

---

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis



**Analyse möglicher Faktoren für die bessere Prognose p16-positiver primär  
operativ behandelter oropharyngealer Plattenepithelkarzinome verglichen mit  
p16-negativen Karzinomen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josepha Karolina Claudia Rauch

aus

Bayreuth

2018

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Philipp Baumeister

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. Jens Neumann  
Prof. Dr. Hjalmar Hagedorn

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Christian Jacobi

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2018

# Inhaltsverzeichnis

---

Abkürzungsverzeichnis .....	3
I. Einleitung .....	5
I. 1. Begriffserklärung der HNSCC und OPSCC .....	5
I. 2. Epidemiologie .....	5
I. 3. Ätiologie .....	7
I. 3. 1. „Klassische“ Risikofaktoren .....	7
I. 3. 2. HPV-induzierte Karzinogenese .....	8
I. 4. Diagnostik & Stadieneinteilung .....	10
I. 5. Therapie .....	12
I. 5. 1. Kuratives Behandlungskonzept .....	13
I. 5. 2. Palliatives Behandlungskonzept .....	15
I. 5. 3. Faktoren für die Wahl der Therapiemodalitäten .....	15
I. 6. Prognose .....	16
II. Aktueller Stand der Wissenschaft & Zielsetzung .....	17
III. Material und Methoden.....	20
III. 1. Rekrutierung des Patientenkollektivs .....	20
III. 2. Datenerhebung .....	20
III. 3. Statistische Auswertung .....	22
III. 3. 1. Deskriptive Statistik .....	22
III. 3. 2. Schließende Statistik .....	23
IV. Ergebnisse.....	24
IV. 1. Zusammensetzung und Analyse des Tumorkollektivs .....	24
IV. 1. 1. Geschlechts- und Altersverteilung .....	24
IV. 1. 2. Tumorlokalisation .....	25
IV. 1. 3. Tumorklassifikation .....	26
IV. 1. 3. 1. T-Status .....	28
IV. 1. 3. 2. N-Status .....	28
IV. 1. 3. 3. M-Status .....	29
IV. 1. 3. 4. UICC-Stadium .....	30
IV. 1. 3. 5. Differenzierungsgrad .....	30
IV. 1. 3. 6. Histopathologischer Subtyp .....	31
IV. 1. 3. 7. Lymphgefäß-, Venen-, und Nervenscheideninvasion und Extranodales Wachstum..	31
IV. 1. 3. 8. Resektionsränder .....	31

IV. 1. 4. Therapiemodalitäten .....	32
IV. 1. 5. Noxenabusus .....	34
IV. 1. 5. 1. Tabakkonsum .....	34
IV. 1. 5. 2. Alkoholkonsum .....	36
IV. 1. 6. Sexualverhalten .....	38
IV. 1. 7. Ernährungszustand .....	40
IV. 1. 8. Physischer Zustand .....	42
IV. 1. 9. Komorbiditäten .....	44
IV. 1. 10. Anämie .....	47
IV. 2. Krankheitsverlauf .....	53
IV. 2. 1. Follow Up .....	53
IV. 2. 2. Rezidivanalyse .....	53
IV. 2. 2. 1. Einfluss systemischer Faktoren auf das DFS .....	54
IV. 2. 2. 2. Einfluss histopathologischer Faktoren auf das DFS .....	55
IV. 2. 2. 3. Einfluss therapieabhängiger Faktoren auf das DFS .....	56
IV. 2. 2. 4. Abschließende multivariate Rezidivanalyse .....	56
IV. 2. 3. Überlebensanalyse .....	56
IV. 2. 3. 1. Einfluss systemischer Faktoren auf das OS .....	57
IV. 2. 3. 2. Einfluss histopathologischer Faktoren auf das OS .....	57
IV. 2. 3. 3. Einfluss therapieabhängiger Faktoren auf das OS .....	59
IV. 2. 3. 4. Abschließende multivariate Überlebensanalyse .....	59
V. Diskussion .....	60
VI. Zusammenfassung .....	71
Literaturverzeichnis .....	73
Abbildungsverzeichnis .....	89
Tabellenverzeichnis.....	91
Anhang .....	92
Danksagung.....	94
Eidesstattliche Versicherung .....	95

## Abkürzungsverzeichnis

---

ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation-27
ALT	Anterolateral Thigh Flap; Oberschenkellappen
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH; Alkohol
CO	Kohlenstoffmonoxid
CT	Computertomographie
DFS	Disease-free Survival; Rezidivfreie Überlebenszeit
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ENE	Extranodal Extension; Kapselüberschreitendes Wachstum
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor
EPO	Erythropoetin
ER	Early Region
FU	Fluorouracil
G-Phase	Gap-Phase
Hb	Hämoglobin
HbCO	Carboxyhämoglobin
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; Kopf- und Hals-Plattenepithelkarzinom
HPV	Humanes Papillomavirus
Hkt	Hämatokrit
LK	Lymphknoten
LCR	Long Control Region
LNR	Lymph Node Ratio
LR	Late Region
LRC	Lokoregionäre Tumorkontrolle
MRT	Magnetresonanztomographie
M-Stadium	Metastasen-Stadium
NBI	Narrow Band Imaging

## Abkürzungsverzeichnis

ND	Neck Dissection
N-Stadium	Lymphknoten-Stadium
OP	Operation
OPSCC	Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma; Oropharyngeales Plattenepithelkarzinom
OS	Overall Survival; Gesamtüberlebensdauer
PCR	Polymerasekettenreaktion
PE	Probeexzision
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pRb	Retinoblastomprotein
PY	Pack Years
RBC	Red Blood Cell Count; Erythrozytenanzahl
S-Phase	Synthese-Phase
STD	Sexually Transmitted Diseases; Sexuell übertragbare Erkrankungen
T-Stadium	Tumor-Stadium
TORS	Transorale roboterassistierte Chirurgie
TRIM	Transfusion-associated Immunomodulation
UICC	Union internationale contre le cancer
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator
uPAR	Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator Rezeptor
UPD	Units Per Day
WHO	World Health Organisation

# I. Einleitung

---

## I. 1. Begriffserklärung der HNSCC und OPSCC

Die Malignome des Kopf-Hals-Bereiches zeigen durch dessen komplexe Embryogenese und Anatomie eine große histologische Vielfalt. Unter den verschiedenen epithelialen, mesenchymalen, lymphatischen sowie hämatologischen Neoplasien bilden die Plattenepithelkarzinome (HNSCC = Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) die größte Gruppe, deren Anteil im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes mehr als 90% ausmacht (Chi et al. 2015). In 80% der Fälle entsprechen die HNSCC dem konventionellen verhornenden oder nichtverhornenden histopathologischen Subtyp (Ihrler et al. 2014). Seltener vorkommende Varianten stellen das Spindelzellkarzinom, das Carcinoma cuniculatum sowie das verruköse, das basaloide, das papilläre, das akantholytische und das adenosquamöse Plattenepithelkarzinom dar (Blomquist 2010).

Besonderes Augenmerk soll in dieser Arbeit auf die oropharyngealen Plattenepithelkarzinome (OPSCC = Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma) gelegt werden, die etwa 10% der Malignome des Kopf-Hals-Bereiches ausmachen (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2015). Der Oropharynx liegt posterior der Mundhöhle und setzt sich aus weichem Gaumen, Zungengrund, palatoglossalem und palatopharyngealem Bogen, Valleculae epiglotticae, Rachenhinterwand sowie den Gaumentonsillen zusammen, welche mit 80% den häufigsten Ursprung von oropharyngealen Karzinomen bilden (Chi et al. 2015).

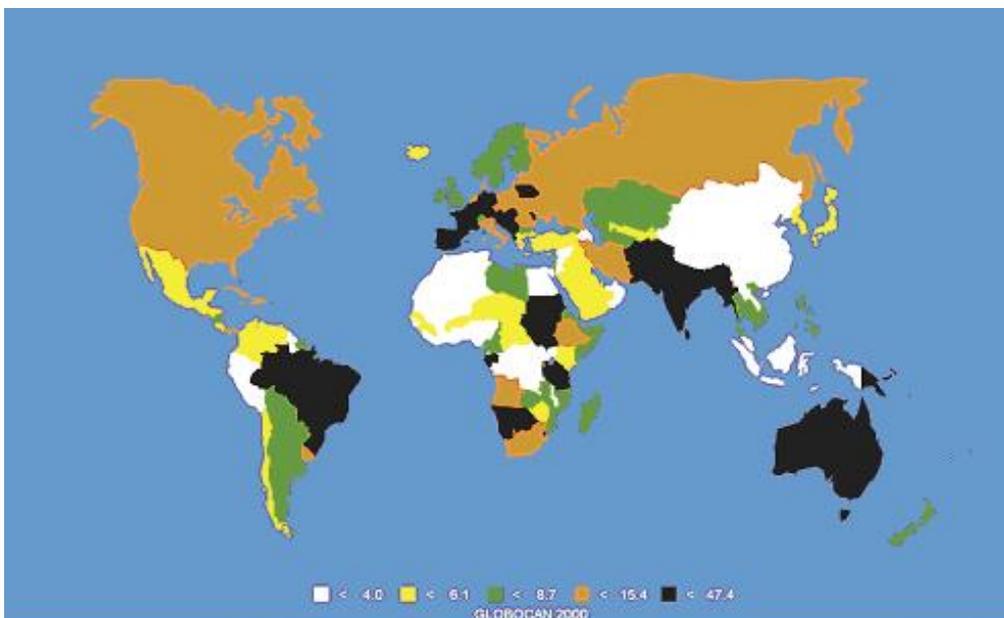
Laut Definition der World Health Organisation (WHO) ist das OPSCC eine invasive epitheliale Neoplasie mit variierender plattenepithelartiger Differenzierung, einer Neigung zu früher und ausgeprägter lymphogener Metastasierung sowie bevorzugtem Befall von Alkohol- und Tabakkonsumenten in der 5. und 6. Lebensdekade (Blomquist 2010).

## I. 2. Epidemiologie

Bei den HNSCC handelt es sich um die weltweit sechsthäufigste Tumorerkrankung (Hunter et al. 2005) sowie die achthäufigste krebserkrankung bedingte Todesursache des Menschen (Ragin et al. 2007). An einem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom (OPSCC) erkranken weltweit jährlich rund 375.000 Männer und 154.450 Frauen, was einen Anteil an allen Krebserkrankungen von 5,0% bei den Männern und 2,3% bei den Frauen ausmacht (Ferlay et al. 2015). In Deutschland waren es im Jahr 2010 nach Schätzung des Robert Koch-Institutes 9.338 Männer und 3.483 Frauen. Somit erkranken Männer im Durchschnitt 2,5x häufiger, wofür vermutlich geschlechtsspezifische Unterschiede im Alkohol- und Tabakkonsum ursächlich sind.

Die höchsten Erkrankungsraten liegen zwischen 55 und 69 Jahren, wobei Männer mit einem mittleren Erkrankungsalter von 62 Jahren im Schnitt 4 Jahre früher erkranken als Frauen (Robert-Koch-Institut 2012).

