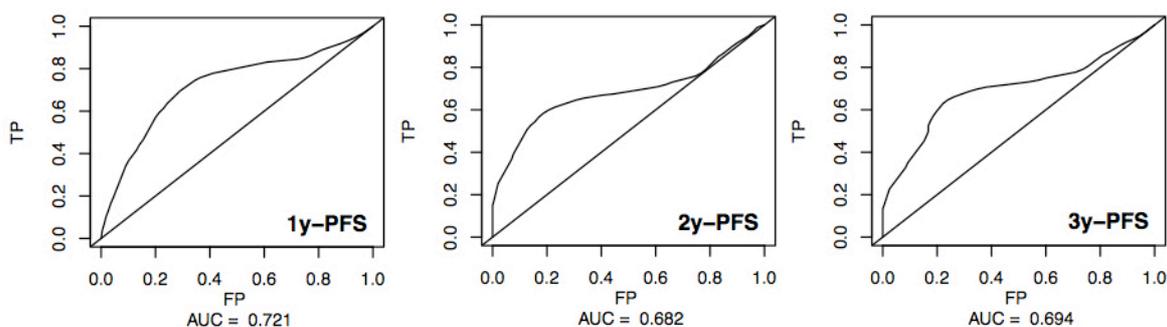
Tabelle 19: Hazardwerte von MTV > 17,2 (Median) aus der univariaten Cox-Regression

In der ROC-Analyse zeigte sich, dass MTV sowohl für das progressionsfreie Überleben (AUC = 0,71, $p = 0,007$) als auch für das Gesamtüberleben (AUC = 0,72, $p = 0,001$) einen prädiktiven Wert besitzt. Die korrespondierenden ROC-Kurven sind in **Grafik 23** zu sehen.

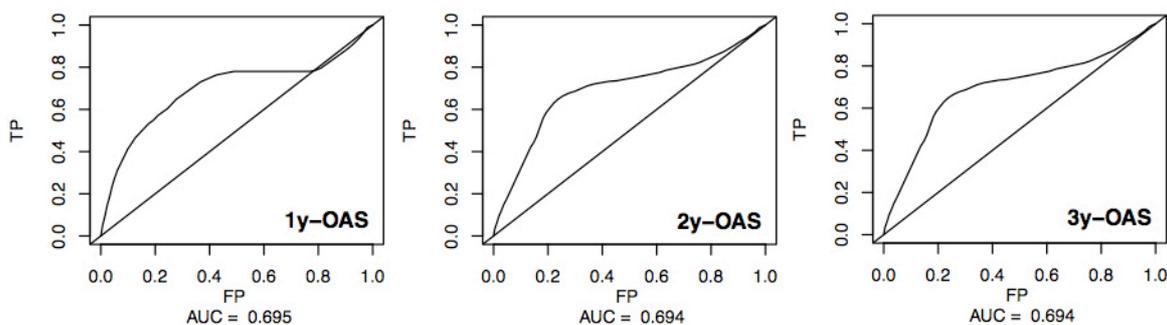


Grafik 23: ROC-Kurven für MTV für das progressionsfreie Überleben (links) und das Gesamtüberleben (rechts)

In der Analyse der zeitabhängigen ROC-Kurven bestätigt sich dieses Ergebnis. MTV zeigt für das progressionsfreie Überleben für ein Jahr einen AUC-Wert von 0,721, für zwei Jahre 0,682 und für drei Jahre 0,694 (siehe **Grafik 24**). Auch beim Gesamtüberleben zeigt das MTV mit AUC-Werten von 0,695 für ein Jahr und 0,694 für zwei und drei Jahre bessere Prädiktionseigenschaften als SUVmax (siehe **Grafik 25**).



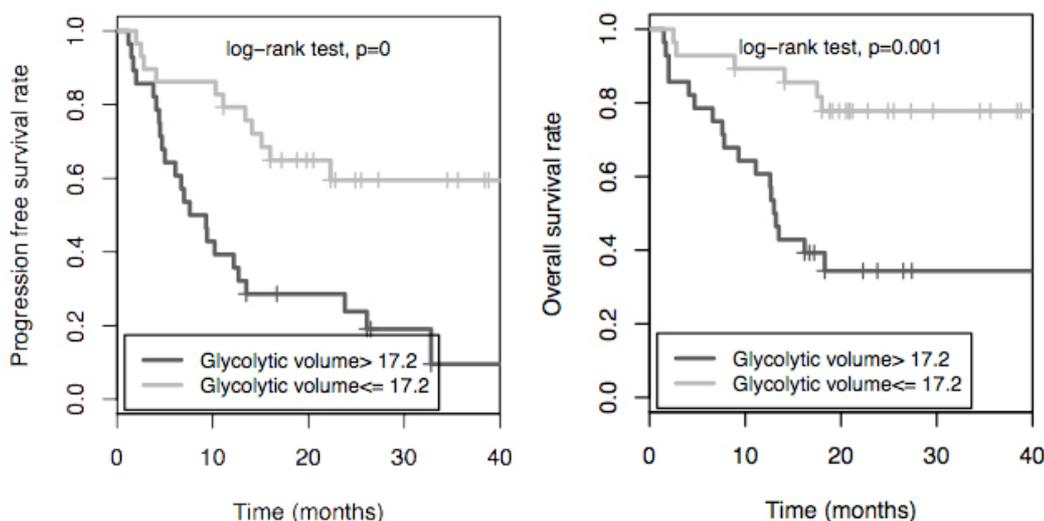
Grafik 24: Zeitabhängige ROC-Kurven für PFS und MTV für die Follow-Up Jahre 1-3



Grafik 25: Zeitabhängige ROC-Kurven für OAS und MTV für die Follow-Up Jahre 1-3

MTV korreliert in dieser Arbeit nicht signifikant mit SUVmax (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $\rho = 0,33$, $p = 0,011$), jedoch deutlich mit der Asphärizität (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $\rho = 0,42$, $p = 0,001$) (siehe **Grafik 20**).

Auch durch Kaplan-Meier-Analysen konnte gezeigt werden, dass MTV in dieser Arbeit einen hohen prädiktiven Wert für das Überleben der Studienteilnehmer hat. Dies trifft sowohl für das progressionsfreie Überleben ($p < 0,001$) als auch für das Gesamtüberleben ($p = 0,01$) zu. Die 2-Jahresüberlebensrate fällt bei einem MTV über dem Median auf 34 % ab, im Vergleich zu 78 % bei einem MTV unter 17,2 ml (siehe **Grafik 26**).



Grafik 26: Kaplan-Meier-Kurven für MTV bezüglich PFS und OAS

Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigen also, dass MTV nicht signifikant mit SUVmax und deutlich mit der Asphärizität korreliert. Anhand der ROC-Kurven kann man erkennen, dass MTV stark prädiktiv für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben ist und damit – anders als SUVmax – einen Vorhersagewert für das Outcome der Patienten bietet. In der Kaplan-Meier-Analyse des MTV zeigt sich ebenfalls ein hoher prädiktiver Wert von MTV für die untersuchten Parameter. Auch in der univariaten Cox-Regression konnte MTV sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben vorhersagen.

4.9. Asphärizität

Die Asphärizität gibt als Funktion der Heterogenität Auskunft über die Unregelmäßigkeit der Form eines Tumors im Vergleich zur Idealform der perfekten Kugel gleichen Volumens. In dieser Studie lag der Median der ASP bei 20,1 (IQR 14,6-27,8, min. <1, max. 98,9). Schlüsselt man ASP nach dem Überleben der Studienteilnehmer auf, zeigt sich, dass der Median der verstorbenen Patienten bei 24,7 liegt (min. 2,3, max. 98,9), während er bei den Überlebenden 18,7 (min. 0, max. 57,3) beträgt. Eine Aufteilung nach dem Progress der Erkrankung ergibt einen Median von 18 (min. 0, max. 43,9) bei Patienten ohne Progress und von 24,2 (min. 2,3, max. 98,9) bei Patienten mit Progress der Erkrankung (siehe **Tabelle 20**).

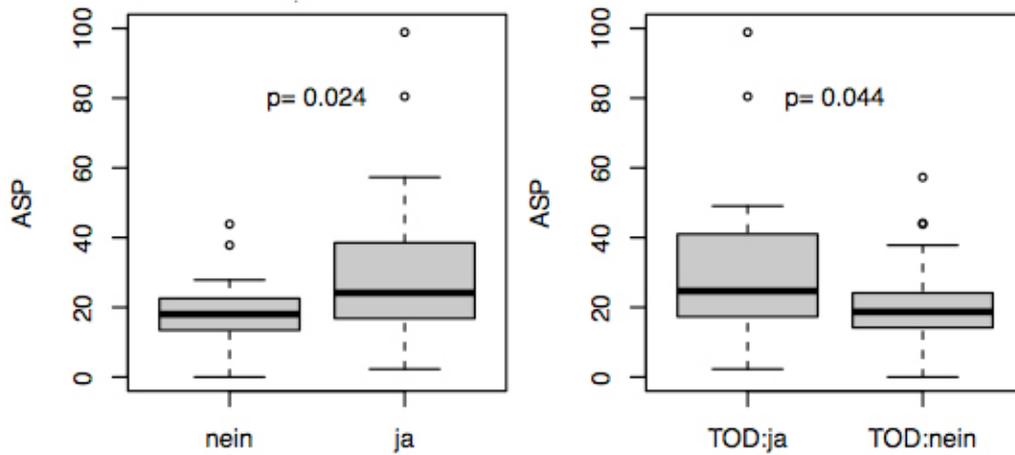
	N	Median	IQR	min.-max.	p-Wert
kein Progress	23	18	13,4-22,6	0-43,9	p = 0,024
Progress	34	24,2	17,2-37,9	2,3-98,9	
Überlebende	32	18,7	14,4-24	0-57,3	p = 0,044
Verstorbene	24	24,7	17,9-39,8	2,3-98,9	

Tabelle 20: Verteilungsanalyse von ASP auf die verschiedenen Outcome-Patientengruppen

Der Unterschied in ASP zwischen den Teilgruppen ist mit einem p-Wert von 0,02 für PFS und 0,04 für OAS bei beiden Parametern signifikant. **Grafik 27** zeigt die Verteilung von ASP in den jeweiligen Gruppen als Boxplot. Das Ergebnis der univariaten Cox-Regression zeigt, dass ein ASP-Wert über dem Median von 20,1 das Risiko für ein verkürztes progressionsfreies Überleben ($p = 0,04$) und Gesamtüberleben ($p = 0,04$) erhöht (siehe **Tabelle 21**).

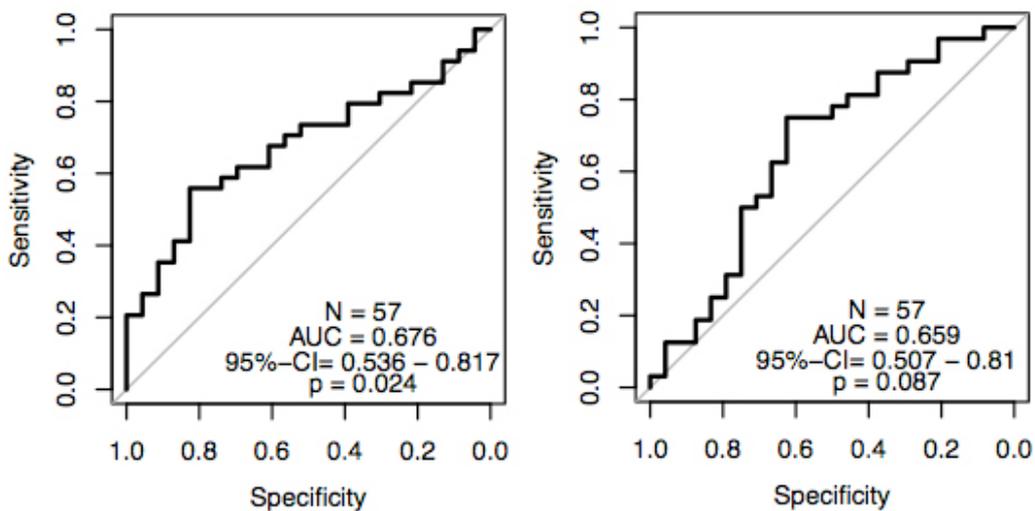
ASP > 20,1	HR	div. HR	Konfidenzintervall	p-Wert
Gesamtüberleben	2,49	0,40	1,06-5,82	p = 0,04
progressionsfreies Überleben	2,41	0,41	1,65-7,05	p = 0,01

Tabelle 21: Hazardwerte von ASP > 20,1 (Median) aus der univariaten Cox-Regression



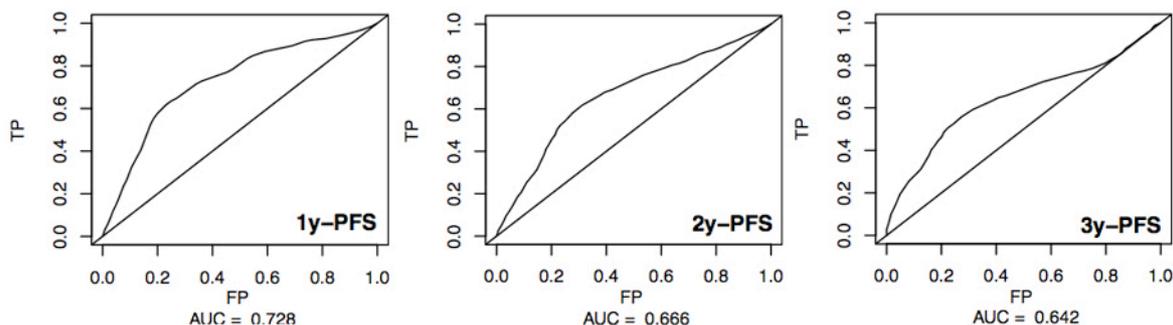
Grafik 27: Verteilung der ASP-Werte der vier Patientengruppen: mit Progress (non-PFS), ohne Progress der Erkrankung (PFS), Verstorbene (Tod:ja) und Überlebende (Tod:nein)

In der ROC-Analyse zeigte sich, dass ASP nur für das progressionsfreie Überleben (AUC = 0,676, $p = 0,024$) einen prädiktiven Wert besitzt. Für das Gesamtüberleben jedoch ergibt sich kein prädiktiver Wert (AUC = 0,659, $p = 0,87$). Die korrespondierenden ROC-Kurven sind in **Grafik 28** dargestellt.