Speziell bei den oropharyngealen Karzinomen sind zudem deutliche geografische Unterschiede feststellbar. Deutschlandweit zeigen sich doppelt so hohe Sterberaten in Mecklenburg-Vorpommern im Vergleich zu Schleswig-Holstein und dem Süden Deutschlands (Robert-Koch-Institut 2012). Im weltweiten Vergleich lassen sich vor allem im asiatischen und westpazifischen Raum höhere Erkrankungsraten verzeichnen (s. Abb. 1), wofür das vermehrte Kauen von Betelnüssen in diesen Regionen maßgeblich ist (Reichart 1995; Reichart und Nguyen 2008; Zhang und Reichart 2007). Dieses führt in Indien zu einem Anteil des OPSCC an der Krebsinzidenz der Männer von 18%, in Papua-Neuguinea sogar von 22% (Ferlay et al. 2015).



**Abbildung 1** - Globale Inzidenzraten von Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx innerhalb der männlichen Bevölkerung. Altersstandardisierte Rate (Weltstandard), Inzidenz pro 100.000 Einwohner pro Jahr. (Parkin et al. 2001)

Betrachtet man die Inzidenz der oropharyngealen Karzinome im zeitlichen Verlauf, so lässt sich innerhalb der männlichen Bevölkerung Deutschlands in der ersten Hälfte der 90er Jahre ein Anstieg bis zum Jahr 1993 auf 22 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern jährlich erkennen, woraufhin nach einem leichten Abfall nun seit über einem Jahrzehnt eine Inzidenz zwischen 18 und 20/100.000 Einwohnern vorherrscht. Bei den Frauen stieg die Inzidenz von 3/100.000 im Jahr 1980 auf 5,5/100.000 Einwohnern im Jahr 2010 (Robert-Koch-Institut 2010). Zudem lässt sich ein allgemeiner Anstieg vor allem innerhalb der jüngeren Altersgruppen unter 45 Jahren verzeichnen, der vermutlich einer gesteigerten Infektionsrate mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) durch verändertes Sexualverhalten geschuldet ist (Sturgis und Cinciripini 2007; Chaturvedi et al. 2008).

## I. 3. Ätiologie

### I. 3. 1. „Klassische“ Risikofaktoren

Die Auslöser für OPSCC sind vielfältig und können in exogene und endogene Faktoren unterteilt werden. Zu den Letztgenannten zählen vererbliche Dispositionen und individuelle Unterschiede bezüglich der genetischen Vulnerabilität (Copper et al. 1995; Jefferies et al. 1999). Bestimmte Mutationen, wie zum Beispiel die p53-Genmutation, können für eine gesteigerte Inzidenz insbesondere bei jüngeren Patienten verantwortlich gemacht werden (Rowley et al. 1998; Xu et al. 1998; Koch et al. 1995; Shah et al. 2000). Von größerer Bedeutung sind jedoch die exogenen Noxen, unter denen der chronische Tabak- und Alkoholkonsum als Hauptrisikofaktoren hervorzuheben sind (Franceschi et al. 1990; Mashberg et al. 1993; Jerjes et al. 2012; Reidy et al. 2011; Maier und Weidauer 1995).

Tabak enthält über 300 verschiedene chemische Karzinogene, darunter Nitrosamine und polyzyklische Kohlenwasserstoffe wie 3,4-Benzpyren, welche unter anderem die Häufigkeit und Bandbreite von p53-Genmutationen erhöhen (Brennan et al. 1995). Die inhalative Aufnahme ist über das Rauchen von Zigaretten, Zigarren oder Pfeifen möglich. Ab einem Konsum von 10 Pack-Years (PY) muss von einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko für Karzinome der Mundhöhle, des Pharynx sowie des Larynx ausgegangen werden (Blot et al. 1988; Brugere et al. 1986; Elwood et al. 1984). Die Einheit PY ist definiert als das Produkt aus der täglich verbrauchten Menge an Zigarettschachteln (entsprechend 20 Zigaretten) multipliziert mit der Dauer der Rauchgewohnheit in Jahren. Daneben kann auch der nicht-inhalative Konsum von Kautabak und Betelnüssen eine Tumorentstehung induzieren (Reichart 1995; Reichart und Nguyen 2008; Zhang und Reichart 2007).

Der gleichzeitige Genuss von alkoholischen Getränken wirkt im Rahmen der Tabak-induzierten Karzinogenese synergistisch und kann somit das Erkrankungsrisiko multiplikativ erhöhen (Reidy et al. 2011; Maier und Weidauer 1995; Pelucchi et al. 2008). Alkohol (C<sub>2</sub>) wirkt als Lösungsmittel für andere Karzinogene und wird selbst zu Acetaldehyd verstoffwechselt, welches wiederum die DNA-Synthese und zelluläre Reparaturmechanismen behindert (Maier et al. 1994). Schlechte Mundhygiene gilt hierbei als verstärkender Faktor, da die C<sub>2</sub>-Verstoffwechslung zu Acetaldehyd von bestimmten Mikroorganismen bewerkstelligt wird, welche sich bei mangelnder oraler Hygiene in der Mundflora vermehren (Meurman und Uttamo 2008). Kontrovers wird diskutiert, ob in erster Linie die Häufigkeit des C<sub>2</sub>-Konsumes Relevanz für die Karzinogenese hat oder aber die Alkoholkonzentration des Getränkes entscheidend ist (Maier und Tisch 1999; Castellsague et al. 2004). Während eine Forschergruppe aus Frankreich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko ab einem täglichen Konsum von 60-80g Alkohol nachgewiesen hat (Brugere et al. 1986), zweifeln andere Autoren den Einfluss von Alkohol im Rahmen der Karzinogenese an (Figuro Ruiz et al. 2004).

Als weitere exogene Risikofaktoren werden Schadstoffexposition und Mangelernährung diskutiert. Durch Schadstoffkontakt der oropharyngealen Schleimhäute kommt es zu einem vermehrten Anfall von freien Radikalen, welche bei Reaktion mit anderen Molekülen deren Elektronen entziehen und somit DNA-schädigend und karzinogen wirken können. Eine Verringerung dieses oxidativen Stresses sowie der oropharyngealen Krebsinzidenz kann durch häufigen Verzehr von Obst und Gemüse erzielt werden, was auf die darin enthaltenen Antioxidantien zurückzuführen ist, die in der Lage sind die freien Radikale in einen stabilen Zustand zu überführen. Eine unzureichende Aufnahme von Nährstoffen, allen voran Vitamin A und C, im Rahmen einer Mangelernährung führt daher zu einem erhöhten Krebsrisiko (Maier et al. 2002; Rossing et al. 1989).

### I. 3. 2. HPV-induzierte Karzinogenese

Die in den letzten Jahrzehnten steigende Inzidenz oropharyngealer Karzinome, die vor allem jüngere Patienten ohne typische Schadstoffanamnese betreffen, wird auf persistierende Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) zurückgeführt (Gillison und Lowy 2004). Es handelt sich hierbei um ein kleines, unbehülltes Kapsid, das zur Familie der Papillomaviridae gehört und eine doppelsträngige, zirkulär geschlossene DNA aufweist (Araldi et al. 2017). Mittlerweile sind über 200 Subtypen der HPV bekannt, die über Haut- oder Schleimhautkontakt zu infiziertem Gewebe, kontaminierten Gegenständen und vor allem im Rahmen von sexuellem Kontakt übertragen werden (Araldi et al. 2017). Sie infizieren dabei ausschließlich Epithelzellen der Haut (Epitheliotropie) oder der Schleimhaut (Mukotropie). Die mukotropen Viren werden weiterhin nach ihrer onkogenen Potenz unterteilt in Niedrigrisiko-Typen (u.a. Typ 6 und Typ 11), welche benigne Läsionen wie z.B. die juvenile Larynxpapillomatose hervorrufen, und Hochrisiko-Typen (u.a. Typ 16 und Typ 18), die intraepitheliale Neoplasien und invasive Karzinome sowohl der Zervix- als auch der Mund- und Rachenschleimhaut bedingen können (Boshart et al. 1984; Jalal Kiani et al. 2015; Loning et al. 1985; Weinberger et al. 2006).

Eine Infektion kann erfolgen, wenn das Virus die mitotisch aktiven Basalzellen der Epidermis oder der Schleimhaut erreicht. Besonders einfache Zugänglichkeit zu diesen findet sich am Übergangsbereich zwischen Platten- und Zylinderepithel in den Krypten der Gaumen- und Zungengrundtonsillen, weshalb an diesen Lokalisationen am häufigsten HPV-assoziierte Karzinome zu finden sind (Begum et al. 2005; Kim et al. 2007; Gillison und Lowy 2004; Klusmann et al. 2003b). Nach Freisetzung der Virus-DNA wird diese in das Genom der Wirtszelle integriert und nutzt so deren Replikationsapparat, um viruseigene Proteine zu produzieren. Die virale DNA codiert nicht für Replikationsenzyme, sodass das Virus auf die Replikationsmaschinerie der Wirtszelle angewiesen ist. Die HPV-DNA beinhaltet drei spezifische Genabschnitte, darunter die nicht kodierende Long Control Region (LCR), die Late Region (LR), welche für Kapsidproteine kodiert, sowie die Early Region (ER), deren sogenannte „frühe Gene“ eine Expression von Zellzyklusproteinen veranlassen, unter

welchen besonders die Onkoproteine E5, E6 und E7 hervorzuheben sind (Araldi et al. 2017). Eine Komplexbildung von E5 mit dem Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor, dem Platelet-Derived-Growth-Factor- $\beta$ -Rezeptor und dem Colony-Stimulating-Factor-I-Rezeptor sorgen für eine gesteigerte Proliferation in der Basalzellschicht des Epithels mit lateraler und vertikaler Expansion (Hwang et al. 1995). Einen besonders großen Einfluss auf die Karzinogenese haben die viralen Onkoproteine E6 und E7 durch ihre Interaktion mit zelleigenen Tumorsuppressorgenen. E6 bildet Komplexe mit dem Tumorsuppressorprotein p53 und inaktiviert dieses durch proteolytischen Abbau. Somit wird die physiologische Apoptose gestört, die von enormer Bedeutung ist, um potentiell schädliche Zellen zu eliminieren. Als Folge kommt es zu einer Häufung von DNA-Mutationen und genetischer Instabilität (Mantovani und Banks 2001). E7 wiederum bildet Komplexe mit phosphoryliertem Retinoblastomprotein (pRb), was zu vermehrter Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F führt, der ein Fortschreiten des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase und damit die Synthese viraler DNA fördert (Roman und Munger 2013). Folglich haben die genannten viralen Onkoproteine eine transformierende Wirkung und führen zu einer gestörten Proliferation sowie zu einer Zunahme von DNA-Mutationen (Munger und Jones 2015; Munger und Howley 2002; Rampias et al. 2009; Todd et al. 2002).

Das starke onkogene Potential des HPV erklärt dessen Assoziation zu verschiedenen malignen epithelialen Läsionen. Während in der Gruppe der Zervixkarzinome fast immer eine Verbindung zum Virus besteht, findet man bei den HNSCC eine HPV-Prävalenz von 35-38%. Schließt man nur die oropharyngealen Karzinome ein, so steigt diese sogar auf 53% (Klussmann et al. 2009; Klussmann et al. 2004; Kreimer et al. 2005; Maier und Tisch 1999; Termine et al. 2008; Ihloff et al. 2010).

Als diagnostisches Hilfsmittel zur Ermittlung des HPV-Status von Malignomen kann nicht nur der direkte Nachweis der Virus-DNA mit Hilfe der Polymerase Chain Reaction (PCR) oder der *in-situ*-Hybridisierung (ISH) herangezogen werden, sondern auch eine p16-Immunhistochemie als indirekte Methode (Hoffmann et al. 2010; Mooren et al. 2014). Beim p16 handelt es sich um ein zelleigenes Protein, das indirekt antiproliferativ wirkt, indem es die aktivierende Phosphorylierung des Retinoblastomproteins (pRb) hemmt (Todd et al. 2002). Gleichzeitig wird das p16 durch phosphoryliertes pRb negativ rückreguliert. Diese negative Rückkopplung wird jedoch gestört, sobald das pRb durch das virale Onkoprotein E7 blockiert wird, was eine p16-Überexpression zur Folge hat (Nakao et al. 1997; Sano et al. 1998; Weinberger et al. 2006; Fregonesi et al. 2003). Im Gegensatz dazu ist bei den HPV-negativen Malignomen eine p16-Überexpression selten feststellbar (Reed et al. 1996). Da in vielen Studien ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem direkten DNA-Nachweis mittels PCR und dem immunhistologischen p16-Nachweis festgestellt werden konnte, und weil die letztgenannte Methode durch den geringeren technischen Aufwand eine vergleichsweise kostengünstige Alternative darstellt, kommt sie mittlerweile nicht nur im Rahmen der Diagnostik von Zervixkarzinomen, sondern auch für Oropharynxkarzinome zum Einsatz (Mollenhauer et al. 2014; Hoffmann et al. 2010; Kalof

und Cooper 2006; Shi et al. 2009; Smeets et al. 2007; Klusmann et al. 2003a). Dennoch wird kontrovers diskutiert, ob dieser indirekte Nachweis im Vergleich zum direkten molekularen Nachweis mittels PCR genug Aussagekraft besitzt (Pannone et al. 2012; Winters et al. 2011). Die meisten Autoren kamen jedoch zu dem Schluss, dass die p16-Immunhistochemie ein hoch verlässliches und durchweg ausreichendes Diagnostikum in Bezug auf die Tumorassoziation mit High-Risk-HPV-Typen darstellt (Mooren et al. 2014; Cunningham, JR et al. 2006). Der immunhistochemische Nachweis der p16-Überexpression ist daher Bestandteil der aktuellen, seit dem 01.01.2017 geltenden 8. Version des TNM-Stagingsystems oropharyngealer Karzinome des AJCC (American Joint Committee on Cancer).

#### I. 4. Diagnostik & Stadieneinteilung

Eine genaue Unterteilung von bösartigen Tumoren in verschiedene Klassen und Stadien ist nicht nur zur Dokumentation und Datenverarbeitung im Rahmen von Studien sinnvoll, sondern auch um für jeden Erkrankten eine individuelle Prognose zu bestimmen und eine auf den Patienten abgestimmte Therapie veranlassen zu können. Daher hat es sich etabliert ein sogenanntes Staging zur Feststellung des Ausbreitungsgrades des Malignoms durchzuführen. Für die Einordnung der Patienten unserer Studie kam die 7. Version des AJCC- Stagingsystems zur Anwendung, da die oben genannte 8. Version erst seit dem Jahr 2017 gültig ist.

Um die Ausdehnung des Primarius sowie einen möglichen Halslymphknotenbefall festzustellen, kommen eine körperliche Untersuchung sowie bildgebende Verfahren mittels Sonografie, CT, MRT und/oder PET zum Einsatz. Darüber hinaus wird eine diagnostische Panendoskopie mit Probenentnahme durchgeführt, welche nicht nur zur Bestimmung der Tumorausdehnung sowie zur histologischen Diagnosesicherung von Nöten ist, sondern auch einem Ausschluss von Zweittumoren dient. Synchrone oder metachrone Zweitkarzinome stellen ein häufiges Problem bei Patienten mit oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen dar, da durch die der Erkrankung häufig zugrundeliegende Noxenexposition die gesamte Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes geschädigt wird und sich im Zuge der Feldkanzerisierung oftmals mehrere Präkanzerosen und/oder Karzinome zeitgleich bilden. Zur Beurteilung einer eventuell vorliegenden Fernmetastasierung, insbesondere der Lunge, der Leber und des Skelettes, sowie zum Ausschluss etwaiger Noxen-induzierter entfernt lokalisierter Zweitkarzinome, wie beispielsweise Bronchial- oder hepatozellulärer Karzinome, werden weitere bildgebende Untersuchungsmethoden wie das Thorax-Röntgen, die Abdomen-Sonografie, CT- und PET-Aufnahmen und/oder die Skelettszintigrafie angewandt.

Aus den Ergebnissen der genannten Untersuchungen ergibt sich eine individuelle TNM-Klassifikation. Das T-Stadium bezeichnet hierbei den Primärtumor selbst und gibt dessen

Größe in cm bzw. seine Ausdehnung auf anatomische Nachbarstrukturen an. Das N-Stadium beschreibt das Ausmaß des Befalls regionaler Lymphknoten und das M-Stadium das Vorhandensein von Fernmetastasen (Wittekind 2013). Klinischen Daten des Tumorregisters München zufolge finden sich beim Oropharynxkarzinom in über 70% der Fälle bei Erstdiagnose bereits befallene Lymphknoten sowie zu 4-5% primäre Fernmetastasen.

Handelt es sich bei der ermittelten TNM-Kategorie um Ergebnisse aus oben beschriebenen klinischen und bildgebenden Untersuchungen, so muss der Buchstabe „c“ (=clinical) vorangestellt werden (z.B. cT2 cN1 cM0). Jedoch kann in diesem Fall nur der Certainty Factor (Sicherheitsfaktor) C1 oder C2 erteilt werden. Eine Abschätzung von höherer Sicherheit (C3 oder C4) kann durch eine histopathologische Untersuchung z.B. nach chirurgischer Resektion des Tumors erzielt werden. Der TNM-Klassifikation wird nun der Buchstabe „p“ (=pathological) vorangestellt (Wittekind 2013).

Des Weiteren hat es sich etabliert für jeden Tumor ein Stadium nach der Union internationale contre le cancer (UICC) festzulegen, welches sich direkt aus der ermittelten TNM-Kategorie ergibt (Sobin und Compton 2010). Folgende TNM- bzw. UICC-Stadien gelten für Karzinome des Oropharynx (Weber et al. 2010; Sobin und Compton 2010):

<i>TX</i>	Primärtumor nicht beurteilbar
<i>T1</i>	Tumor ≤ 2cm
<i>T2</i>	Tumor > 2cm, aber ≤ 4cm
<i>T3</i>	Tumor > 4cm
<i>T4a</i>	Befall von Larynx, äußerer Zungenmuskulatur, Unterkiefer, hartem Gaumen
<i>T4b</i>	Befall von Schädelbasis, Arteria carotis
<i>NX</i>	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<i>N0</i>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<i>N1</i>	Metastase in solitärem ipsilateralen LK, ≤ 3cm
<i>N2a</i>	Metastase in solitärem ipsilateralen LK, > 3cm, aber ≤ 6cm
<i>N2b</i>	Metastasen in multiplen ipsilateralen LK, ≤ 6cm
<i>N2c</i>	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK, ≤ 6cm
<i>N3</i>	Metastase(n) in Lymphknoten > 6cm
<i>MX</i>	Fernmetastasen nicht beurteilbar
<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen nachweisbar
<i>M1</i>	Fernmetastase(n) nachweisbar

**Tab. 1** TNM-Klassifikation von Oropharynxkarzinomen

<b>UICC-Stadium</b>	<b>TNM-Klassifikation</b>
<i>0</i>	Tis N0 M0
<i>I</i>	T1 N0 M0
<i>II</i>	T2 N0 M0
<i>III</i>	T3 N0 M0 / T1-3 N1 M0
<i>IVA</i>	T4a N0-2 M0 / T1-4a N2 M0
<i>IVB</i>	T4b N0-3 M0 / T1-4 N3 M0
<i>IVC</i>	T1-4 N0-3 M1

**Tab. 2** UICC-Tumorstadien von Oropharynxkarzinomen

Weitere für die Klassifikation und Therapieentscheidung eines OPSCC relevante Parameter sind der Differenzierungsgrad (Grading), der Resektions-Status, die Extranodal Extension (ENE) sowie eine etwaige Invasion von Nervenscheiden, Venen oder Lymphgefäßen.

Das Grading trifft eine Aussage darüber, wie viel Ähnlichkeit das Tumorgewebe nach histologischen bzw. zytologischen Kriterien zu seinem Muttergewebe, also physiologischer regulär ausdifferenzierter Plattenepithelschleimhaut, besitzt. Bei einem hoch oder mäßig differenzierten Tumor (G1 oder G2) finden sich nur selten zelluläre Pleomorphien oder atypische Mitosen. Niedrig oder undifferenzierte Tumore (G3 oder G4) zeigen kaum bzw. keine Ähnlichkeiten mehr zum Muttergewebe und weisen zunehmend Kernpleomorphien, erhöhte mitotische Aktivität und atypische Mitosen auf. Eine abnehmende Differenzierung des Tumorgewebes kann sich prognostisch ungünstig auswirken (Boxberg et al. 2017).

Auch die Untersuchung der Schnittränder hat große Bedeutung für die Prognose und das postchirurgische therapeutische Vorgehen. Es wird stets angestrebt bei der Entfernung des Karzinoms allseits tumorfreie Ränder zu erzielen (R0). Finden sich dennoch mikroskopische (R1) oder makroskopische (R2) Tumorausläufer, so verschlechtert sich die Prognose und es muss eine aggressivere adjuvante Therapie oder gar eine Nachresektion erwogen werden (Seidl et al. 2016).

Daneben muss auch ein etwaiges Vorhandensein von durch das Karzinom invadierten Nervenscheiden (Pn1), Venen (V1/V2) bzw. Lymphgefäßen (L1) oder eines kapselüberschreitenden Wachstums zervikaler Halslymphknotenmetastasen (ENE) im Rahmen der histopathologischen Klassifikation abgeklärt werden (Woolgar 2006).

## I. 5. Therapie

Zur Behandlung oropharyngealer Plattenepithelkarzinome kommen verschiedene Therapieoptionen in Betracht. Generell kann eine kurative Behandlung erfolgen, wenn eine Heilung der Krebserkrankung als möglich erachtet und angestrebt wird. Im Falle fehlender Heilungschancen wird ein palliatives Konzept erstellt, um Funktionseinschränkungen und Schmerzen zu lindern und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Als wichtigste

Therapiemodalitäten stehen die chirurgische Tumorresektion, die zervikale Lymphadenektomie, die Bestrahlung sowie eine zytotoxische Chemotherapie und seit den letzten Jahren auch eine gezielte Therapie mittels monoklonaler Antikörper zur Verfügung. Welche Strategie zu wählen ist, muss von Fall zu Fall individuell im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erörtert werden. Dennoch gibt es gewisse allgemeine Grundsätze zur Indikationsstellung, die in diesem Kapitel genauer beleuchtet werden sollen.