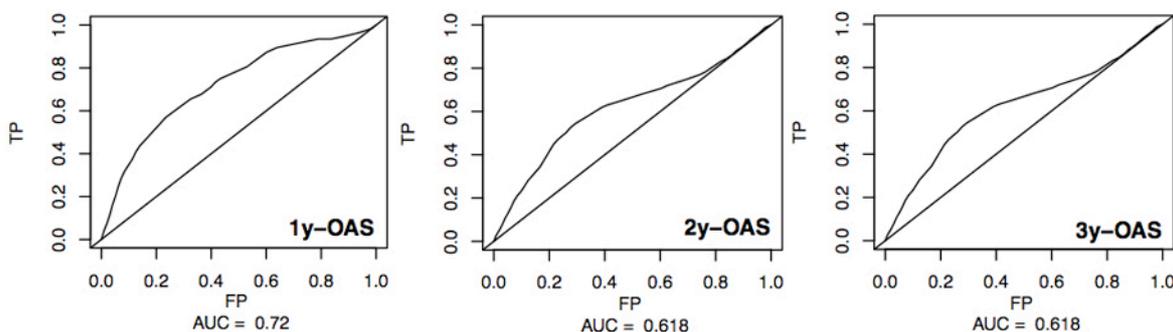


Grafik 28: ROC-Kurven von ASP für das progressionsfreie Überleben (links) und das Gesamtüberleben (rechts)

In der Analyse der zeitabhängigen ROC-Kurven zeigt ASP für das progressionsfreie Überleben für das erste Jahr einen AUC-Wert von 0,728, für das zweite Jahr von 0,666 und für das dritte Jahr von 0,642. Auch beim Gesamtüberleben zeigt ASP mit AUC-Werten von 0,72 für das erste Jahr und 0,618 für das zweite und dritte Jahr bessere prädiktive Eigenschaften als SUVmax (siehe **Grafik 29** und **30**).

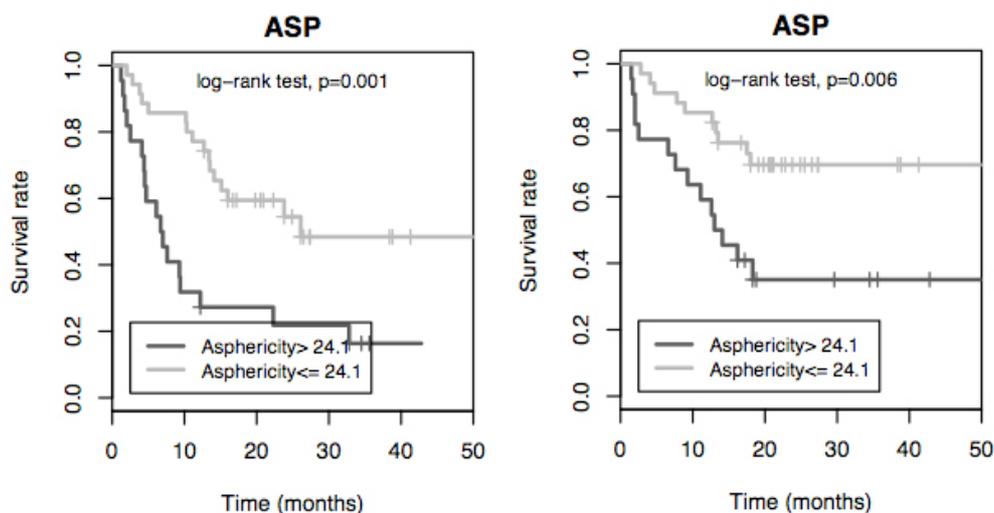


Grafik 29: Zeitabhängige ROC-Kurven für PFS und ASP für die Follow-Up Jahre 1-3



Grafik 30: Zeitabhängige ROC-Kurven für OAS und ASP für die Follow-Up Jahre 1-3

ASP korreliert mit MTV (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $\rho = 0,42$, $p = 0,001$), jedoch nicht mit SUVmax (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient $\rho = 0$, $p = 0,9$) (siehe **Grafik 20**). Auch durch Kaplan-Meier-Analysen konnte gezeigt werden, dass ASP in dieser Arbeit einen prädiktiven Wert für das Überleben der Studienteilnehmer hat. Dies trifft sowohl für das progressionsfreie Überleben ($p = 0,001$) als auch für das Gesamtüberleben ($p = 0,006$) zu. Eine Asphärizität über dem Median senkt die 2-Jahresüberlebensrate auf 42 % im Vergleich zu 71 % bei einer Asphärizität unter dem Median (siehe **Grafik 31**).

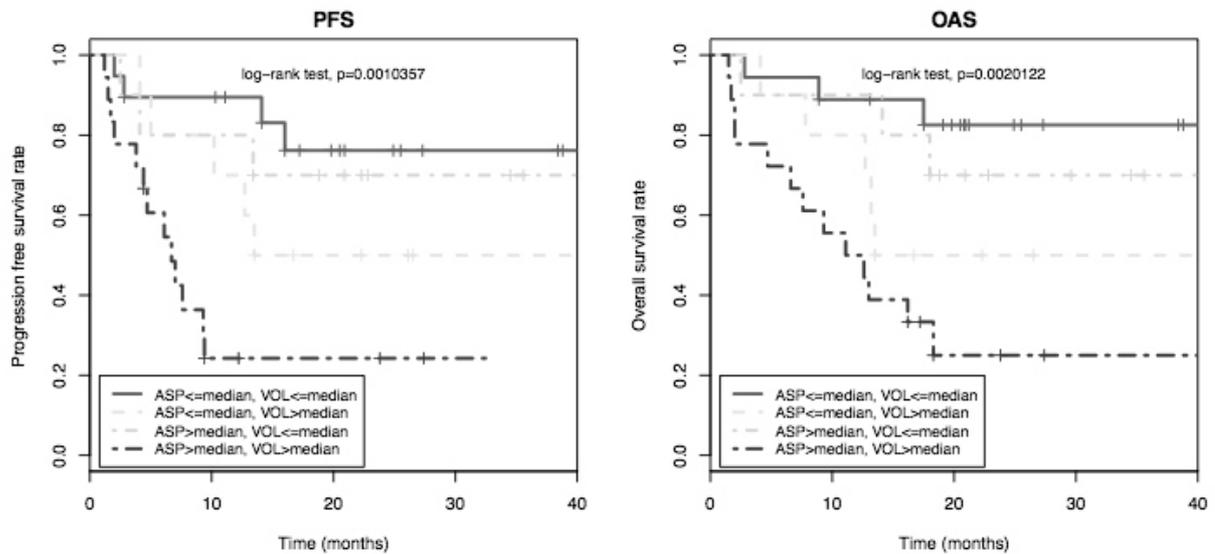


Grafik 31: Kaplan-Meier-Kurven für ASP bezüglich PFS und OAS

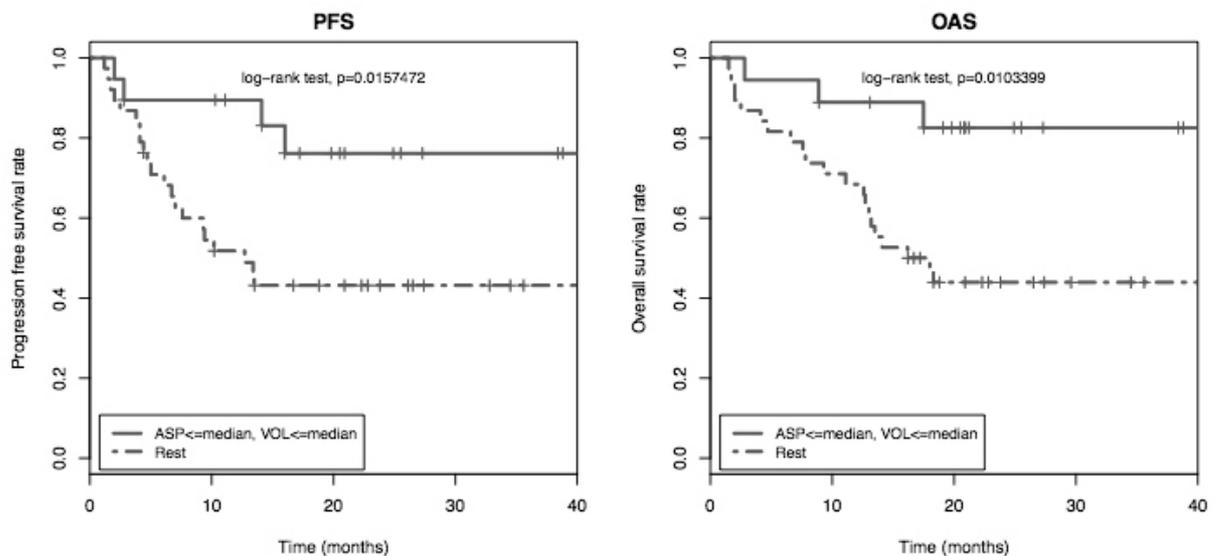
Die Ergebnisse der statistischen Analyse zeigen, dass ASP signifikant mit MTV jedoch nicht mit SUVmax korreliert. Die univariate Analyse zeigt ein signifikantes Risiko für ein verkürztes PFS und OAS bei einem ASP-Wert über dem Median. Anhand der ROC-Kurven kann man jedoch erkennen, dass ASP zwar stark prädiktiv für das progressionsfreie Überleben ist, jedoch die Signifikanz als Prädiktor für das Gesamtüberleben nicht erreicht. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein Asphäritätswert von 24,1 als geeigneter Schwellenwert zur Prädiktion von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben.

4.10. Prädiktiver Wert der Kombination von MTV und ASP

Durch die Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass ASP zusätzlichen prädiktiven Wert bei Tumoren mit höherem MTV erhält. Dieser Zusammenhang gilt sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben. Liegt bei einem MTV über dem Median zusätzlich eine Asphärität über dem Median vor, so beträgt die 2-Jahresüberlebensrate für PFS 24 % im Vergleich zu 50 % bei einer Asphärität unter dem Median ($p = 0,001$). Gleichzeitig verbessert eine Asphärität und ein MTV unter dem Median die Prognose des Outcomes der betroffenen Patienten signifikant im Vergleich zu den restlichen Patienten der Studie ($p = 0,01$ für PFS sowie OAS). **Grafik 32** und **33** stellen diese Zusammenhänge grafisch dar.

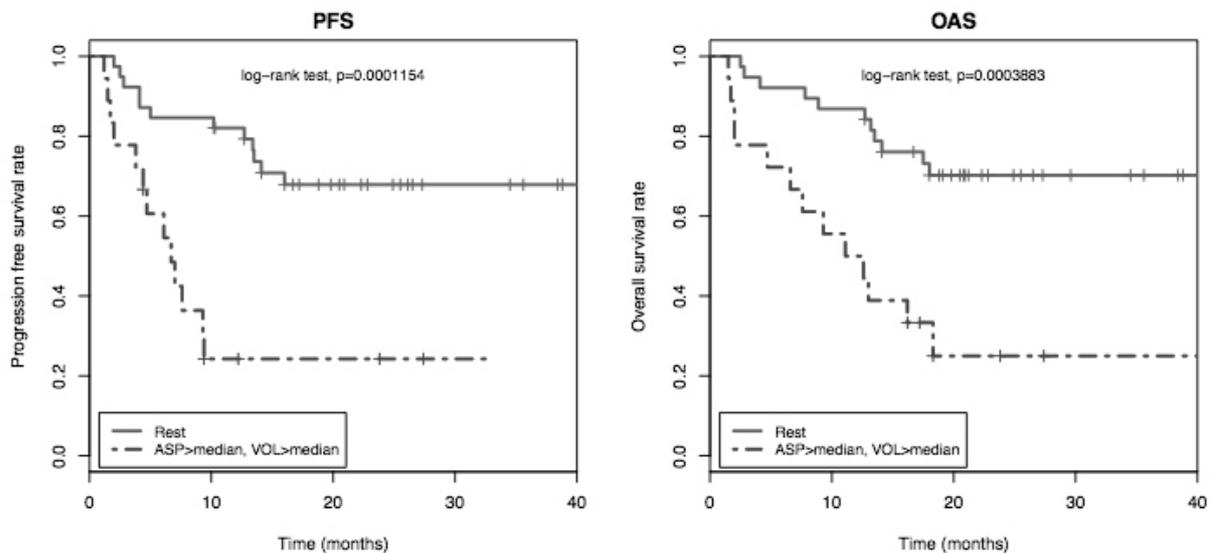


Grafik 32: Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OAS der 4 Teilgruppen



Grafik 33: Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OAS mit Vergleich von ASP und MTV < Median zu den übrigen Patienten

Ein über dem Median liegendes MTV des Tumors in Kombination mit einer Asphärität über dem Median ist im Vergleich zur restlichen Studienpopulation hoch prädiktiv für eine schlechtere Prognose bzgl. des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,0001$) und des Gesamtüberlebens ($p = 0,0004$) (siehe **Grafik 34**).



Grafik 34: Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OAS mit Vergleich von ASP und MTV > Median zu den übrigen Patienten

In der multivariaten Analyse kann die Kombination von MTV und ASP über dem Median als signifikanter Risikofaktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben ($p < 0,001$) und verkürztes Gesamtüberleben ($p = 0,015$) identifiziert werden (siehe **Tabelle 22**).

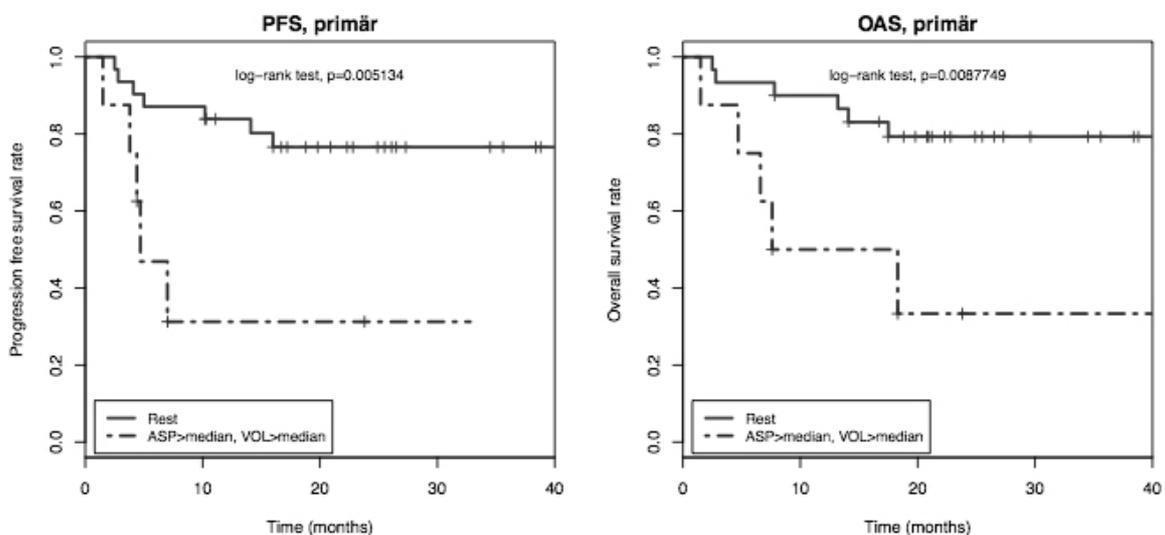
	HR	Konfidenzintervall	p-Wert
ASP > 20,1 + MTV > 17,2 ml			
Gesamtüberleben	2,92	1,23-6,95	$p = 0,015$
progressionsfreies Überleben	3,75	1,78-7,94	$p < 0,001$

Tabelle 22: Ergebnis der multivariaten Analyse des Kombinationsparameters aus ASP > 20,1 und MTV > 17,2 ml bezüglich OAS und PFS.

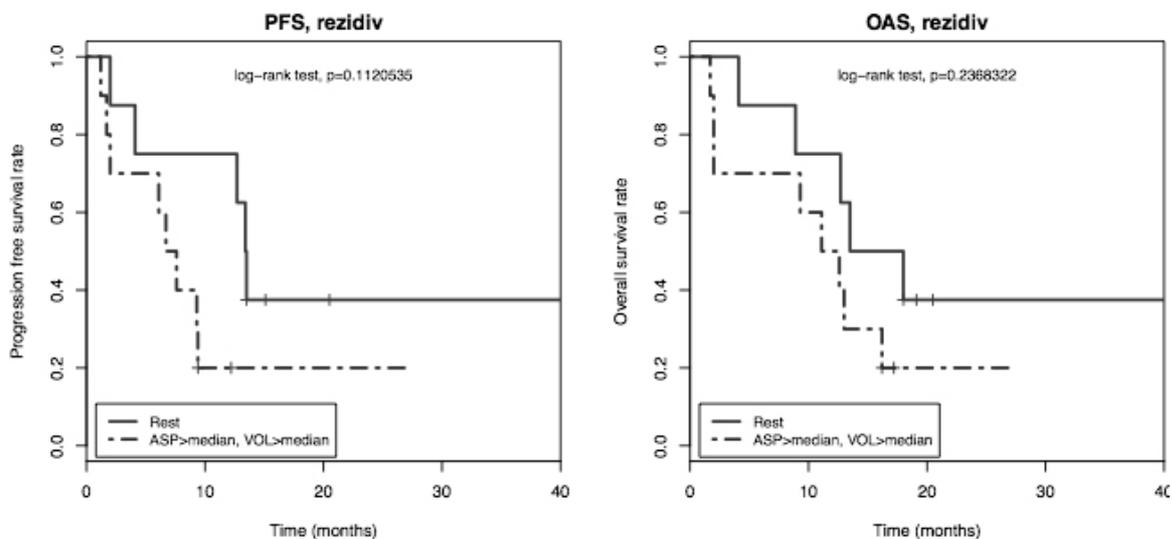
4.10.1. Unterscheidung zwischen Primärmanifestation und Rezidiv

Im Falle der Erstmanifestation senkt die Kombination aus ASP und MTV über dem Median die 2-Jahresüberlebensrate für PFS von 70 % auf 33 % ($p = 0,005$) und für OAS von 77 % auf 31 % ($p = 0,008$), jeweils im Vergleich zur Restkohorte (siehe **Grafik 35**)

Dieselbe Kombination von ASP und MTV über dem Median ermöglicht bei Patienten mit Rezidiv mit p -Werten von 0,112 für das progressionsfreie Überleben und 0,237 für das Gesamtüberleben jedoch keine Prädiktion (siehe **Grafik 36**).



Grafik 35: Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OAS des Kombinationparameters ASP + MTV > Median für Primärmanifestation



Grafik 36: Kaplan-Meier-Kurven für PFS und OAS des Kombinationparameters ASP + MTV > Median für Rezidive

5. Diskussion

Das Streben nach einem individualisierten Therapieansatz ist in der modernen Medizin im Allgemeinen und der Onkologie im Speziellen ein anhaltender Trend. Angesichts des Einflusses der Informationstechnologie und des kontinuierlichen Wissenszuwachses wirken einfache aber bewährte Parameter zur Therapieentscheidung wie die Größe des Tumors scheinbar altmodisch. Von der Genetik über die Immunologie bis zu den bildgebenden Disziplinen bieten die verschiedenen diagnostischen Quellen dem heutigen Arzt viele Rohinformationen an, die einen Tumor scheinbar transparent werden lassen. Diese ständig wachsende Informationsmenge ist aber gerade in der Onkologie häufig den Beweis dafür schuldig geblieben, dass sie zu einem längeren Überleben oder gar zu einer Heilung der Krankheit beitragen kann.

Zweifelsfrei ist eine sinnvolle Filterung dieser Informationen mit dem Ziel der Etablierung von Diagnosemethoden mit hoher Sensitivität und Spezifität erforderlich, die über die reine Korrelation einzelner Werte hinausgehen. Ein Weg zu diesem Ziel ist die Methode der Risikostratifizierung. Wie z.B. bereits in der Kardiologie durch die Killip-Klassifikation etabliert, bietet diese eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Morbidität und Mortalität des Patienten.

Als Informationsquelle für eine zunehmend bessere Charakterisierung und Riskobewertung von Karzinomen stellt die prätherapeutische funktionale Bildgebung – wie sie u.a. durch das PET angeboten wird – ein vielversprechendes Angebot dar. Sie bietet einen tiefergehenden Blick auf das Karzinom – über die Anatomie hinaus auf die Ebene des zellulären und molekularen Stoffwechsels. Bereits jetzt ist das PET/CT verbreitet und in das Staging, in die Planung von Bestrahlungen und in die Therapiekontrolle von Kopf-Hals-Tumoren integriert.^{1,12,70,71} Dass eine Risikobewertung wenn möglich prätherapeutisch stattzufinden hat, das diktiert die massive Verkürzung der Überlebenszeit, mit der im Falle eines Rezidives eines Kopf-Hals-Karzinoms zu rechnen ist. Möchte man also einen Überlebensvorteil für Hochrisikopatienten erarbeiten, so steht vor der Anpassung der Therapie zur Vermeidung eines Rezidives deren sichere Identifizierung.

Das Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die Eignung der Asphärizität als Funktion der räumlichen Heterogenität eines Kopf-Hals-Karzinoms im PET als Prädiktor für das Outcome der Patienten

zu untersuchen und mit den bereits in früheren Arbeiten untersuchten Messwerten SUVmax und MTV zu vergleichen.

Ein direkter Vergleich mit bereits publizierten Arbeiten wird durch die geringe Anzahl der Arbeiten zu der Thematik der Tumorheterogenität bei dieser Krebsentität erschwert. In einem eng umgrenzten Themenfeld, welches durch die Untersuchung der räumlichen Heterogenität als Prädiktor für das Patienten-Outcome und die Konzentration auf die Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches abgesteckt wird, ist diese Arbeit zusammen mit der Veröffentlichung von Teilen der Studiendaten als wissenschaftliches Paper, meines Wissens nach aktuell alleinstehend.⁷² Jedoch konnte der Heterogenität in Zusammenhang mit anderen Krebsentitäten bereits in mehreren Studien für verschiedene Prognoseparameter ein prädiktiver Vorhersagewert nachgewiesen werden. Auf diese Studien wird in Kapitel 5.3. im Rahmen der Ergebnisdiskussion vergleichend eingegangen werden, nachdem im Vergleich mit anderen Studien zur Prädiktion des Outcomes bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches in den Kapiteln 5.1. das Studiendesign sowie die Methodik diskutiert wurde und im Kapitel 5.2. im Vergleich mit anderen Studien zu dem Thema und den aktuellen epidemiologischen Daten ein Blick auf die Studienkohorte und ihre Repräsentationsfähigkeit geworfen wurde.