### I. 5. 1. Kuratives Behandlungskonzept

Zentraler Bestandteil der kurativen Behandlung eines Oropharynxkarzinomes ist meist - bei bestehender Operabilität des Tumors und Narkosefähigkeit des Patienten - die chirurgische Resektion. Hierbei sollte ein minimaler Sicherheitsabstand von mindestens 0,5cm (Betz und Otto 2014), falls möglich aber besser noch von 1,5-2cm (Tirelli et al. 2015), in allen drei Dimensionen um das Karzinom herum eingehalten werden, um das Risiko eines Tumorresiduums zu minimieren. Bedeutende Vorteile dieser Therapieoption bestehen in der guten Kontrollierbarkeit der lokalen Tumorentfernung und der Möglichkeit zur vollständigen histopathologischen Aufbereitung des Präparates, was beispielsweise im Rahmen einer primären Bestrahlung nicht möglich wäre. Jedoch müssen im anatomisch komplexen Hals- und Rachenbereich oft funktionelle Folgeschäden in Kauf genommen werden. In den meisten Fällen muss zumindest eine temporäre Tracheotomie im Rahmen der chirurgischen Therapie erfolgen (Zengel et al. 2014). Zudem ist nicht immer ein primärer Wundverschluss möglich, sodass vor allem bei größeren Defekten rekonstruktive Verfahren wie z.B. mikrovaskuläre Lappenplastiken erforderlich werden, was eine zusätzliche Operationsmorbidity für den Patienten bedeutet (Cornelius et al. 2014a).

Im Rahmen der chirurgischen Therapie eines OPSCC wird aufgrund seines hohen lymphogenen Metastasierungspotentiales in der Regel eine gleichzeitige Entfernung der abführenden Lymphwege und -knoten im Bereich des Halses, eine sogenannte Neck Dissection (ND), durchgeführt. Dies kann auch dann als notwendig erachtet werden, wenn präoperativ ein sogenannter cN0 Hals diagnostiziert wurde, also durch klinische und bildgebende Verfahren kein Verdacht auf befallene Lymphknoten besteht, da das Vorhandensein von okkulten Metastasen möglich ist. Bei Tonsillenkarzinomen, die sich nur auf eine Seite beschränken, ist eine ipsilaterale zervikale Lymphadenektomie indiziert, bei Zungengrundkarzinomen sollte diese beidseits erfolgen (Zengel et al. 2014). Jede Seite des Halses wird in sechs Level unterteilt, die sich an anatomischen Strukturen orientieren. Bei der histopathologischen Aufarbeitung wird differenziert angegeben, wie viele der entnommenen Lymphknoten Metastasen des bekannten Primärtumors enthalten (Lymph Node Ratio, LNR) und in welchen Levels sich diese befinden. Das Ergebnis dieser Untersuchung hat wiederum Einfluss auf die nachfolgende Therapie. Mögliche negative Folgen der Lymphadenektomie sind Fibrosierungen, chronische Lymphabflussstörungen und daraus resultierende Lymphödeme im Bereich des Kopfes. Vor allem im Rahmen einer

radikalen Neck Dissection, die nicht nur die Entfernung aller Lymphknoten der Level I-V, sondern auch der Vena jugularis interna, des Nervus accessorius und des Musculus sternocleidomastoideus beinhaltet, kann es zu postoperativen Funktionseinschränkungen kommen (Cornelius et al. 2014b).

Als Alternative zur primär chirurgischen Herangehensweise kann bei wenig fortgeschrittenen Tumoren der UICC-Stadien I und II auch eine primäre Radiatio als alleinige Therapieoption zur kurativen Behandlung eingesetzt werden (Garden et al. 1996; Leitlinie der AHMO, DGHNO, DGMKG und DÖSAK von 2009, US-amerikanische NCCN-Leitlinie 2014). Häufig kommt die Radiotherapie zudem als adjuvante Maßnahme nach erfolgter chirurgischer Resektion fortgeschrittener Karzinome der Stadien T3 und T4 zum Einsatz. Hier ist sie hilfreich, um die lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC) zu verbessern und das Rezidivrisiko zu senken (Zengel et al. 2014). Darüber hinaus können Risikofaktoren wie knappe oder positive Resektionsränder, Gefäßinvasionen, Lymphknotenmetastasierungen, extranodales Wachstum zervikaler Lymphknotenmetastasen (ENE) sowie Tumorwachstum entlang von Nervenscheiden eine postoperative Bestrahlung erforderlich machen (Zenner 2008).

Eine Kombination der Bestrahlung mit einer systemischen Chemotherapie kann sowohl im Sinne einer primären Radiochemotherapie zur Anwendung kommen, um inoperable, lokoregionär fortgeschrittene Tumore mit kurativer Zielsetzung nicht-operativ zu behandeln, als auch im Rahmen der adjuvanten Therapie, da sie hier im Vergleich zur alleinigen postoperativen Radiatio einen Überlebensvorteil von 6,5% nach 5 Jahren erbringen kann, wie eine große Meta-Analyse aus Frankreich zeigte (Pignon et al. 2009). Sie hat das Ziel die Strahlensensitivität der Tumorzellen zu steigern, indem sie u.a. eine Hemmung der DNA-Reparatur der strahlengeschädigten Zellen bewirkt, sodass das Absterben dieser Zellen gefördert wird und die Wirksamkeit der Radiotherapie sich erhöht (Blanchard et al. 2011; Pignon et al. 2009; Hitt et al. 2005; Lamont und Vokes 2001). Insbesondere bei Vorhandensein von histopathologischen Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv, wie z.B. positiven Resektionsrändern oder extranodalem Wachstum, wird die zusätzliche Anwendung von Chemotherapeutika empfohlen (Bernier et al. 2004; Cooper et al. 2004).

Als Alternative aber auch in Kombination zu konventionellen Chemotherapeutika kommen zunehmend monoklonale Antikörper zum Einsatz. Der EGFR-Antikörper Cetuximab wurde zu diesem Zweck auf seine Effektivität im Rahmen einer Monotherapie sowie in Kombination mit Zytostatika hin geprüft und stellte sich als sehr wirksam heraus (Vermorken et al. 2008; Vermorken et al. 2007; Licitra et al. 2013; Takaoka et al. 2007). Auch in Kombination mit einer Strahlentherapie zeigte sich ein verbessertes Überleben im Vergleich zur alleinigen Radiatio (Frampton 2010; Bonner et al. 2010; Bonner et al. 2006; Corvo 2007). Seine Wirkung beruht auf einer selektiven Bindung und Blockade des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR), welcher auf den Zellen von Plattenepithelkarzinomen in der Regel stark überexprimiert ist. Folglich wird das dem

Rezeptor nachgeschaltete Signaltransduktionssystem inhibiert und somit das Eindringen der Tumorzellen in gesundes Gewebe und deren Migration in andere Körperregionen gehemmt (Frampton 2010; Gebbia et al. 2007).

Einen ganz neuen Ansatz im Bereich der Immuntherapie, der besonders bei rezidivierenden und metastasierenden Karzinomen zum Einsatz kommt, stellen die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren dar (Sato-Kaneko et al. 2017; Ran und Yang 2017). Die hierbei eingesetzten monoklonalen Antikörper enthemmen das patienteneigene Immunsystem, sodass es die Krebszellen gezielt bekämpfen kann. Die Bindung zwischen dem PD-1 Rezeptor auf der Oberfläche von regulatorischen T-Zellen zu seinem Liganden PD-L1 auf den Tumorzellen verhindert die Eliminierung der Krebszellen durch die T-Zellen. Diese als „Checkpoint“ bezeichnete Bindung kann durch entsprechende monoklonale Antikörper verhindert werden, sodass die Wirkung der T-Zellen wiederhergestellt wird (Alsaab et al. 2017). Da in bisherigen klinischen Untersuchungen lediglich 20% der Kopf-Hals-Karzinome auf die Behandlung angesprochen haben, muss diese Therapiemodalität noch weiter erforscht und verbessert werden (Zolkind und Uppaluri 2017).

### I. 5. 2. Palliatives Behandlungskonzept

Alle bereits erwähnten Therapiemodalitäten kommen prinzipiell auch für eine palliative Behandlung in Betracht, falls sie für die Symptomkontrolle als notwendig erachtet werden. Da eine Heilung der Krebserkrankung in Anbetracht des sehr fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums oder des reduzierten Allgemeinzustandes des Patienten im Rahmen eines palliativen Konzeptes nicht mehr angestrebt wird, ist hier eine sorgfältige Abwägung zwischen dem Nutzen einer Therapieoption zur Schmerzlinderung auf der einen Seite und dem Risiko einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch aggressive Behandlungsmodalitäten auf der anderen Seite unerlässlich. Besonders die primäre Strahlentherapie oder die alleinige Verabreichung von Zytostatika und/oder von monoklonalen Antikörpern wie Cetuximab haben sich in der Palliativbehandlung etabliert.

### I. 5. 3. Faktoren für die Wahl der Therapiemodalitäten

An oberster Stelle für die Wahl der Therapiemodalität steht immer der Wunsch des Patienten selbst. Eine umfassende Aufklärung durch die behandelnden Ärzte über die Diagnose der Erkrankung, Therapieoptionen, Behandlungsabläufe und -risiken sowie Heilungschancen ist hierbei zwingende Voraussetzung, um den Patienten mündig in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen, ihn aber zugleich vor unvernünftigen Entscheidungen zu schützen.

Entscheidende Faktoren für die Aufnahme eines operativen Vorgehens ins Behandlungskonzept sind die Resektabilität des Tumors, das zu erwartende postoperative

funktionelle Outcome sowie die Notwendigkeit und Möglichkeit rekonstruktiver Maßnahmen. Für eine chirurgische Behandlungsmaßnahme, welche sich im Fall von Oropharynxkarzinomen häufig über mehrere Stunden erstreckt, muss zudem eine ausreichende Narkosefähigkeit des Patienten gegeben sein. Diese ist beim Vorliegen von Komorbiditäten jedoch häufig eingeschränkt.

Begleiterkrankungen begrenzen darüber hinaus auch die Eignung des Patienten für radio(chemo)therapeutische Therapiemodalitäten. Angesichts der mehrwöchigen Therapiedauer, welche multiple Sitzungen zur Bestrahlung des erkrankten Areal und zur Verabreichung von Zytostatika umfasst, muss zudem eine gute Compliance des Patienten gegeben sein.

Es wird ersichtlich, dass nicht nur die Klassifikation des Tumors selbst, sondern auch der allgemeine physische Zustand des Erkrankten für die Wahl des Therapiekonzeptes entscheidend ist.