5.1. Diskussion des Studiendesigns und der Methodik

Die vorliegende retrospektive Studie ist in dem Themengebiet der räumlichen Heterogenität von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches aktuell noch ohne direkt vergleichbare Arbeiten. Aufgrund dessen soll ein Vergleich mit Studien erfolgen, die exemplarisch für die Evaluierung „konkurrierender“ Messwerte in ihrer Funktion als Prädiktor des Patienten-Outcomes sind. Dabei sind die Messwerte SUV bzw. SUVmax und MTV genauer zu betrachten, da mehrere Studien bereits einen prädiktiven Wert für diese Parameter nachweisen konnten, es aber auch Studien gab, die zu Ergebnissen kommen, die eine Eignung nicht begründen konnten. Zu diesem Zwecke sollen exemplarische zwei Studien zur prädiktiven Fähigkeit von SUV bzw. SUVmax für das Outcome von Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes besonders betrachtet werden: eine japanische Studie von Suzuki et al. und eine nordamerikanische Studie von Schwartz et al., die beide schon mehrfach in dieser Arbeit zitiert wurden.^{54,55}

In die prospektive japanische Studie von Suzuki et al. wurden 31 Patienten mit Hypopharynxkarzinomen eingeschlossen.⁵⁵ Patienten mit Fernmetastasen waren ausgeschlossen worden. Von der statistischen Analyse wurde später ein Patient ausgeschlossen, der aufgrund seines schlechten gesundheitlichen Zustandes von der Therapie ausgeschlossen wurde. Beide Konstellationen traten im Studienkollektiv auch unserer Arbeit auf, die Patienten wurden jedoch in unserer Studie nicht ausgeschlossen. Dies betraf acht Patienten mit Fernmetastasen, davon erhielten zwei Patienten keine Therapie. Zusätzlich erhielt ein weiterer Patient ohne Fernmetastasen keine Therapie. Hier zeigt sich ein grundsätzlicher Unterschied bzgl. des Krankheitsstadiums, das zur statistischen Analyse zugelassen wurde und damit Einfluss auf das Gesamtergebnis der Gesamtpopulation haben könnte. Im Rahmen der prätherapeutischen Bildgebung wurde ein PET/CT nach einem mit unserer Studie vergleichbaren Verfahren angefertigt (siehe Kapitel 3.2.1.). In der statistischen Analyse wurde eine mögliche Korrelation von SUVmax mit klinischen Daten per Mann-Whitney-U-Test und Spearmans Rangkorrelationskoeffizient getestet. Die Untersuchung des Gesamtüberlebens und seine Prädiktion durch SUVmax wurde über eine Kaplan-Meier-Kurvenanalyse realisiert. Anders als in dieser Arbeit definierten Suzuki et al. das Gesamtüberleben als Zeitraum zwischen Therapieende und dem Tod des Patienten bzw. dem letzten dokumentierten Kontakt und nicht – wie es von uns in dieser Arbeit definiert wurde – als Zeitraum zwischen der Anfertigung der PET-Bilder und dem jeweiligem Endpunkt des OAS und PFS, was einem deutlich längerem Zeitraum entsprechen könnte.⁵⁵

Die prädiktive Fähigkeit von SUV war ebenfalls das Thema der nordamerikanischen Studie von Schwartz et al.⁵⁴ In dieser Studie wurde nicht nur der Uptake des primären Tumors analysiert, sondern auch der Uptake der zervikalen Lymphknotenmetastasen. In unserer Studie wurde nur der Primärtumor – bzw. im Falle eines Rezidives der Rezidivtumor – in die Bildanalyse eingeschlossen. In die prospektive Studie aus Seattle wurden 63 männliche Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Lokalisationen Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx eingeschlossen. Es gab also keinen Patienten mit Nasopharynxkarzinom, das bei uns einen relativen Anteil von 22,8 % hatte, und keinen mit lymphoepitheliale Karzinom, welches bei uns bei zwei Patienten diagnostiziert wurde. Wie auch bei Suzuki et al. wurden sieben Patienten, die aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes keine Therapie erhielten, ausgeschlossen. Drei weitere erhielten aus verschiedenen Gründen keine PET. Die Aufnahmen erfolgten mit einem GE ADVANCE-PET und unter vergleichbaren Bedingungen. Eine Abweichung davon stellte eine einmalige Lorazepamdosis zur Supprimierung des Uptakes in der

Muskulatur dar, die den Patienten vor den Aufnahmen verabreicht wurde.⁷³ Das Gesamtüberleben wurde wie auch bei Suzuki et al. als Zeitspanne zwischen dem Ende der Therapie und dem jeweiligem Endpunkt definiert. Als Cut-off Wert zur Untersuchung der Prädiktion des Outcomes durch SUV diente der Median von SUV getrennt für Primärkarzinom (9,0) und Lymphknotenmetastasen (6,1). Die statistische Analyse wurde mit den gleichen Tests wie in der Studie von Suzuki et al. durchgeführt. Unter den untersuchten 57 Patienten waren alle T- und N- Stadien der TNM-Klassifikation vertreten sowie alle UICC-Stadien. Dies trifft mit Ausnahme des T0-Stadiums auch auf unsere Studie zu.

Zusammenfassend lässt der Vergleich einen Blick auf Stärken und Einschränkungen des Designs und der Methodik unserer Arbeit zu. Die in die Analyse eingegangene Kohorte ist aufgrund der weit konzipierten Einschlusskriterien auch im direkten Vergleich sehr breit in ihren Kennmerkmalen gefächert, wie im folgenden Kapitel näher erläutert wird. Anders als bei Schwartz et al. gab es keinen Ausschluss des weiblichen Geschlechts. Das führte mit 24,6 % zu einem Frauenanteil in der Studienkohorte, der mit dem gesamtdeutschen Durchschnitt in dieser Patientengruppe vergleichbar ist.⁶ In der vorliegenden Studie wurden – anders als bei den beiden verglichenen Studien – keine Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums ausgeschlossen. Sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten in rein palliativer Therapiesituation wurden inkludiert. Damit könnte es prinzipiell – bedingt durch den Einschluss fortgeschrittenerer Tumorstadien mit damit einhergehender kürzerer Gesamtüberlebenszeit – zum einem Bias hinsichtlich einer schlechteren Prädiktivität der untersuchten Parameter in unserer Studie kommen, da das Überleben bei Vorliegen von Metastasen unabhängig von den funktionell-biologischen Eigenschaften des untersuchten Primärtumors verkürzt ist. In diesem Falle könnte also trotz niedriger Asphärität oder niedrigem SUV das OAS überdurchschnittlich reduziert sein. Auf diesen möglichen Einfluss des Tumorstadiums muss also im direkten Vergleich unserer Daten mit den publizierten Studien Rücksicht genommen werden. Ebenfalls breit ist die Repräsentation der Lokalisationen, da keine Einengung auf eine Subgruppe der Kopf-Hals-Karzinome stattfand. Die Spezialisierung der japanischen Studie auf die Lokalisation des Nasopharynx ist aber auch unter dem Aspekt der bedeutend höheren Inzidenz des Nasopharynxkarzinoms in Asien zu betrachten. Ein Aspekt, der für eine deutsche Studie keine herausragende Rolle spielt. Die Anfertigung der PET-Aufnahmen fand in den verglichenen Studien unter ähnlichen Bedingungen wie für unsere Studie statt. Der wesentliche Einflussfaktor der Bildqualität kann ohne eine erneute Auswertung der Quellbilder durch einen unabhängigen Prüfer natürlich nicht beurteilt werden.^{74,75} Bzgl. der Bildauswertung stellt der Aspekt der

Überprüfung der Tumordemarkierung und der daraus entstehenden Berechnung der Messwerte durch einen zweiten erfahrenen Mitarbeiter der Nuklearmedizin für unsere Studie eine Besonderheit dar, zumindest wurde ein solches Vorgehen in den verglichenen Studien nicht berichtet. Inwiefern dies einen Unterschied in den Endergebnissen verursacht, müsste getrennt untersucht werden. Die Demarkierung des Tumors von Regionen physiologischen Uptakes und nicht zum Tumor gehörender Regionen pathologischen Uptakes (angrenzende Metastasen, Entzündungen) erfolgte in unserer Studie im ersten Schritt zwar automatisiert über einen Schwellenwert, letzten Endes in der Feinbestimmung jedoch durch langjährig erfahrene Mitarbeiter der Forschungsgruppe. Die statistische Analyse ist sowohl in den verglichenen Studien als auch in der vorliegenden Arbeit mit fast identischen Tests und Herangehensweisen erfolgt. Im Zentrum steht stets die Untersuchung der Prädiktion eines Messwertes für das Gesamtüberleben und/oder eines Surrogatparameters. Die Beurteilung mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen hat sich dabei als Standardmethode international etabliert und bietet eine gute Vergleichbarkeit an.

5.2. Diskussion der Patientenkohorte

Ein Vergleich der Eckdaten der Patientenkohorte mit den bereits dokumentierten epidemiologischen Durchschnittswerten und den Ergebnissen weiterer Studien dieses Themengebietes sollte sich aufgrund des stark regional schwankenden Charakters der Risikofaktoren – und damit auch der Ätiologie und der gesamten Krankheitsausprägung – möglichst auf Daten beziehen, die sich auf Mitteleuropa oder gar Deutschland als Quelle eingrenzen lassen. Die Datenlage und das Angebot an verfügbaren Studien macht einen Vergleich mit internationalen Studien jedoch unumgänglich und auch sinnvoll. Für die an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten wurde allerdings die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Ethnie und der Aufenthalt in Ländern mit anderen als den in Deutschland dominierenden Risikofaktoren nicht dokumentiert. Unter Berücksichtigung gewisser Einschränkungen (siehe zusammenfassende Erläuterungen am Ende von 5.2.) gehen wir davon aus, dass die Patienten den regional vorherrschenden Risikofaktoren in Deutschland unterlagen.

Es wurden für diese Arbeit PET-Aufnahmen von 57 Patienten analysiert, die im Zeitraum von Oktober 2004 bis November 2011 in der Klinik für Nuklearmedizin der Charité untersucht wurden. In 39 Fällen handelte es sich um eine Erstmanifestation der Erkrankung, d.h. die PET-Aufnahmen waren Teil des primären Stagings. In den verbleibenden 19 Fällen lag ein Rezidiv eines bereits früher diagnostizierten und behandelten Karzinoms vor.

In Deutschland erkranken aktuell 50 von 100.000 Menschen im Jahr an einem Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches. Man kann nicht von einer seltenen Erkrankung sprechen. Entsprechend ist die Stichprobe von 57 Patienten in der Studienkohorte dieser Arbeit als repräsentativ, jedoch nicht groß, einzuschätzen. Andere Studien zu dieser Krebsentität arbeiteten mit ähnlichen Fallzahlen. So waren es bei der Untersuchung zur Heterogenität von Huang et al. 40 Patienten mit Karzinomen des Nasopharynx. Bei Studien zum Thema MTV werteten Park et al. und Seol et al. 81 bzw. 59 Patienten mit Karzinomen aller Lokalisationen aus.^{15,62,63}

In dieser Arbeit liegt in der Studienkohorte ein deutliches Übergewicht des männlichen Geschlechts vor. Den 43 männlichen Patienten stehen 14 Frauen gegenüber, das ist ein Verhältnis von 75,4 % zu 24,6 %. Für das Jahr 2008 nennt der Report „Krebs in Deutschland“ des Robert-Koch-Institutes (RKI) bei den Karzinomen der Mundhöhle und des Pharynx für die Neuerkrankungen einen Männeranteil von 73 % und einen Frauenanteil von 27 %. Für die Lokalisation des Kehlkopfes nennt der Report einen Männeranteil von 88 % und einen Frauenanteil von 12 %. Alle Lokalisationen zusammen haben laut RKI einen Männeranteil von 77 % und einen Frauenanteil von 23 %.⁶ Die WHO kommt in ihrer Studie „GLOBOCAN 2008“ zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie errechnen für alle Lokalisationen für Männer einen Anteil von 77 % und für Frauen einen Anteil von 23 % in Deutschland.⁷⁶ Das Verhältnis der Geschlechter ist in der von uns untersuchten Studienpopulation also durchaus mit den Daten über die gesamtdeutsche Verteilung aus 2008 vergleichbar.

Die Studie von Schwartz et al. schloss dagegen nur Männer ein.⁵⁴ Die beiden südkoreanischen Studien von Park et al. und Seol et al. errechnen für ihre Studienkollektive Männeranteile von 91,4 % und 94,9 %, sowie Frauenanteile von 8,6 % und 5,1 %.^{62,63}

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung lag bei 61,2 Jahren (Median 62,5). Der jüngste Patient war 22,6 Jahre alt, die älteste Patientin 81,9 Jahre. Die Männer der Studienpopulation waren mit 60,2 Jahren (min. 22,6 Jahre, max. 75,1 Jahre) im Durchschnitt insignifikant jünger als die Frauen mit 64,2 Jahren (min. 43,9 Jahre, max. 81,9 Jahre). Im Report des RKI von 2008 wird für die Lokalisation Mundhöhle und Rachen ein

mittleres Erkrankungsalter von 61 Jahren für Männer und 66 Jahren für Frauen angegeben. Park et al. errechneten bei ihrer südkoreanischen Arbeit zu allen Lokalisationen ein mittleres Alter bei Diagnosestellung von 65 Jahren für beide Geschlechter (min. 34 Jahre, max. 81 Jahre).⁶³ Die Studienteilnehmer der auch aus Südkorea stammenden Studie von Seol et al. haben ebenfalls ein mittleres Alter von 65 Jahren bei Diagnosestellung (min. 47 Jahre, max. 81 Jahre).⁶² Die Altersstruktur der Studienpopulation unserer Arbeit ist also durchaus mit der Altersstruktur in anderen Arbeiten und mit den für Deutschland aktuellen Daten vergleichbar.

In unserer Studienpopulation zeigten sich folgende Lokalisationen der Karzinome im Rahmen des Stagings: Hypopharynx (n = 6, 10,5 %), Larynx (n = 6, 10,5 %), Nasopharynx (n = 13, 22,8 %), Oropharynx (n = 17, 29,8 %) und Mundhöhle (n = 15, 26,3 %). Fast 90 % der Karzinome sind bei den Patienten in der Mundhöhle und in den verschiedenen Ebenen des Pharynx lokalisiert, nur knapp 10 % der Karzinome bildeten sich im Larynx. Die gesamtdeutsche Verteilung ist laut RKI anders. Für die Lokalisation Mundhöhle und Rachen wird hier ein Anteil von 76 % angegeben. Karzinome des Larynx kommen auf 24 %. In der GLOBOCAN-Statistik 2008 für Deutschland ist die Lokalisation des Kehlkopfes noch stärker vertreten. Hier wird für die Lokalisationen Mundhöhle und Pharynx ein kombinierter Anteil von 73,3 % genannt, für die Karzinome des Kehlkopfes bleiben 26,7 %. Im Detail zeigt der Vergleich, dass insbesondere die Lokalisation Nasopharynx in unserer Studienpopulation mit 22,8 % überrepräsentiert ist. GLOBOCAN nennt einen Anteil von nur 2,1 % für Deutschland. Auch der restliche Pharynx ist überrepräsentiert. Laut GLOBOCAN beträgt der Anteil 31,7 %, in unserer Studie liegt er bei 40,5 %. Die Mundhöhle ist als zweithäufigste Lokalisation mit 26,3 % gegenüber dem Anteil laut WHO von 39,5 % unterrepräsentiert. Der Vergleich mit internationalen Studien zeigt weitere Unterschiede. In der nordamerikanischen Studie von Schwartz et al. ist der Larynx mit 31 % deutlich stärker repräsentiert.⁵⁴ Ebenso in der südkoreanischen Studie von Seol et al. mit hier sogar 64,4 %.⁶²

Ordnet man die Karzinome der Studienteilnehmer nach der Histologie, so ergibt sich ein starkes Übergewicht der Plattenepithelkarzinome. 55 der 57 Patienten in unserer Studie litten an einem Plattenepithelkarzinom. Das ist ein Anteil von 96,5 %. Auf das undifferenzierte lymphoepitheliale Karzinom WHO Typ III, auch Schmincke-Tumor genannt, entfielen 2 Patienten, das entspricht 3,5 %. Das Plattenepithelkarzinom ist auch in der Fachliteratur und in anderen Studien zu den Kopf-Hals-Karzinomen eindeutig dominierend. Das „international Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium“ wertete im Rahmen des Projektes „INHANCE“ 35 Studien zu dem Themenkomplex aus und errechnete einen Anteil von über 97 % für das

Plattenepithelkarzinom.⁷⁷ Das RKI spricht in seinem Report „Krebs in Deutschland 2008“ ebenfalls von einem Anteil von über 90 %. Unsere Studienpopulation ist also, unter dem Aspekt des Anteiles des Plattenepithelkarzinoms an allen Karzinomen der untersuchten Patienten, mit anderen Studienpopulationen und dem deutschen Durchschnitt zu vergleichen.

Bei einem großen Teil der Patienten des Studienkollektives wurden bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Tumorerkrankung bzw. im Falle eines Rezidives zum Zeitpunkt der Feststellung des Krankheitsprogresses durch die PET Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten festgestellt. Bei 44 von 57 Patienten war dies der Fall. Das entspricht einem Anteil von 77,2 %. Hingegen wurden nur bei einem relativ kleinen Teil Fernmetastasen festgestellt. Dies betraf 8 von 57 Patienten, was einem Anteil von 14 % entspricht. Diese Informationen lassen sich mit den Ergebnissen der Ausbreitungsdiagnostik kombinieren und als Stadien im UICC-System ausdrücken. Hier zeigt sich, dass bereits zum Diagnosezeitpunkt die Krankheit bei den meisten Patienten weit fortgeschritten ist. In das Stadium I und II fallen jeweils nur 2 Patienten (4 %). In das Stadium III wurden 12 Patienten (21 %) eingeordnet und in das Stadium IV 41 Patienten (72 %). Insgesamt haben die Stadien III und IV einen relativen Anteil von 93 % an der Gesamtpopulation. Dieser sehr hohe Anteil der beiden späten UICC-Stadien an der Gesamtpopulation könnte eine Einschränkung der Anwendbarkeit der Ergebnisse auf frühere Stadien darstellen. Die Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung stellt von diesen Werten aktuell den wichtigsten unabhängigen Einflussfaktor für die Prognose des Patienten dar.⁴⁷ In der Arbeit von Schwartz et al. zur Prädiktionsfähigkeit von SUV zeigten 36 der 57 untersuchten Patienten einen Lymphknotenstatus von N1 oder höher. D.h. bei 66,7 % lag eine Lymphknotenmetastasierung vor. Der Anteil der UICC-Stadien III und IV lag in dieser Studie bei 87 %, wobei 20 % auf das Stadium III und 67 % auf das Stadium IV entfielen.⁵⁴ Park et al. schlossen in ihre Studie grundsätzlich nur Patienten im Stadium III und IV ein, dort lag der Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei knapp 65 %. Auf das Stadium III entfielen in dieser Arbeit knapp 40 %, entsprechend waren 60 % der Patienten im Stadium IV der Erkrankung.⁶³ In der Studie von Huang et al. wurden alle Stadien eingeschlossen. Es wurden jedoch nur Verteilungen für das TNM-Klassifikationssystem veröffentlicht und es wurden auch ausschließlich Patienten mit einem Karzinom des Nasopharynx untersucht. In dieser Studie von Huang et al. lag bei 37 von 40 Patienten zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung in die Lymphknoten vor, d.h. bei 92,5 % war der Status N1 oder höher. Bei 6 von 40 Patienten lagen Fernmetastasen vor. Das entspricht einem Anteil von 15 %.¹⁵ Auch wenn ein direkter Vergleich aufgrund eines heterogenen Studiendesigns

innerhalb der zitierten Arbeiten erschwert wird, ist die Tendenz erkennbar. Bei einer deutlichen Mehrheit der Patienten, zwischen 60 und 75 %, lag bereits zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung in die lokoregionären Lymphknoten vor. Wenn eine Einteilung nach UICC stattfand, so fielen deutlich mehr als 80 % unter das Stadium III und IV, wobei der relative Anteil des Stadiums IV stets über dem des Stadiums III liegt.

Zusammenfassend lässt sich eine Vergleichbarkeit der Charakteristika der Patienten und der Eckdaten ihrer Tumorerkrankungen in unserer Studie mit den Ergebnissen aus anderen Studien und epidemiologischen Daten der WHO und des RKI zu Deutschland feststellen. Eingeschränkt wird diese Vergleichbarkeit durch den lokal eingefärbten Charakter der zur Verfügung stehenden Studien. Dies betrifft besonders die südkoreanischen Studien von Seol et al. und Park et al. im Zusammenhang mit der Verteilung der Geschlechter und der Lokalisationen der Karzinome.^{62,63} Auch in die Betrachtung der Anzahl der Studienteilnehmer muss der Aspekt des Ursprungsortes der Studie einfließen. In Asien ist die Gruppe der Kopf-Hals-Karzinome deutlich häufiger als in Europa und macht dort 17 % aller Karzinome aus.²² Die Bevölkerung in asiatischen Ländern ist im Vergleich zu denen in europäischen und nordamerikanischen Ländern anderen Risikofaktoren mit unterschiedlicher Gewichtung ausgesetzt. Dies hat nicht nur eine Verschiebung der Verhältnisse der Lokalisationen zueinander zur Folge. Es hat auch Einfluss auf die Verteilung der Geschlechter innerhalb der einzelnen Lokalisationen und bzgl. der Gesamtheit der Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches (siehe Kapitel 2.2.3.).⁷⁸

Im Vergleich der Daten des RKI sowie der WHO für Deutschland mit denen für die Verteilung der Lokalisationen in dieser Arbeit ergibt sich eine weitere Einschränkung. Hier zeigt sich ein Unterschied auf nationaler Ebene. Der Nasopharynx ist als Einzellokalisierung in dieser Arbeit gegenüber dem gesamtdeutschen Durchschnitt überrepräsentiert (22,8 % vs. 2,1 %). Eine mögliche Erklärung könnte ein gewisser Sammeleffekt der Charité als Universitätsklinik sein, der die Häufung seltener Fälle aus einem großen Einzugsgebiet zur Folge hat, da besonders mit seltenen Erkrankungen in peripheren Einrichtungen weniger Erfahrungen vorhanden sind. Auch wenn die ethnische Zugehörigkeit und ein eventueller Migrationshintergrund für die Studienteilnehmer nicht dokumentiert wurde, so könnte der über dem gesamtdeutschen Durchschnitt liegende Ausländeranteil des Großraumes Berlin eine Rolle spielen.⁷⁹ Tatsächlich rauchen Bewohner ohne deutsche Staatsangehörigkeit häufiger als Bewohner mit deutscher Staatsangehörigkeit. Der Unterschied beträgt bei Männern ca. 10 %, bei Frauen weniger als 1 %.⁸⁰ Zusätzlich könnte die Konservierung der Konsumgewohnheiten von bestimmten Nahrungs- und

Genussmitteln, z.B. des Verzehrs nitrosaminhaltigen Fleisches oder des Genusses von Alkohol, innerhalb von migrierten ethnischen Gruppen eine Rolle spielen.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Von den zahlreichen Messwerten – die durch die Auswertung einer PET-Aufnahme eines Karzinoms gewonnen werden können – sind SUV bzw. SUVmax, MTV und die Heterogenität von besonderem Interesse bei der Suche nach einem robusten und praktikablen prätherapeutischen Prädiktor für das Outcome des Patienten. Auch in dieser Arbeit – in der 57 PET-Aufnahmen von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches ausgewertet wurden – wurden sie auf ihre Eignung für diesen Zweck untersucht. Zur Prüfung der Hypothesen dieser Arbeit (siehe Kapitel 2.6.) wurde eine an etablierten Methoden orientierte statische Auswertung gewählt, um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten.⁵⁷ Einschränkungen der Teilergebnisse und der Gesamtaussage dieser Studie werden in Abschnitt 5.3.1. diskutiert.

SUVmax stellt einen häufig verwendeten Prädiktor dar, dessen Eignung zur Vorhersage des Outcomes durchaus von einigen Studien in Frage gestellt wurde.^{12,81} Wir konnten in den Subgruppen – unterteilt nach dem Outcome – keinen signifikanten Verteilungsunterschied feststellen. Außerdem stellte ein SUVmax-Wert über dem Median keinen Risikofaktor für ein verkürztes progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben gegenüber Patienten mit niedrigerem SUVmax dar. Schon an diesem Punkt unterscheiden sich unsere Ergebnisse von denen anderer Studien, die SUVmax bei Kopf-Hals-Tumoren als möglichen Prädiktor einstufen. So zeigten z.B. Suzuki et al. in ihrer Studie, dass ein SUVmax-Wert über dem Median von 13 das Gesamtüberleben deutlich beeinträchtigt (HR 11,31, 95 % CI 1,68-76,14, $p < 0,002$) und in der Kaplan-Meier-Analyse deutlich prädiktiv für eine schlechtere 2-Jahresüberlebensrate ist.⁵⁵ In unserer Analyse hingegen hatte SUVmax keinen signifikanten prädiktiven Wert. Sowohl für PFS als auch für OAS kann SUVmax mit einem Median von 9,7 keine Aussage über den Verlauf bieten. Auch die zeitabhängige ROC-Kurven-Analyse zeigte keine Sensitivität und Spezifität von SUVmax für einen Progress der Erkrankung bzw. das Versterben der Patienten – vollkommen unabhängig vom Zeitpunkt des Endpunktes innerhalb des Beobachtungszeitraumes –

und bestätigt damit das Ergebnis der allgemeinen nicht zeitkorrigierten ROC-Kurven-Analyse. Unsere Ergebnisse zu SUVmax sind also klar und in ihrer Aussage eindeutig. Die Erhebung des SUVmax im Rahmen des prätherapeutischen Stagings bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches hat über die einfache Messung des aktuellen Uptakes hinaus keine nennenswerte prognostische Bedeutung. Informationen zum späteren Verlauf bietet der Wert nicht. SUVmax korreliert zwar in der Kohorte mit MTV. Diese Information allein hat aber keinen signifikanten Wert und kann nicht als Basis einer klinischen Entscheidung dienen.