## I. 6. Prognose

Trotz intensiver Forschungsbemühungen hinsichtlich der Therapie von HNSCC und OPSCC wurden in den letzten 30 Jahren keine entscheidenden Durchbrüche erzielt (Hunter et al. 2005; Ragin et al. 2007). Als prognostisch relevante Faktoren sind besonders das Tumorstadium, der Lymphknotenbefund, der Status der Resektionsränder, der histologische Subtyp, das Grading sowie ein etwaiges Vorhandensein von Lymphgefäßinvasionen oder extranodalem Wachstum hervorzuheben (Woolgar 2006). Des Weiteren wird seit einigen Jahren dem HPV-Status große Bedeutung als Prognosefaktor zugesprochen. Es hat sich gezeigt, dass HPV-assoziierte Tumore trotz oft fortgeschrittener UICC-Stadien, sehr häufiger und früher lymphogener Metastasierung (Paz et al. 1997; Hafkamp et al. 2008), und unabhängig von der gewählten Therapiemodalität eine bessere Prognose aufweisen als die HPV-negativen Plattenepithelkarzinome (Boscolo-Rizzo et al. 2013; Spence et al. 2016; Bar-Ad et al. 2013; Ang et al. 2010; Laco et al. 2012; Fakhry et al. 2008). Eine große randomisierte Studie ergab ein 3-Jahres-Überleben von 82% bei den HPV-positiven Patienten, im Gegensatz zu nur 57% bei den Patienten ohne Virusnachweis. Jedoch verschlechterte Tabakabusus die Prognose auch bei den HPV-positiven Patienten als unabhängiger, stark negativ wirkender Faktor (Ang et al. 2010; Hafkamp et al. 2008). Dies gibt einen Hinweis darauf, dass nicht nur die histopathologischen Tumorcharakteristika ursächlich für die abweichende Prognose HPV-positiver Karzinome sind, sondern auch der Lebensstil der Patienten eine wichtige Rolle spielen könnte.

## II. Aktueller Stand der Wissenschaft & Zielsetzung

---

Während man noch vor wenigen Jahrzehnten fast ausschließlich Tabakrauch und Alkoholkonsum für oropharyngeale Plattenepithelkarzinome verantwortlich gemacht hat, gewinnt heute die durch das Humane Papillomavirus (HPV) induzierte Karzinogenese zunehmend an Bedeutung. Obwohl erste Nachweise des HPV in Kopf-Hals-Malignomen bereits im Jahr 1985 erbracht wurden (Loning et al. 1985; Villiers et al. 1985), konnte der ätiologische Zusammenhang erst deutlich später belegt werden (Klussmann et al. 2001; Psyrri und DiMaio 2008; Weinberger et al. 2006). Aufgrund vieler Aspekte, die die HPV-positiven Karzinome von den klassischen Noxen-assoziierten OPSCC unterscheiden, darunter Ätiologie, Pathogenese, Therapieansprechen und Prognose, werden sie mittlerweile als eigene Tumorentität angesehen (Gillison 2004; Nguyen et al. 2010; Baumeister und Harreus 2014; Spence et al. 2016; Dayyani et al. 2010; Klussmann et al. 2003b). Statt durch chronischen Abusus von Tabak und hochprozentigem Alkohol entstehen diese meist infolge sexuellen Kontaktes zu HPV-infizierten Individuen und resultierender Übertragung des Humanen Papillomavirus (D'Souza et al. 2014; Smith et al. 2004; Gillison et al. 1999), welches die Kontrolle des normalen Zellzyklus der Wirtszelle durch Onkoproteine zerstört, indem diese wichtige Tumorsuppressoren wie das p53-Protein inaktivieren (Gillison 2004; Moody und Laimins 2010). Im Gegensatz dazu findet man bei den Noxen-assoziierten oropharyngealen Karzinomen typischerweise Mutationen des p53-Gens, welche zu einem unwiderruflichen Defekt des p53-Proteins führen (Westra et al. 2008; Chung et al. 2015).

Der aus klinischer Sicht wohl wichtigste Unterschied der beiden Tumorentitäten ist die bessere Prognose und die längere Überlebenszeit der HPV-positiven Patienten (Boscolo-Rizzo et al. 2013; Spence et al. 2016; Bar-Ad et al. 2013; Spence et al. 2016; Ang et al. 2010; Laco et al. 2012; Fakhry et al. 2008). Dies wirft die Frage auf, ob hierfür eine generell weniger aggressive Tumorentität oder aber begleitende Umstände maßgeblich sind. Als Ursache diskutiert wird unter anderem die in der Regel intensivere adjuvante Therapie aufgrund von häufiger befallenen Lymphknoten bzw. fortgeschritteneren N-Stadien im Falle der HPV-positiven Tumore (Baumeister et al. 2014). Auch ein besseres Ansprechen dieser Karzinome auf Strahlen- und Chemotherapie könnte entscheidend für das bessere Outcome sein (Nguyen et al. 2010; Boscolo-Rizzo et al. 2013; Lassen 2010). Die verbesserte Therapieantwort beruht vermutlich auf den wesentlich seltener vorliegenden p53-Genmutationen innerhalb der HPV-assoziierten OPSCC, sodass das p53-Protein im Gegensatz zu den Noxen-assoziierten Tumoren nicht defekt exprimiert, sondern lediglich inaktiviert wird. Die Virus-induzierte Inaktivierung des p53- sowie auch des Retinoblastomproteins, welches ebenfalls als wichtiger Tumorsuppressor dient und essentiell für eine intakte Therapieantwort ist, kann durch radio- und chemotherapeutische Maßnahmen reduziert werden, sodass die Tumorzellen in Folge dessen besser auf die Behandlung ansprechen (Hoffmann und Kollegen 2010).

Aber auch weitreichendere Unterschiede zwischen den betroffenen Patientenkohorten müssen bei der Ursachensuche bedacht werden. Charakteristisch für die HPV-negativen Patienten sind ein häufigerer und exzessiverer Abusus von exogenen Noxen wie Tabak und Alkohol, ein niedrigerer sozioökonomischer Status und ein höheres Erkrankungsalter (Boscolo-Rizzo et al. 2013; Baumeister et al. 2014; Krupar et al. 2014; Dahlstrom et al. 2015; Smith et al. 2004). Die genannten Faktoren werden für das bei diesen Patienten gehäufte Auftreten von Komorbiditäten, also zusätzlich auftretenden, vom oropharyngealen Karzinom unabhängigen Erkrankungen, verantwortlich gemacht (Boje 2014; Piccirillo 2015), was wiederum zu einer verringerten Überlebenszeit führt (Datema et al. 2010; Boje 2014). Ebenfalls prognostisch ungünstig wirkt sich eine präoperative Anämie der Krebspatienten auf deren Überlebensdauer aus, was das einheitliche Ergebnis multipler Studien zeigt (Kumar 2000; Caro et al. 2001; Reichel et al. 2003; van Belle und Cocquyt 2003; Dietl et al. 2007; Hoff 2012). Die Anämie wiederum kann nicht nur auf die Krebserkrankung selbst oder weitere koexistierende Erkrankungen zurückzuführen sein (Dicato et al. 2010), sondern auch direkt durch den ungesünderen Lebensstil, insbesondere den Tabakabusus, der HPV-negativen Patienten bedingt sein (Leifert 2008; Hoff 2012).

Folgende Tabelle von Lassen aus dem Jahr 2010 fasst die wichtigsten Unterschiede von HPV-assoziierten gegenüber HPV-negativen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zusammen:

<b>Eigenschaften</b>	<b>HPV-positiv</b>	<b>HPV-negativ</b>
<b><i>Klinische Faktoren</i></b>		
<i>Lokalisation</i>	Meist im Oropharynx	Alle Lokalisationen
<i>Grading</i>	Schlecht differenziert	Alle Differenzierungsgrade
<i>Alter</i>	Jünger	Älter
<i>Allgemeinzustand</i>	Gut	Schlecht
<i>T-Stadium</i>	T1-2	Alle
<i>N-Stadium</i>	N+	Alle
<i>UICC-Stadium</i>	III-IV	Alle
<i>Prognose</i>	Besser	Schlechter
<b><i>Epidemiologische Faktoren</i></b>		
<i>Nikotinabusus</i>	Nichtraucher	Stark
<i>Alkoholabusus</i>	Wenig bis mäßig	Stark
<i>Sexualverhalten</i>	Assoziation zum HNSCC	Keine Assoziation
<i>Inzidenz</i>	Steigend	Fallend
<b><i>Molekularbiologische Faktoren</i></b>		
<i>p53-Mutationen</i>	Selten	Häufig
<i>p16-Überexpression</i>	Hoch	Niedrig
<i>EGFR-Überexpression</i>	Selten	Häufig

**Tab. 3** Charakteristika von HPV-positiven und HPV-negativen HNSCC (Lassen 2010)

Um die Ursache für die bessere Prognose der HPV-positiven Karzinome zu erörtern, ist es Zielsetzung dieser retrospektiven Arbeit Zusammenhänge von verschiedenen Tumorcharakteristika, Therapiemodalitäten, körperlichem Allgemeinzustand, Vorhandensein von Komorbiditäten und/oder Anämie sowie Tabak- und/oder Alkoholkonsum mit der HPV-Assoziation von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen zu beschreiben und den Einfluss der genannten Faktoren auf die Überlebenszeit zu ermitteln.

## III. Material und Methoden

---

### III. 1. Rekrutierung des Patientenkollektivs

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse von 149 Patienten mit oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen, die innerhalb des Erhebungszeitraumes von Dezember 2009 bis August 2015 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität München diagnostiziert und behandelt wurden. Die Patienten wurden zudem ehemals prospektiv im Rahmen einer von der Ethikkommission der LMU genehmigten Studie (Baumeister et al. 2014) zu möglichen Risikofaktoren für Oropharynxkarzinome untersucht.

Als primäres Einschlusskriterium diente die gesicherte Diagnose des Plattenepithelkarzinoms nach panendoskopischer Probenentnahme und darauffolgender histologischer Untersuchung durch das Pathologische Institut der Klinik München. Im Rahmen dieser pathohistologischen Aufarbeitung konnten die Patienten zudem durch die dabei erfolgte p16-Immunhistochemie in zwei Kohorten, die p16-positiven und die p16-negativen Patienten, untergliedert werden, was Auskunft über die HPV-Assoziation der Tumorerkrankungen gibt.

Weitere Bedingung zum Einschluss in die Studie war die operative Entfernung des Plattenepithelkarzinoms in kurativer Intention, sodass Patienten, deren Krebserkrankung lediglich durch eine primäre Bestrahlung oder Radiochemotherapie behandelt wurde, nicht bedacht werden konnten. Für spätere Analysen des Krankheits- und Überlebensverlaufes mussten zudem Patienten ausgeschlossen werden, deren Follow-Up nicht erhoben werden konnte.