Die Korrelation des Fortschreitens einer Tumorerkrankung mit Größe und Volumen des Primärtumors ist ein auf zahlreichen Studien basierender und allgemein akzeptierter Grundsatz. Er findet in diversen Klassifikationen wie der internationalen TNM-Klassifikation auch außerhalb der Entität der Kopf-Hals-Karzinome Anwendung. Das MTV – welches durch FDG im PET markiert wird – scheint diesem Grundsatz zu folgen. Dies legen mehrere Studien zu dem Thema nahe, die MTV als Prädiktor für das Outcome bei Krebspatienten identifizieren konnten.^{62,63,82} Unter anderem konnte dies in einer Studie von Seol et al. an 59 Patienten auch für Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches gezeigt werden.⁶² Ein großes MTV über 9,3 cm³ erhöhte in dieser Kohorte die Gefahr für einen Progress der Erkrankung bzw. Tod signifikant. In derselben Studie konnte allerdings analog zu unseren Ergebnissen für SUVmax keinerlei prognostischer Wert nachgewiesen werden.⁶² Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Verteilung des MTV in den Patientengruppen, unterteilt nach dem Outcome, mit der Merkmalsverteilung auf signifikantem Niveau korrelierte. D.h., Patienten mit Progress und verstorbene Patienten hatten ein signifikant größeres MTV als Patienten, die progressionsfrei blieben bzw. überlebten. Ein MTV-Wert über dem Median der Kohorte zeigte sich daher als hochsignifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Auch in der ROC-Kurven-Analyse zeigt sich, dass das MTV eine höhere Sensitivität und Spezifität für einen Progress der Erkrankung und Tod des Patienten hatte als der SUVmax. Auch in der zeitabhängigen Darstellung der ROC-Kurven für OAS und PFS zeigt MTV ebenfalls eine deutlich bessere Prädiktion als SUVmax, unabhängig vom Ereigniszeitpunkt des Progresses der Erkrankung oder des Todes des Patienten. Wie bereits oben beschrieben, korreliert MTV mit SUVmax. Die Korrelation mit ASP ist jedoch deutlich stärker (SUVmax: rho = 0,33, p = 0,011 vs. ASP: rho = 0,42, p = 0,001). Dies ist nicht verwunderlich, da eine Zunahme der Irregularität der Oberfläche bei einem schnellen Wachstum und großem Gesamtvolumen eines Karzinoms zu erwarten ist. Auch in der Analyse der Überlebenskurven zeigt sich MTV prädiktiv. Ein MTV über dem

Median senkt die 2-Jahresüberlebensrate von 78 % auf 34 %. MTV präsentiert sich also in jedem Test als prognostisch relevant für das Outcome der Patienten.

Die Asphärität als Funktion der räumlichen Heterogenität ist prinzipiell ein relativ neues Konzept zur Charakterisierung eines Karzinoms. Bisher wurde bereits das Prinzip der Heterogenität als Parameter zur Risikostratifizierung bei verschiedenen Tumorerkrankungen untersucht – sei es indirekt über die Untersuchung der hypoxischen Areale eines Tumors und ihrer Bedeutung beim Ansprechen von Chemo- und Radiotherapie oder direkt durch die Messung der Uptake-Verteilung in Korrelation mit dem Outcome.^{66,83} Parallel werden dabei zwei Konzepte der Heterogenität verfolgt. Zum einen die räumliche Heterogenität als Irregularität der Oberfläche und zum anderen die Intensitätsheterogenität als Irregularität der Verteilung des Tracer-Uptakes im Tumor. Wie auch in unserer Studie untersuchten Eary et al., die das Konzept der Heterogenität initial entwickelten, die räumliche Heterogenität in einer Studie mit 234 Patienten – allerdings an Sarkomen. Sie konnten einen starken prädiktiven Wert der Abweichung von einer elliptischen Idealform oberhalb eines Schwellenwertes nachweisen (siehe Kapitel 2.4. und 2.5.).¹⁴ An 41 Patienten mit neu diagnostiziertem Ösophaguskarzinom konnten Tixier et al. ebenfalls nachweisen, dass die intratumorale Heterogenität des Karzinoms im FDG-PET deutlich besser das Outcome vorhersagen kann als SUV und SUVmax.¹³ In der Studie von Tixier konnte mithilfe der Heterogenität klar das Patientenkollektiv nach dem Ansprechen auf die Chemotherapie aufgeteilt werden und Hochrisikopatienten mit keinem oder schlechtem Ansprechen identifiziert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Beobachtungen auch für die Entität der Kopf-Hals-Karzinome. ASP korrelierte in der Verteilung signifikant mit dem Outcome und stellt sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben bei einem Wert über 20,1 einen signifikanten Risikofaktor dar. In der ROC-Kurven-Analyse zeigte ASP deutlich höhere Sensitivität und Spezifität in der Prädiktion von OAS und PFS als SUVmax, auch wenn die Werte sowohl in der allgemeinen Analyse als auch in der zeitabhängigen Darstellung leicht unter dem Niveau von MTV lagen. Auch in der Kaplan-Meier-Analyse konnte ASP signifikant das Outcome vorhersagen. Insgesamt erwies sich auch ASP als guter Prädiktor für das Outcome von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen.

Betrachtet man die signifikant prädiktiven Eigenschaften von ASP und MTV, ist es nur folgerichtig, die Eigenschaften eines kombinierten Parameters ASP + MTV zu untersuchen bzw. die Abhängigkeit der Asphärität vom MTV näher zu beleuchten. Theoretisch sollte ein

geringeres Volumen des Karzinoms mit einer geringeren Variabilität der Oberflächenbeschaffenheit einhergehen, da Nekrosen und unregelmäßiges Wachstum als Ursachen für ein hohes ASP ebenso Charakteristika des schnell wachsenden und schlecht oxygenierten Tumors sind.⁸⁴ Übertragen auf unsere Messwerte wäre also eine niedrige Asphärizität bei kleinerem MTV zu erwarten. Die Aussagekraft der Asphärizität müsste bei kleineren Tumoren geringer sein. In der Tat folgen die Ergebnisse unserer Studie dieser Logik. Wie bereits oben beschrieben korrelierte ASP mit MTV, d.h. ein kleineres MTV geht mit geringerer Asphärizität einher und ein größeres MTV mit höherer Asphärizität. ASP gewinnt außerdem bei Karzinomen mit großem MTV über dem Median an prädiktivem Wert (siehe Kapitel 4.9. und 4.10.). Ein Grund für diesen Effekt könnte die bereits besprochene allgemein geringere Variabilität der Oberfläche bei kleineren Tumoren sein. Zusätzlich tritt bei kleinen Volumina der Partialvolumeneffekt auf. Dies ist ein Bildgebungsartefakt und kann bei kleinen Volumina durch eine Unterschätzung der Aktivität pro Bildpunkt zur Unterschätzung der Heterogenität und damit der Asphärizität führen (siehe 2.5.).⁶⁹ Insgesamt hatte die Kombination aus einem MTV-Wert und einen ASP-Wert über dem jeweiligen Median einen hohen prognostischen Wert für das Outcome der Patienten dieser Studienkohorte. Sie stellt damit einen hochsignifikanten Risikofaktor dar. In der multivariaten Analyse stellt dieser Kombinationsparameter den einzigen echten unabhängigen Risikofaktor unter den untersuchten Parametern dar, der sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben signifikant ist.

Die Kombination aus hoher ASP und großem MTV hat jedoch nicht bei allen Patienten dieselbe prädiktive Bedeutung. Liegt ein Rezidiv der Tumorerkrankung vor, so kann die Kombination aus hoher ASP und großem MTV keine Vorhersage für das Gesamtüberleben anbieten. Dies gilt auch für hohe ASP und große MTV als singuläre Risikofaktoren bei Patienten mit Rezidiv. Im Falle eines Rezidivs stellt das Rezidiv an sich den stärksten Prädiktor für ein schlechtes Outcome des Patienten dar. Auch in diesem Punkt bestätigt das Ergebnis unserer Studie die bereits vorhandene Literatur zu diesem Thema. Andere Studien konnten eine 2-Jahresüberlebensrate des Gesamtüberlebens von 21,7 %-58 % bei Patienten mit Rezidiven von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches im Vergleich zu 57,6 %-71,8 % bei Patienten mit Erstmanifestation der Erkrankung nachweisen.^{7,8,85} In unserer Studie senkte das Vorliegen eines Rezidives die 2-Jahresüberlebensrate für das Gesamtüberleben von 70 % auf 27 % und für das progressionsfreie Überleben von 68 % auf 25 %, jeweils im Vergleich zu Patienten mit Erstmanifestation.

Die vorliegende Studie konnte also zeigen, dass die prätherapeutisch bestimmte Asphärizität bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches einen prädiktiven Wert bei Patienten mit Erstmanifestation besitzt und eine hohe Asphärizität einen Risikofaktor für ein schlechteres Outcome bezüglich PFS und OAS darstellt. Dies gilt ebenso für das MTV, jedoch nicht für SUVmax. Bei Karzinomen mit großem MTV bietet eine hohe Asphärizität einen zusätzlichen prognostischen Wert. Bei den untersuchten Patienten stellt insbesondere die Kombination aus einer hohen Asphärizität und einem großen metabolischen Tumolvolumen den auch in der multivariaten Analyse stärksten unabhängigen Risikofaktor für einen schnellen Progress und eine kurze Überlebenszeit dar. Patienten mit dieser Parameterkombination können mit Hilfe einer FDG-PET-Untersuchung als Hochrisikopatienten identifiziert werden. Für Patienten mit einem Rezidiv haben die untersuchten Parameter dagegen keinen zusätzlichen prognostischen Wert. Ihre Prognose wird primär durch das Rezidiv bestimmt.

Zusammenfassend konnten somit die zu Beginn unserer Studie formulierten Hypothesen (siehe 2.6.) zur räumlichen Heterogenität, gemessen als Asphärizität, von unseren Ergebnissen in allen Punkten verifiziert werden. ASP hat bei Kopf-Hals-Tumoren einen prädiktiven Wert für PFS und OAS, stellte einen signifikanten Risikofaktor dar und war in diesen Eigenschaften SUVmax deutlich überlegen.

5.3.1. Limitationen der Studie und der Ergebnisse

Das retrospektive Studiendesign der vorliegenden Arbeit stellt die größte Einschränkung dar.⁸⁶ Dabei ist die Feststellung eines Progresses der Erkrankung – durch die Einbeziehung der Befunde von Nachsorgeuntersuchungen – als mögliche Schwachstelle zu sehen, da in der Regel keine histologische Sicherung erfolgte sondern primär bildgebende Verfahren verwendet wurden. Diese Nachsorgeuntersuchungen fanden mit verschiedenen Methoden statt und wurden von einer Vielzahl von Untersuchern durchgeführt und befundet. So wurden neben bildgebenden Verfahren wie CT, MRT, PET und Sonographie auch HNO-Spiegelungen eingesetzt. Die verschiedenen Methoden bieten variierende Level von Sensitivität und Spezifität und könnten so zu uneinheitlichen Diagnosezeitpunkten von Rezidiv, Lymphknotenmetasen und Fernmetastasen führen. So kommt zu einer ohnehin schon vorhandenen Abweichung durch die Interobserver-Variabilität zwischen den befundenden Ärzten ein weiterer Einflussfaktor hinzu.⁸⁷ Dies könnte

in der Summe der Faktoren zu einer Verschiebung der Bestimmung des progressionsfreien Überlebens führen. Dieser mögliche Einfluss ließe sich in einem rein prospektiven Studiendesign ausschließen, indem eine einheitliche Bildgebungsmethode mit fest vorgegebenen engmaschigen Untersuchungsintervallen gewählt wird. Zusätzlich könnte die Interobserver-Variabilität durch den Einsatz einer kleinen Gruppe von befundenden Ärzte verringert werden oder durch die Beschränkung auf einen erfahrenen Befunder bzw. ein zentrales Reviewboard für die Studie ganz ausgeschlossen werden.

Weitere Einschränkungen der Resultate ergeben sich aus der Zusammensetzung der Studienkohorte. Das Nasopharynxkarzinom ist unter den untersuchten Lokalisationen im Vergleich zum gesamtdeutschen Durchschnitt überrepräsentiert (22,8 % vs. 2,1 %).⁷⁶ Diese Überrepräsentation einer Lokalisation hat zwar keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Analyse, sollte jedoch bei einer Übertragung der Erkenntnisse dieser Arbeit auf den durchschnittlichen deutschen Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom beachtet werden. Dies gilt auch für die Übertragung der Ergebnisse auf Patienten, die sich in frühen Krankheitsstadien befinden. Zwar sind alle Stadien nach UICC in der Kohorte vertreten, jedoch machen die späten Stadien III und IV einen Anteil von 93 % aus.

5.3.2. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie mit 57 Patienten, die an Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches erkrankt waren, konnten wir nachweisen, dass die Asphärizität – als Maß für die räumliche Heterogenität – einen prädiktiven Wert für Patienten mit Erstmanifestation der Erkrankung hat und das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben vorhersagen kann. Eine hohe Asphärizität stellt einen signifikanten Risikofaktor für ein schlechtes Outcome dar, und zwar sowohl bezüglich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens. Gleichzeitig konnten wir frühere Studien bestätigen, die einen prädiktiven Wert auch für das metabolische Tumolvolumen feststellen konnten. Sowohl ASP als auch MTV sind dabei SUVmax als Prädiktor und Risikofaktor überlegen, SUVmax erwies sich nicht als prädiktiver Parameter in unserem Patientenkollektiv. Die Aussagekraft der Asphärizität als Prädiktor des Outcomes ist bei kleinen Tumoren geringer als bei großen Tumoren. Dieser Umstand ließ die Schaffung eines kombinierten Parameters aus Asphärizität und metabolischem Tumolvolumen über dem Median sinnvoll erscheinen, der sich als hochsignifikanter Prädiktor für das Outcome und – neben dem Vorliegen eines Rezidives – als unabhängiger signifikanter Risikofaktor auch in der multivariaten Analyse herausstellte.

Das Ziel dieser Studie war es, durch die Überprüfung der Hypothesen einen Beitrag zu einer prätherapeutischen Risikostratifizierung bei Patienten mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes zu leisten. Bevor eine solche prätherapeutische Abschätzung des Risikos für ein schlechtes Outcome mittels FDG-PET als Teil des Stagings in die klinische Praxis umgesetzt werden kann, bedarf es weiterer Untersuchungen. Zuerst sollten mit einer ausreichend großen Stichprobe in einer prospektiven Studie die gewonnenen Ergebnisse kritisch überprüft werden. Dabei könnten Einschränkungen dieser Studie gezielt vermieden werden, um eine noch höhere Validität der Ergebnisse zu erzielen (siehe Abschnitt 5.3.1.). Sollten sich die untersuchten Prädiktoren in einer unabhängigen Prüfung bewähren, könnte ein auf ihnen basiertes adaptiertes Therapiemanagement entwickelt werden. In einem folgenden Schritt könnte dann untersucht werden, ob diese Abwandlung von Vorteil für die identifizierten Hochrisikopatienten ist. Es stehen dabei – neben einer Anpassung und Intensivierung der Radio- und Chemotherapie – auch eine Änderung der posttherapeutischen Nachsorge als Ansatzpunkte für Verbesserungen zur Verfügung. Möglich wäre eine Selektion einer Kohorte aus Hochrisikopatienten, die posttherapeutisch engmaschiger und mit den gleichen bildgebenden Verfahren untersucht werden, um ein Rezidiv früher zu detektieren. Da sich die Risiko/Nutzen-Bewertung durch die neuen Risiko-parameter verändert, wäre dabei der Einsatz von bildgebenden Verfahren möglich, die in der normalen Versorgung entweder aus Kostengründen (PET und MRT) oder aufgrund der höheren Gefahr eines Zweitmalignoms durch ionisierende Strahlung (CT) nicht grundsätzlich eingesetzt werden. Eine solche Studie wäre auf der Ebene der tertiären Prävention angesiedelt.

Ein Teilergebnis dieser Studie zeigt, wie fundamental ein Rezidiv das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zur Erstmanifestation verkürzt. Sinnvoll wäre deshalb eine Justierung auf der Ebene der Ersttherapie, um ein Rezidiv vor der Entstehung zu vermeiden – statt es später zu therapieren. Im Rahmen einer solchen Studie könnte für Patienten nach Feststellung von Risikofaktoren – wie der Kombination von hoher Asphärizität und großem MTV – ein alternatives und möglicherweise intensiviertes Therapieschema angeboten werden. Diese Überlegung sollte jedoch – wie generell in der onkologischen Therapie – das Verhältnis von gewonnener Lebenszeit und eingeschränkter Lebensqualität durch Nebenwirkungen der Therapie einbeziehen.^{88,89} Die Etablierung eines neuen Risikofaktors, zu welcher unsere vorliegende Studie ein erster Schritt ist, kann zur Neubewertung dieses Verhältnisses für eine Gruppe von Hochrisikopatienten führen und sinnvoll radikalere Therapiemaßnahmen bei dieser Gruppe begründen.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung / Akronym	Erklärung
FDG	¹⁸ F-Fluordeoxyglucose, radioaktiver Tracer
ASP	Asphärizität
AUC	area under the curve, deutsch: Fläche unter der Kurve
BMI	body mass index, deutsch: Körpermasseindex
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary, deutsch: Karzinom unbestimmten Ursprungs
DNA	deoxyribonucleic acid, deutsch: Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	epidermal growth factor receptor, zu Deutsch: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors
GLOBOCAN	weltweites Krebsregister der WHO
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma, deutsch: Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches
HPV	humanes Papillomavirus
HR	hazard ratio, zu Deutsch: Hazardrate
INHANCE	international head and neck cancer epidemiology consortium, deutsch: internationales Konsortium zur Epidemiologie der Karzinome des Kopf-Hals-Bereiches
IQR	interquartile range, zu Deutsch: Interquartilsabstand
max.	Maximum
min	Minute
min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	metabolic tumor volume, deutsch: metabolische Tumorzellen
ND	neck dissection, deutsch: Halspräparation
OAS	overall survival, deutsch: Gesamtüberleben
PECA	Plattenepithelkarzinom

Abkürzungsverzeichnis

PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progression free survival, deutsch: progressionsfreies Überleben
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	receiver operating characteristic, deutsch: Grenzwertoptimierungskurve
ROI	region of interest, deutsch: Bereich von Interesse
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
SUV	standardized uptake value, deutsch: standardisierter Aufnahmewert
SUVmax	maximum standardized uptake value, deutsch: maximaler standardisierter Aufnahmewert
TNM	Klassifikation in der Onkologie zur Einteilung der Ausdehnung eins Karzinoms, T = Tumor, N = Node = Lymphknoten, M = Metastasen
UICC	Union international contre le cancer, deutsch: Internationale Vereinigung gegen Krebs
VOI	volume of interest, deutsch: Volumen von Interesse
WHO	world health organization, deutsch: Weltgesundheitsorganisation

7. Literaturverzeichnis

- 1 Garg, M. K., Glanzman, J. & Kalnicki, S. The evolving role of positron emission tomography-computed tomography in organ-preserving treatment of head and neck cancer. *Semin Nucl Med* **42**, 320-327, doi:10.1053/j.semnuclmed.2012.04.005 S0001-2998(12)00030-X [pii] (2012).
- 2 Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science* **123**, 309-314 (1956).
- 3 Veit-Haibach, P. *et al.* Combined PET/CT-perfusion in patients with head and neck cancers. *Eur Radiol* **23**, 163-173, doi:10.1007/s00330-012-2564-5 (2013).
- 4 Kikuchi, M. *et al.* 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography before treatment is a predictor of radiotherapy outcome and survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Nucl Med* **25**, 625-633, doi:10.1007/s12149-011-0508-9 (2011).
- 5 Deron, P. *et al.* Metabolic tumour volume. Prognostic value in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Nuklearmedizin* **50**, 141-146, doi:10.3413/Nukmed-0367-10-11 0367-10-11 [pii] (2011).
- 6 Kaatsch, D. P. Krebs in Deutschland 2007/2008. Report No. 2007/2008, 136 (Robert Koch Institut, Berlin, 2012).
- 7 Sulman, E. P. *et al.* IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **73**, 399-409, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.021 S0360-3016(08)00674-3 [pii] (2009).
- 8 Shikama, N. *et al.* Validation of nomogram-based prediction of survival probability after salvage re-irradiation of head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* **43**, 154-160, doi:10.1093/jjco/hys210 hys210 [pii] (2013).
- 9 Kim, G. *et al.* FDG-PET/CT as prognostic factor and surveillance tool for postoperative radiation recurrence in locally advanced head and neck cancer. *Radiat Oncol J* **29**, 243-251, doi:10.3857/roj.2011.29.4.243 (2011).
- 10 Van de Wiele, C., Kruse, V., Smeets, P., Sathekge, M. & Maes, A. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **40**, 290-301, doi:10.1007/s00259-012-2280-z (2013).
- 11 Quon, H. & Brizel, D. M. Predictive and prognostic role of functional imaging of head and neck squamous cell carcinomas. *Semin Radiat Oncol* **22**, 220-232, doi:10.1016/j.semradonc.2012.03.007 S1053-4296(12)00026-4 [pii] (2012).
- 12 Schinagl, D. A., Span, P. N., Oyen, W. J. & Kaanders, J. H. Can FDG PET predict radiation treatment outcome in head and neck cancer? Results of a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **38**, 1449-1458, doi:10.1007/s00259-011-1789-x (2011).
- 13 Tixier, F. *et al.* Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* **52**, 369-378, doi:10.2967/jnumed.110.082404 jnumed.110.082404 [pii] (2011).

- 14 Eary, J. F., O'Sullivan, F., O'Sullivan, J. & Conrad, E. U. Spatial heterogeneity in sarcoma 18F-FDG uptake as a predictor of patient outcome. *J Nucl Med* **49**, 1973-1979, doi:10.2967/jnumed.108.053397 [pii] (2008).
- 15 Huang, B., Chan, T., Kwong, D. L., Chan, W. K. & Khong, P. L. Nasopharyngeal carcinoma: investigation of intratumoral heterogeneity with FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* **199**, 169-174, doi:10.2214/AJR.11.7336 [pii] (2012).
- 16 Arcadian. This work is in the public domain in the United States because it is a work prepared by an officer or employee of the United States Government as part of that person's official duties under the terms of Title 17, Chapter 11, Section 105 of the US Code. (Wikimedia, 2007).
- 17 Pfister, D. G. *et al.* Head and neck cancers. *J Natl Compr Canc Netw* **9**, 596-650, doi:9/6/596 [pii] (2011).
- 18 Forastiere, A., Koch, W., Trotti, A. & Sidransky, D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* **345**, 1890-1900, doi:10.1056/NEJMra001375 [pii] (2001).
- 19 Wolf, K. D. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. 119 (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, 2012).
- 20 Ragin, C. C., Modugno, F. & Gollin, S. M. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res* **86**, 104-114, doi:86/2/104 [pii] (2007).
- 21 Hashibe, M. *et al.* Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**, 541-550, doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0347 [pii] (2009).
- 22 Sturgis, E. M., Wei, Q. & Spitz, M. R. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* **31**, 726-733, doi:S0093775404004105 [pii] (2004).
- 23 Falk, R. T. *et al.* Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. *Cancer Res* **49**, 4024-4029 (1989).
- 24 Schlecht, N. F., Franco, E. L., Pintos, J. & Kowalski, L. P. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology* **10**, 412-418, doi:00001648-199907000-00009 [pii] (1999).
- 25 Wynder, E. L., Bross, I. J. & Feldman, R. M. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* **10**, 1300-1323 (1957).
- 26 Franceschi, S. *et al.* Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* **83**, 1-4, doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19990924)83:1<1::AID-IJC1>3.0.CO;2-8 [pii] (1999).
- 27 Blot, W. J. *et al.* Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* **48**, 3282-3287 (1988).
- 28 Dictor, M. & Johnson, A. Association of inverted sinonasal papilloma with non-sinonasal head-and-neck carcinoma. *Int J Cancer* **85**, 811-814, doi:10.1002/(SICI)1097-0215(20000315)85:6<811::AID-IJC13>3.0.CO;2-3 [pii] (2000).
- 29 Wolf, H., zur Hausen, H. & Becker, V. EB viral genomes in epithelial nasopharyngeal carcinoma cells. *Nat New Biol* **244**, 245-247 (1973).
- 30 Goldgar, D. E., Easton, D. F., Cannon-Albright, L. A. & Skolnick, M. H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* **86**, 1600-1608 (1994).