### III. 2. Datenerhebung

Unter Zuhilfenahme der ambulanten und stationären Akten sowie der elektronischen Patientenerfassung (SAP) wurden über jeden Studienteilnehmer folgende Daten erfasst:

- Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Geschlecht
- Tumorlokalisation
- Zweitmalignome
- Präoperatives Staging: *Ermittlung anhand von Ergebnissen aus CT-, MRT- oder PET-CT-Aufnahmen, Röntgenthoraxuntersuchungen, Abdomensonografien und ggf. weiteren Untersuchungsmethoden.*

- Histopathologische Untersuchungsergebnisse: *Erhebung aus Berichten des pathologischen Institutes der LMU.*
  - p16-Status
  - TumorgroÙe
  - Grading
  - Histopathologischer Subtyp
  - Befund der Resektionsränder
  - Lymphknotenstatus
  - Lymph Node Ratio (LNR = befallene LK / untersuchte LK)
  - Vom Karzinom befallene Halslymphknotenlevel
  - Ausdehnung des größten vom Karzinom befallenen Lymphknotens
  - Kapselüberschreitendes Wachstum der Halsmetastasen (ENE)
  - Status der umgebenden LymphgefäÙe, Venen und Nervenscheiden
- Anämie präoperativ / postoperativ: *Diagnose anhand von Blutproben, die einen Tag vor bzw. nach der Operation entnommen wurden. Als anämisch galten hierbei folgende Werte:*
  - Hämoglobinkonzentration  $< 12 \text{ g/dl}$  (♀) bzw.  $< 14 \text{ g/dl}$  (♂), und/oder
  - Hämatokrit  $< 0,37$  (♀) bzw.  $< 0,40$  (♂), und/oder
  - Erythrozytenanzahl  $< 4,3 \text{ Mio./}\mu\text{l}$  (♀) bzw.  $< 4,8 \text{ Mio./}\mu\text{l}$  (♂)
- Ernährungszustand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: *Errechnung des Body-Mass-Index aus Gewicht und Größe des Patienten; BMI = [Gewicht in kg] / [Größe in m]<sup>2</sup>*
- Allgemeiner Gesundheitszustand und Komorbiditäten:
  - ASA-Klassifikation: *Präoperative Einstufung des physischen Zustandes durch den zuständigen Anästhesisten.*
  - ACE-27-Index: *Eruierung des Komorbiditäts-Index anhand des ACE-27-Evaluierungsbogens der Washington University School of Medicine (s.Anhang)*
- Informationen zur adjuvanten Therapie: *Erhebung im Rahmen von Nachsorgeterminen und aus Behandlungsberichten der strahlentherapeutischen und onkologischen Institute.*
  - Radiatio: applizierte Gesamtstrahlendosis in Gray
  - Chemotherapie: Art der Zytostatika; Anzahl der Zyklen

- Follow Up: *Recherche über den weiteren Krankheitsverlauf im Rahmen regelmäßiger Nachsorgetermine. Bei fehlender Wahrnehmung der Untersuchung in der Tumorsprechstunde wurden die Patienten bzw. deren behandelnder Hausarzt telefonisch kontaktiert.*
  - Etwaiges Auftreten eines Rezidivs (Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv im Bereich der Halslymphknoten oder Fernmetastase)
  - Disease-free Survival (DFS; Zeitspanne vom Operationsdatum bis zum Auftreten eines Rezidivs)
  - Datum des Exitus und Todesursache (tumorabhängig / tumorunabhängig)
  - Overall Survival (OS; Gesamtüberlebensdauer; Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum tumorabhängigen oder tumorunabhängigen Tod)

Die folgenden im Rahmen der oben erwähnten prospektiven Studie (Baumeister et al. 2014) erhobenen Daten über mögliche Risikofaktoren für Oropharynxkarzinome wurden ebenfalls in unsere Analyse miteinbezogen:

- Nikotinanamnese: Aktueller & ehemaliger Tabakkonsum; im Laufe des Lebens bereits konsumierte „Pack Years“ (PY = Packungen pro Tag x Konsumjahre)
- Alkoholanamnese: Aktueller & ehemaliger Alkoholkonsum; durchschnittlich konsumierte „Units Per Day“ (UPD; Maßeinheit zur vergleichenden Beurteilung des Alkoholkonsumes; 1 Unit entspricht 8g reinem Alkohol)
- Sexuelle Orientierung
- Alter beim ersten Geschlechtsverkehr
- Anzahl bisheriger Sexualpartner
- Anzahl bisheriger Oralverkehrspartner
- Sexuell übertragbare Erkrankungen (STD)

### III. 3. Statistische Auswertung

Die ermittelten Daten wurden zunächst mit Hilfe einer Excel Tabelle (Microsoft Excel 2016) gesammelt und nach Abschluss der Datenerhebung in das Statistikprogramm SPSS (Version 23.0; IBM SPSS Software) zur weiteren statistischen Analyse übertragen.

#### III. 3. 1. Deskriptive Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Daten zunächst durch Erstellung von Abbildungen veranschaulicht und deren Lage, Streuung und Verteilung beschrieben.

Hierbei dienten der Mittelwert und der Median zur Darstellung metrischer Daten. Der Mittelwert, der sich als Summe aller Beobachtungen geteilt durch die Anzahl der Beobachtungen berechnet, ist weniger robust gegen Ausreißer als der Median, welcher die Anzahl der Messwerte in zwei gleich große Hälften teilt und bei ungerader Fallzahl daher die mittlere Beobachtung ist, bei gerader Anzahl aus dem Mittelwert der beiden mittleren Daten berechnet wird. Als Maß für die Streuung wurden zudem die Standardabweichung und der Interquartilsabstand ermittelt. Zur Präsentation nominaler und ordinaler Daten diente die Bestimmung der absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Kategorien, was mit Hilfe von Häufigkeits- und Kreuztabellen realisiert wurde (Webinger et al. 2014).

#### III. 3. 2. Schließende Statistik

Basierend auf den Ergebnissen der deskriptiven Statistik konnten daraufhin die statistischen Tests durchgeführt werden, die das Ziel hatten, beschriebene Zusammenhänge und Unterschiede hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz zu prüfen. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt, was bedeutet, dass die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt wird. Somit wurden alle Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner als 0,05 als statistisch signifikant gewertet.

Zunächst wurde die Normalverteilung der Werte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests überprüft. Normalverteilte unverbundene Gruppen mit gleichen Varianzen wurden daraufhin mit dem t-Test bzw. bei mehr als zwei Gruppen mittels ANOVA-Analyse untersucht. Für nicht-normalverteilte unverbundene Gruppen fand der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test Verwendung. Zur Überprüfung des Zusammenhangs zweier nominaler oder ordinaler Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, welcher eine statistisch signifikante Unabhängigkeit der beiden überprüften Merkmale belegen kann (Webinger et al. 2014). Für die Überlebensanalyse kam die Kaplan-Meier-Methode zur Anwendung, die die Unterschiede im Gesamtüberleben bzw. in der rezidivfreien Lebenszeit verschiedener Patientengruppen beschreibt. Der Log-Rank-Test wurde daraufhin eingesetzt, um die entstandenen Überlebenskurven auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin zu überprüfen. Um prognostische Parameter für die Überlebenszeit zu evaluieren, wurden Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt hatten ( $p < 0,05$ ) oder eine Tendenz zur Signifikanz gezeigt hatten (ab einem p-Wert von 0,08 oder kleiner), in das multivariate Testverfahren aufgenommen, für welches die Methode der Cox-Regression zum Einsatz kam. Die hierbei wiederum signifikantesten Variablen aus den getrennt getesteten Bereichen der therapieabhängigen, der systemischen und der histopathologischen Faktoren wurden daraufhin einer abschließenden gemeinsamen multivariaten Analyse unterzogen.

## IV. Ergebnisse

### IV. 1. Zusammensetzung und Analyse des Tumorkollektivs

Im Rahmen unserer Studie konnten insgesamt 149 Patienten eingeschlossen werden, deren oropharyngeale Plattenepithelkarzinome im Zeitraum von Dezember 2009 bis August 2015 reseziert wurden. Hierbei handelte es sich um 133 Primärtumore, 14 Rezidive und zwei Sekundärtumore. Bei insgesamt 57 der Patienten (38,3%) konnte immunhistochemisch eine p16-Positivität und somit eine persistierende HPV-Infektion als wahrscheinliche Ursache der Erkrankung festgestellt werden, bei den verbleibenden 92 Patienten (61,7%) war dies nicht der Fall.

#### IV. 1. 1. Geschlechts- und Altersverteilung

Das Tumorkollektiv setzte sich aus 39 Frauen (26,2%) und 110 Männern (73,8%) zusammen (s. Abb. 2). Das Lebensalter der Patienten zeigte sich normalverteilt (s. Abb. 3) und betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel 61 Jahre, wobei der jüngste Patient 39 und der älteste Patient 92 Jahre alt war. Innerhalb unserer Kohorte konnten keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den p16-positiven und den p16-negativen Patienten verzeichnet werden ( $p=0,115$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 4).

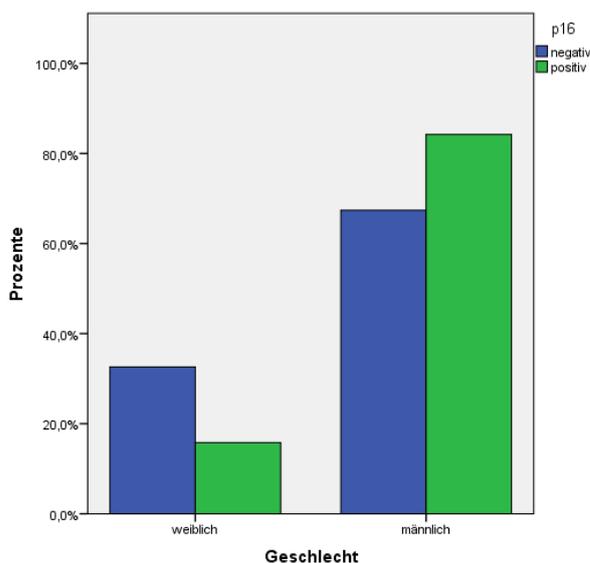


Abbildung 2 – Geschlechtsverteilung innerhalb unseres Patientenkollektivs

#### IV. Ergebnisse

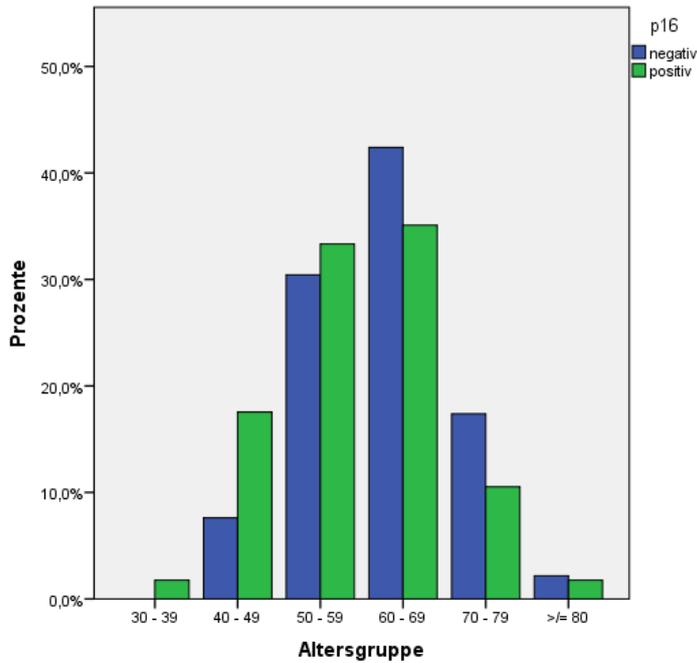


Abbildung 3 – Normalverteilung der Altersgruppen im p16- und p16+ Patientenkollektiv