- 31 Cheng, L. *et al.* Reduced DNA repair capacity in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **7**, 465-468 (1998).
- 32 Cloos, J. *et al.* Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes. *J Natl Cancer Inst* **91**, 1125-1130 (1999).
- 33 Gaudet, M. M. *et al.* Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol* **39**, 1091-1102, doi:10.1093/ije/dyp380 dyp380 [pii] (2010).
- 34 McKay, J. D. *et al.* A genome-wide association study of upper aerodigestive tract cancers conducted within the INHANCE consortium. *PLoS Genet* **7**, e1001333, doi:10.1371/journal.pgen.1001333 (2011).
- 35 Chuang, S. C. *et al.* Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control* **23**, 69-88, doi:10.1007/s10552-011-9857-x (2012).
- 36 Al-Dakkak, I. Tea, coffee and oral cancer risk. *Evid Based Dent* **12**, 23-24, doi:10.1038/sj.ebd.6400780 6400780 [pii] (2011).
- 37 Turati, F., Galeone, C., La Vecchia, C., Garavello, W. & Tavani, A. Coffee and cancers of the upper digestive and respiratory tracts: meta-analyses of observational studies. *Ann Oncol* **22**, 536-544, doi:10.1093/annonc/mdq603 mdq603 [pii] (2011).
- 38 CW, C. Die Level I - V der zervikalen Lymphknoten nach Robbins (Mosby Inc., 2005).
- 39 Sinn, H. P. Organspezifische Tumordokumentation. 407 (Deutsche Krebsgesellschaft, Heidelberg, 2003).
- 40 Zbaren, P., Weidner, S. & Thoeny, H. C. Laryngeal and hypopharyngeal carcinomas after (chemo)radiotherapy: a diagnostic dilemma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **16**, 147-153, doi:10.1097/MOO.0b013e3282f702a9 00020840-200804000-00009 [pii] (2008).
- 41 Granell, J., Garrido, L., Millas, T. & Gutierrez-Fonseca, R. Management of oropharyngeal Dysphagia in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Int J Otolaryngol* **2012**, 157630, doi:10.1155/2012/157630 (2012).
- 42 Lefebvre, J. L. Surgery for Laryngopharyngeal SCC in the Era of Organ Preservation. *Clin Exp Otorhinolaryngol* **2**, 159-163, doi:10.3342/ceo.2009.2.4.159 (2009).
- 43 Bernier, J., Vermorken, J. B. & Koch, W. M. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol* **24**, 2629-2635, doi:24/17/2629 [pii] 10.1200/JCO.2005.05.0906 (2006).
- 44 Posner, M. R. *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* **357**, 1705-1715, doi:357/17/1705 [pii] 10.1056/NEJMoa070956 (2007).
- 45 Specenier, P. & Vermorken, J. B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics* **7**, 77-90, doi:10.2147/BTT.S43628 btt-7-077 [pii] (2013).
- 46 Sankaranarayanan, R., Masuyer, E., Swaminathan, R., Ferlay, J. & Whelan, S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* **18**, 4779-4786 (1998).
- 47 Teymoortash, A. & Werner, J. A. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* **11**, Doc04, doi:10.3205/cto000086 cto000086 [pii] (2012).

- 48 Schoder, H. & Yeung, H. W. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* **34**, 180-197, doi:S0001299804000224 [pii] (2004).
- 49 Prestwich, R. J. *et al.* The Impact of (18)F-FDG PET CT Prior to Chemoradiotherapy for Stage III/IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *ISRN Oncol* **2012**, 636379, doi:10.5402/2012/636379 (2012).
- 50 Jeong, H. S. *et al.* Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* **29**, 203-210, doi:10.1002/hed.20504 (2007).
- 51 Kim, S. Y. *et al.* Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol* **34**, 208-215, doi:S0748-7983(07)00143-6 [pii] 10.1016/j.ejso.2007.03.015 (2008).
- 52 Dirix, P. *et al.* Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with (18)F-FDG PET, (18)F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* **50**, 1020-1027, doi:10.2967/jnumed.109.062638 jnumed.109.062638 [pii] (2009).
- 53 Abramyuk, A., Appold, S., Zophel, K., Baumann, M. & Abolmaali, N. Modification of staging and treatment of head and neck cancer by FDG-PET/CT prior to radiotherapy. *Strahlenther Onkol* **189**, 197-201, doi:10.1007/s00066-012-0283-0 (2013).
- 54 Schwartz, D. L. *et al.* FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **130**, 1361-1367, doi:130/12/1361 [pii] 10.1001/archotol.130.12.1361 (2004).
- 55 Suzuki, H. *et al.* (18)F-FDG-PET/CT predicts survival in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann Nucl Med*, doi:10.1007/s12149-013-0686-8 (2013).
- 56 Jansen, J. F. *et al.* Tumor metabolism and perfusion in head and neck squamous cell carcinoma: pretreatment multimodality imaging with 1H magnetic resonance spectroscopy, dynamic contrast-enhanced MRI, and [18F]FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**, 299-307, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.11.022 S0360-3016(10)03570-4 [pii] (2012).
- 57 Allal, A. S. *et al.* Prediction of outcome in head-and-neck cancer patients using the standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59**, 1295-1300, doi:10.1016/j.ijrobp.2003.12.039 S0360301604006583 [pii] (2004).
- 58 Suzuki, K. *et al.* Value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography before radiotherapy for head and neck cancer: does the standardized uptake value predict treatment outcome? *Jpn J Radiol* **27**, 237-242, doi:10.1007/s11604-009-0330-7 (2009).
- 59 Hoshikawa, H. *et al.* Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. *Auris Nasus Larynx* **36**, 192-198, doi:10.1016/j.anl.2008.05.009 S0385-8146(08)00098-9 [pii] (2009).
- 60 Greven, K. M. *et al.* Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* **23**, 942-946, doi:10.1002/hed.1136 [pii] (2001).
- 61 Vernon, M. R. *et al.* Clinical outcomes of patients receiving integrated PET/CT-guided radiotherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**, 678-684, doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.044 S0360-3016(07)04464-1 [pii] (2008).

- 62 Seol, Y. M. *et al.* Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with head and neck cancer treated by chemo-radiation therapy. *Acta Oncol* **49**, 201-208, doi:10.3109/02841860903440270 (2010).
- 63 Park, G. C. *et al.* Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT in advanced-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Oncol* **24**, 208-214, doi:10.1093/annonc/mds247 mds247 [pii] (2013).
- 64 Moon, S. H. *et al.* Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparisons of volume-based metabolic parameters. *Head Neck* **35**, 15-22, doi:10.1002/hed.22904 (2013).
- 65 Davnall, F. *et al.* Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging* **3**, 573-589, doi:10.1007/s13244-012-0196-6 (2012).
- 66 Hockel, M., Schlenger, K., Mitze, M., Schaffer, U. & Vaupel, P. Hypoxia and Radiation Response in Human Tumors. *Semin Radiat Oncol* **6**, 3-9, doi:10.1053/SRAO0060003 00600003 [pii] (1996).
- 67 Henriksson, E. *et al.* 2-Deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose uptake and correlation to intratumoral heterogeneity. *Anticancer Res* **27**, 2155-2159 (2007).
- 68 Tixier, F. *et al.* Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med* **53**, 693-700, doi:10.2967/jnumed.111.099127 jnumed.111.099127 [pii] (2012).
- 69 Hoffman, E. J., Huang, S. C. & Phelps, M. E. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* **3**, 299-308 (1979).
- 70 Zygogianni, A., Kyrgias, G., Kouvaris, J., Pistevou-Gompaki, K. & Kouloulis, V. A new role of PET/CT for target delineation for radiotherapy treatment planning for head and neck carcinomas. *Hell J Nucl Med* **15**, 139-143 (2012).
- 71 Gregoire, V. & Chiti, A. Molecular imaging in radiotherapy planning for head and neck tumors. *J Nucl Med* **52**, 331-334, doi:10.2967/jnumed.110.075689 jnumed.110.075689 [pii] (2011).
- 72 Apostolova, I. *et al.* Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *Eur Radiol*, doi:10.1007/s00330-014-3269-8 (2014).
- 73 Delbeke, D. *et al.* Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* **47**, 885-895, doi:47/5/885 [pii] (2006).
- 74 Yu, H. *et al.* Automated radiation targeting in head-and-neck cancer using region-based texture analysis of PET and CT images. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **75**, 618-625, doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.043 S0360-3016(09)00618-X [pii] (2009).
- 75 Yu, H., Caldwell, C., Mah, K. & Mozeg, D. Coregistered FDG PET/CT-based textural characterization of head and neck cancer for radiation treatment planning. *IEEE Trans Med Imaging* **28**, 374-383, doi:10.1109/TMI.2008.2004425 (2009).
- 76 WHO. *Globocan 2008*, <<http://globocan.iarc.fr>> (2008).
- 77 Conway, D. I. *et al.* Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE - The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol* **45**, 743-746, doi:10.1016/j.oraloncology.2009.02.007 S1368-8375(09)00046-3 [pii] (2009).
- 78 Parkin, D. M., Pisani, P. & Ferlay, J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* **80**, 827-841, doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19990315)80:6<827::AID-IJC6>3.0.CO;2-P [pii] (1999).

- 79 Berlin-Brandenburg, A. f. r. S. Ausländeranteil im Land Berlin steigt 2012 weiter an. (Amt für Statistik Berlin-Brandenburg, Potsdam, 2013).
- 80 Razum, O. Migration und Gesundheit. 138 (Robert Koch Institut, Berlin, 2008).
- 81 Haerle, S. K., Huber, G. F., Hany, T. F., Ahmad, N. & Schmid, D. T. Is there a correlation between 18F-FDG-PET standardized uptake value, T-classification, histological grading and the anatomic subsites in newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck? *Eur Arch Otorhinolaryngol* **267**, 1635-1640, doi:10.1007/s00405-010-1348-2 (2010).
- 82 La, T. H. *et al.* Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**, 1335-1341, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.10.060 S0360-3016(08)03740-1 [pii] (2009).
- 83 Yang, Z., Tang, L. H. & Klimstra, D. S. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* **35**, 853-860, doi:10.1097/PAS.0b013e31821a0696 (2011).
- 84 Harris, A. L. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* **2**, 38-47, doi:10.1038/nrc704 (2002).
- 85 NHS. Improving Outcomes in Head and Neck Cancers. (London, 2004).
- 86 Hess, D. R. Retrospective studies and chart reviews. *Respir Care* **49**, 1171-1174 (2004).
- 87 Jackson, T., Chung, M. K., Mercier, G., Ozonoff, A. & Subramaniam, R. M. FDG PET/CT interobserver agreement in head and neck cancer: FDG and CT measurements of the primary tumor site. *Nucl Med Commun* **33**, 305-312, doi:10.1097/MNM.0b013e32834e5397 (2012).
- 88 Tribius, S. *et al.* Xerostomia after radiotherapy. What matters--mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlenther Onkol* **189**, 216-222, doi:10.1007/s00066-012-0257-2 (2013).
- 89 Pearman, T. P. *et al.* Evaluation of Treatment- and Disease-Related Symptoms in Advanced Head and Neck Cancer: Validation of the National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Cancer Symptom Index-22 (NFHNSI-22). *J Pain Symptom Manage*, doi:S0885-3924(12)00337-5 [pii] 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.004 (2012).

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Florian Wedel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Asphärizität der Tumoranreicherung von F-18-Fluordesoxyglukose als neuer Prognoseparameter der Positronenemissionstomographie bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Florian Wedel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ivayla Apostolova, Ingo Steffen, Florian Wedel, Simone Marnitz, Anja Schräpler, Ralph Buchert, Frank Hofheinz, Winfried Brenner

“Asphericity of pretherapeutic tumor FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer”

Eur Radiol. 2014 Jun 26. [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen: Konzeption, Datenanalyse, Drittautor

Publikation 2: Frank Hofheinz, Alexandr Lougovski, Klaus Zöphel, Ingo G. Steffen, Ivayla Apostolova, Florian Wedel, Ralph Buchert, Winfried Brenner, Jörg Kotzerke, Jörg van den Hoff
„Increased evidence for prognostic value of primary tumor asphericity in pretherapeutic FDG PET for risk stratification in patients with head and neck cancer“

EJNMMI, in review

Beitrag im Einzelnen: Datenanalyse der zugrundeliegenden Daten, Mitautor

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

1. Ivayla Apostolova, Ingo Steffen, Florian Wedel, Simone Marnitz, Anja Schräpler, Ralph Buchert, Frank Hofheinz, Winfried Brenner
“Asphericity of pretherapeutic tumor FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer”
Eur Radiol. 2014 Jun 26. [Epub ahead of print]
2. Frank Hofheinz, Alexandr Lougovski, Klaus Zöphel, Ingo G. Steffen, Ivayla Apostolova, Florian Wedel, Ralph Buchert, Winfried Brenner, Jörg Kotzerke, Jörg van den Hoff
„Increased evidence for prognostic value of primary tumor asphericity in pretherapeutic FDG PET for risk stratification in patients with head and neck cancer“
EJNMMI, in review

11. Danksagung

Meinem Doktorvater Professor Winfried Brenner gilt mein großer Dank für seine beständige Unterstützung – nicht nur bei der Verfassung dieser Dissertation – sondern auch bei meinen ersten Schritten auf dem Gebiet der Nuklearmedizin.

Ohne die Mitglieder der Forschungsgruppe zu HNO-Tumoren wäre diese Arbeit unmöglich gewesen. Jedem Einzelnen von ihnen gilt deshalb mein Dank. Besonders möchte ich Dr. Ivalya Apostolova danken, die mich unermüdlich in jeder Phase des Projekts betreute und immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte. Auch Ingo Steffen möchte ich besonders danken, der in archäologischer Fleißarbeit Daten von Magnetbändern zur Verfügung stellte und ohne dessen Sachkenntnis auf dem Gebiet der Statistik diese Arbeit um einige Aussagen ärmer wäre.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken. Sie war mir – wie so oft – auch beim Schreiben dieser Arbeit eine große Hilfe.