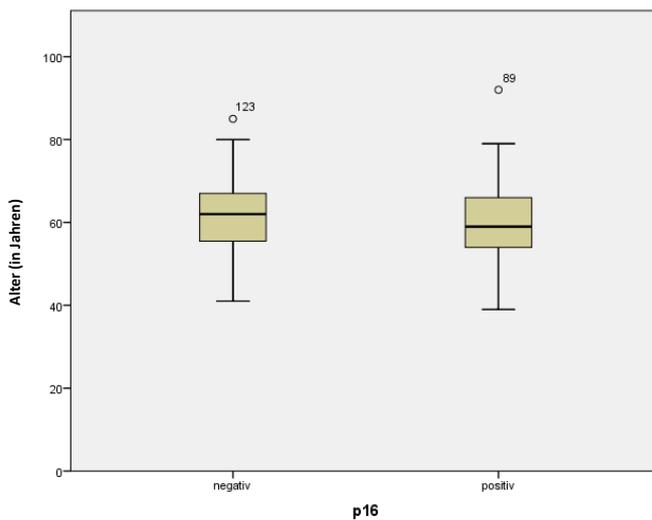


Abbildung 4 – Medianes Alter der p16- und p16+ Kohorte ohne signifikante Unterschiede

#### IV. 1. 2. Tumorlokalisierung

Die allesamt im Oropharynx gelegenen Plattenepithelkarzinome befanden sich am häufigsten innerhalb der Tonsillen (34,9 % in der rechten Tonsille; 33,6% in der linken Tonsille; 1,3% beidseitig), gefolgt von der Lokalisation am Zungengrund (jeweils zu 14,8% rechts- bzw. linksseitig). Ein Patient (0,7%) war von einem Karzinom der Uvula betroffen. Signifikante Unterschiede zwischen der p16-positiven und der p16-negativen Kohorte konnten nicht festgestellt werden (s. Abb. 5).

#### IV. Ergebnisse

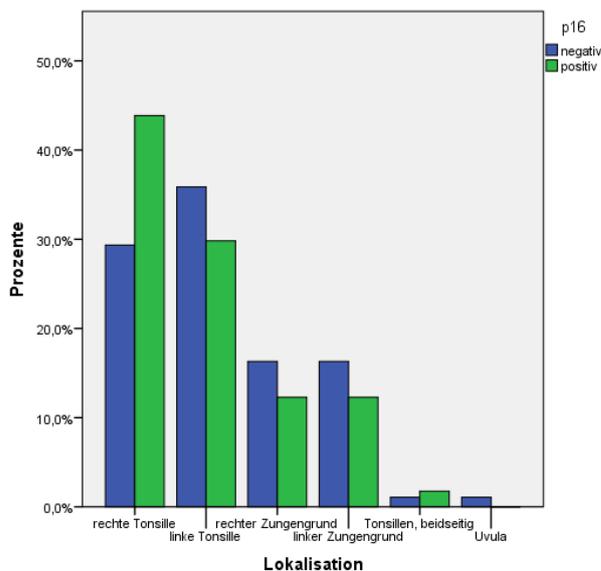


Abbildung 5 - Verteilung der Tumore auf die verschiedenen Lokalisationen im Oropharynx

#### IV. 1. 3. Tumorklassifikation

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die histopathologischen Tumorcharakteristika unserer Studienkohorte in Assoziation zum p16-Status geben. Statistisch signifikante Zusammenhänge werden durch fettgedruckte p-Werte angezeigt.

Histopath. Charakteristika		p16-	p16+	Gesamt	p-Wert Chi-Quadrat-Test
<b>T-Stadium</b>	pT1	10 (11%)	12 (21,1%)	22 (14,9 %)	0,115
	pT2	41 (45,1%)	28 (49,1%)	69 (46,6%)	
	pT3	36 (39,6%)	13 (22,8%)	49 (33,1%)	
	pT4	4 (4,3%)	4 (7,0%)	8 (5,4%)	
	Gesamt	91	57	148	
<b>N-Stadium</b>	pN0	41 (46,6%)	9 (15,8%)	50 (34,5%)	<b>&lt;0,001</b>
	pN1	9 (10,2%)	11 (19,3%)	20 (13,8%)	
	pN2a	2 (2,3%)	12 (21,1%)	14 (9,7%)	
	pN2b	22 (25,0%)	15 (26,3%)	37 (25,5%)	
	pN2c	11 (12,5%)	9 (15,8%)	20 (13,8%)	
	pN3	3 (3,4%)	1 (1,7%)	4 (2,8%)	
Gesamt	88	57	145		

<b>UICC-Stadium</b>	I	5 (5,6%)	1 (1,7%)	6 (4,1%)	0,095
	II	21 (23,3%)	5 (8,8%)	26 (17,7%)	
	III	23 (25,6%)	14 (24,6%)	37 (25,2%)	
	IVa	39 (43,3%)	35 (61,4%)	74 (50,3%)	
	IVb	2 (2,2%)	2 (3,5%)	4 (2,7%)	
	Gesamt	90	57	147	
<b>Grading</b>	G1	3 (3,3%)	0	3 (2,0%)	<0,001
	G2	44 (47,8%)	11 (19,3%)	55 (36,9%)	
	G3	45 (48,9%)	46 (80,7%)	91 (61,1%)	
	Gesamt	92	57	149	
<b>Histopathologische Subtypen</b>	Konventionell	81 (88,0%)	36 (63,2%)	117 (78,5%)	<b>0,001</b>
	Basaloid	5 (5,4%)	18 (31,6%)	23 (15,4%)	
	Papillär	4 (4,4%)	2 (3,5%)	6 (4,0%)	
	Spindelzellig	0	1 (1,7%)	1 (0,7%)	
	Akantholytisch	1 (1,1%)	0	1 (0,7%)	
	Adenosquamös	1 (1,1%)	0	1 (0,7%)	
	Gesamt	92	57	149	
<b>Lymphgefäß-invasion</b>	L0	59 (69,4%)	34 (64,2%)	93 (67,4%)	0,521
	L1	26 (30,6%)	19 (35,8%)	45 (32,6%)	
	Gesamt	85	53	138	
<b>Veneninvasion</b>	V0	78 (91,8%)	50 (92,6%)	128 (92,1%)	0,860
	V1	7 (8,2%)	4 (7,4%)	11 (7,9%)	
	Gesamt	85	54	139	
<b>Perineurale Invasion</b>	Pn0	55 (73,3%)	34 (82,9%)	89 (76,7%)	0,242
	Pn1	20 (26,7%)	7 (17,1%)	34 (29,3%)	
	Gesamt	75	41	116	
<b>Extra-kapsuläres Wachstum</b>	Nein	26 (61,9%)	21 (52,5%)	47 (57,3%)	0,389
	Ja	16 (38,1%)	19 (47,5%)	35 (42,7%)	
	Gesamt	42	40	82	
<b>Resektionsränder</b>	R0	47 (52,2%)	27 (50%)	74 (51,4%)	0,629
	Close margins	33 (36,7%)	18 (33,3%)	51 (35,4%)	
	R1	10 (11,1%)	9 (16,7%)	19 (13,2%)	
	R2	0	0	0	
	Gesamt	90	54	144	

**Tab. 4** Zusammenfassung der histopathologischen Tumorcharakteristika in Assoziation zum p16-Status

### IV. 1. 3. 1. T-Status

Knapp die Hälfte (46,6%) aller Tumore waren dem Stadium pT2 zuzuordnen. Danach folgten die pT3-Tumore mit 33,1%, die pT1-Tumore mit 14,9% und zuletzt Tumore des Stadiums pT4a mit lediglich 5,4%. pT4b-Tumore wurden in unserem Kollektiv nicht diagnostiziert. Die T-Stadien waren in der p16-negativen und der p16-positiven Gruppe ähnlich verteilt, sodass keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden konnten. Das Ergebnis anderer Publikationen, die eine Tendenz HPV-assoziiertes Karzinome zu kleineren T-Stadien beschrieben haben, konnten wir somit nicht bestätigen (Hafkamp et al. 2008; Lassen 2010).

### IV. 1. 3. 2. N-Status

Hinsichtlich des Lymphknoten-Status zeigte sich übereinstimmend mit der aktuellen Literatur (Lassen 2010; Hafkamp et al. 2008; Mendelsohn et al. 2010), dass die p16-positiven Patienten signifikant häufiger mindestens einen befallenen Halslymphknoten und damit den Status pN+ aufwiesen ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Während man bei ihnen zu 84,2% einen oder mehrere befallene Lymphknoten entdeckte, war dies bei den p16-negativen Patienten lediglich zu 52,8% der Fall (s. Abb. 6).

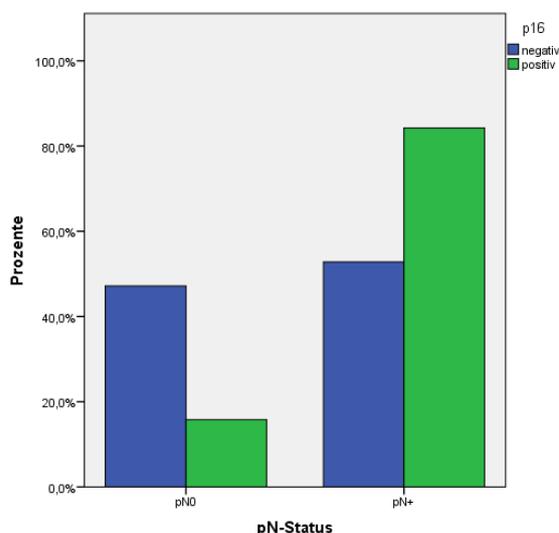


Abbildung 6 - pN-Status bei Erstdiagnose mit Häufung des Status „pN+“ in der p16+ Kohorte

Zudem erwies sich ein signifikanter Zusammenhang des pN-Stadiums und des p16-Status, da die p16-positiven Patienten nicht nur häufiger von Lymphknotenbefall betroffen waren, sondern auch zu fortgeschritteneren pN-Stadien neigten (s. Abb. 7). Sie wiesen zu 65,0% ein Stadium  $\geq$ pN2a auf, die p16-negative Vergleichsgruppe dagegen nur zu 46,3% ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test).

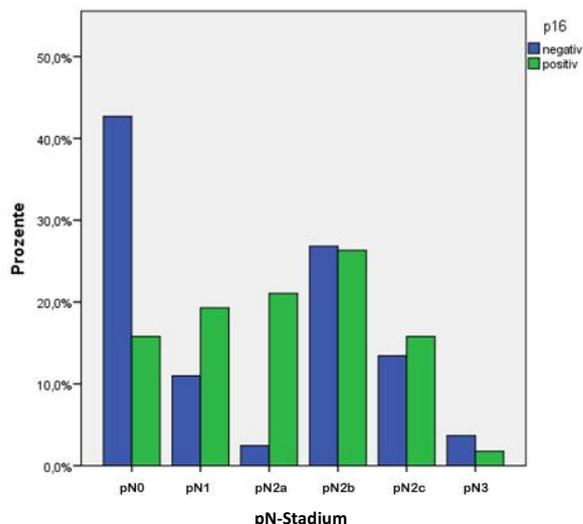


Abbildung 7 – pN-Stadien bei Erstdiagnose mit Neigung zu fortgeschritteneren Stadien in der p16+ Gruppe

Die p16-assoziierten Karzinome führten des Weiteren zu Metastasen in signifikant mehr Halslymphknoten-Levels (1,5 vs. 0,9 Level;  $p=0,004$ ; Mann-Whitney-U-Test) und obwohl sich die Anzahl der durchschnittlich im Rahmen der Neck Dissection resezierten Lymphknoten in der p16-positiven und der p16-negativen Kohorte ähnlich darstellte (27,3 vs. 23,0 LK;  $p=0,145$ ; Mann-Whitney-U-Test), konnte ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der im Durchschnitt metastatisch befallenen Lymphknoten verzeichnet werden (3,42 vs. 1,88 LK;  $p=0,031$ ; Mann-Whitney-U-Test). Somit stellte sich auch die Lymph Node Ratio (LNR = Quotient aus positiven zu untersuchten LK) bei den p16-positiven Patienten als signifikant erhöht heraus (0,13 vs. 0,08;  $p=0,036$ ; Mann-Whitney-U-Test).

#### IV. 1. 3. 3. M-Status

Lediglich bei einem Patienten der gesamten Kohorte wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine Fernmetastase festgestellt, diese manifestierte sich im Bereich der Lunge und stammte von einem p16-positiven oropharyngealen Karzinom ab. Trotz der Tatsache, dass durch die schlechte Prognose metastasierender Kopf-Hals-Karzinome häufig nur nichtoperative, palliative Therapieformen in Betracht gezogen werden, hat man sich bei diesem Patienten im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards für ein kuratives Behandlungskonzept mit primär operativer Therapie des Oropharynxtumors sowie atypischer Lungenteilresektion entschieden. Diese Entscheidung stützt sich unter anderem auf die Forschungsergebnisse von Winter et al. (2008), welche eine signifikant längere Überlebensdauer für Patienten mit operativ behandelten, im Bereich der Lunge metastasierenden HNSCC im Vergleich zur konservativ therapierten Vergleichsgruppe ermittelt haben. Voraussetzung hierbei ist eine ausreichende Narkosefähigkeit des Patienten sowie die Möglichkeit der vollständigen Resektion der Lungenmetastase.

Im weiteren Krankheitsverlauf traten bei 16 (17,4%) der p16-negativen und bei 8 (14,0%) der p16-positiven Patienten Fernmetastasierungen auf. Bei 7 Patienten fanden sich diese in der Lunge (29,2%), in jeweils einem Fall waren sie in der Leber bzw. intraossär lokalisiert (4,2%). Beim Großteil der Patienten (62,5%) manifestierten sich die Metastasen diffus im Bereich mehrerer Organe.

#### IV. 1. 3. 4. UICC-Stadium

Rund die Hälfte (50,3%) aller Tumore wurden dem klinischen Stadium IVa zugeordnet. Danach folgten die UICC-Stadien III (25,2%), II (17,7%), I (4,1%) und zuletzt das am weitesten fortgeschrittene Stadium IVb mit 2,7%.

#### IV. 1. 3. 5. Differenzierungsgrad

In Bezug auf das Grading der Karzinome konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zum p16-Status nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Die p16-positiven Tumore wiesen im Vergleich einen niedrigeren Grad der Differenzierung auf. So wurde von diesen keiner als hoch differenziert diagnostiziert (G1) und 80,7% mussten der Stufe G3 zugeordnet werden, während bei den p16-negativen Karzinomen lediglich 48,9% schlecht differenziert (G3) waren (s. Abb. 8). Damit konnten wir die in der Literatur häufig vertretene Meinung eines schlechteren Gratings HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome bestätigen (Lassen 2010; Wilczynski et al. 1998; Hafkamp et al. 2008).

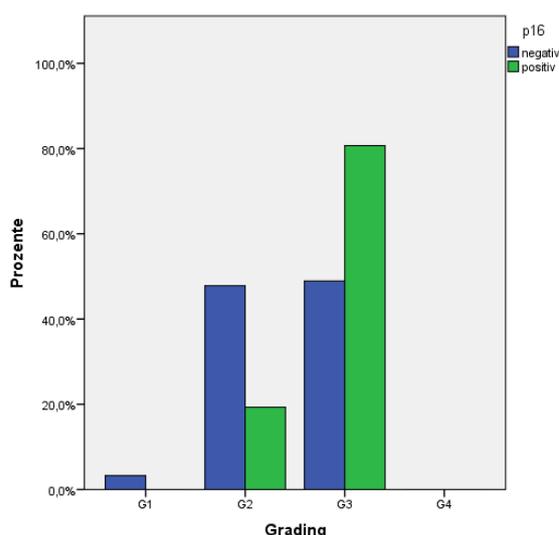
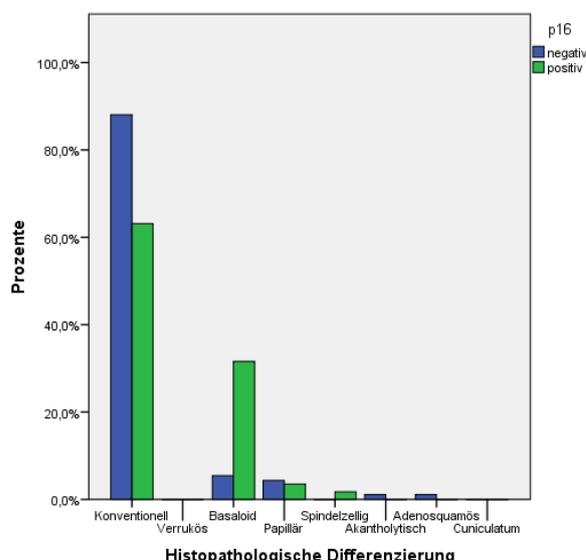


Abbildung 8 – Grading der Karzinome mit signifikant schlechterer Differenzierung der p16+ Kohorte

#### IV. 1. 3. 6. Histopathologischer Subtyp

Bei Betrachtung der histopathologischen Subtypen präsentierte sich eine auffällige Häufung des basaloiden Subtyps in der p16-positiven Gruppe mit deutlicher statistischer Signifikanz ( $p=0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Dieses Ergebnis bestärkt die Erkenntnis mehrerer Publikationen, welche ebenfalls eine signifikante Häufung des basaloiden Subtyps ermittelt haben (Jacobi et al. 2015, Cooper et al. 2013, Mendelsohn et al. 2010). Dennoch ließ sich der Großteil (78,5%) der Karzinome beider Kohorten dem konventionellen Subtyp zuordnen (s. Abb. 9).



**Abbildung 9** - Histopathologische Differenzierung der Tumore mit vergleichsweise starker Häufung des basaloiden Subtyps in der p16+ Kohorte

#### IV. 1. 3. 7. Lymphgefäß-, Venen-, und Nervenscheideninvasion und Extranodales Wachstum

Ein Einwachsen des Karzinoms in umgebende Lymphgefäße haben wir bei rund einem Drittel (32,6%) aller Patienten festgestellt, eine Veneninvasion lediglich bei 7,9%. Die Ausbreitung des Tumors in umgebende Nervenscheiden wurde in 23,3% der Fälle detektiert. Bei 28% aller Patienten zeigte sich zudem ein kapselüberschreitendes Wachstum der Halsmetastasen.

#### IV. 1. 3. 8. Resektionsränder

Tumorfremie Randschnitte konnten in rund der Hälfte der Fälle (51,0%) erzielt werden. Bei 35,2% der Karzinome wurde die Diagnose „Close Margins“ gestellt, was bedeutet, dass weniger als 5mm Abstand der Schnittränder zum Tumorgewebe gegeben war. Mikroskopische Tumorausläufer (R1) wurden zu 12,8% detektiert, makroskopisch sichtbare Tumorausläufer (R2) dagegen bei keinem der Patienten.

#### IV. 1. 4. Therapiemodalitäten

Für alle in unserer Studie inkludierten Plattenepithelkarzinome wurde nach ausführlicher Erörterung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards eine primär operative Therapie gewählt. Eine mikrovaskuläre Lappenplastik zur Deckung der entstandenen Defekte erfolgte bei 84 Patienten (56,4%). Bei der Mehrheit dieser (75; 89,3%) wurde hierfür ein Radialislappen des Unterarms verwendet, in acht Fällen (9,5%) nutzte man einen sogenannten ALT (Anterolateral Thigh Flap = freier Oberschenkellappen) und bei einem Patienten (1,2%) wurde ein supraklavikulärer Lappen eingesetzt.

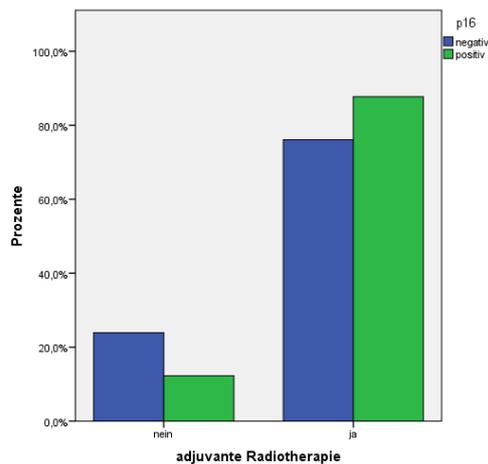
Eine gleichzeitige zervikale Lymphadenektomie wurde zu 93,3%, also bei 139 Patienten, durchgeführt. Bei 120 von diesen erfolgte sie beidseitig und ergab im Durchschnitt 26,5 resezierte Lymphknoten. In 19 Fällen wurde eine ipsilaterale Neck Dissection mit durchschnittlich 13,7 resezierten Lymphknoten durchgeführt. Lediglich zehn Patienten haben keine Neck Dissection erhalten, wofür bei zwei Patienten eine Verweigerung aus persönlichen Gründen ursächlich war. Bei den verbleibenden acht Patienten wurde ein klinischer NO-Status diagnostiziert und sie hatten zudem alle zu einem früheren Zeitpunkt bereits einmal eine Neck Dissection oder eine Bestrahlung im Bereich des Halses erhalten.

Eine postoperative Radiatio oder Radiochemotherapie wurde den Patienten je nach Ergebnis der pathohistologischen Aufarbeitung des Operationsresektates empfohlen. Für die adjuvanten Maßnahmen wurden die Erkrankten an die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU oder an vergleichbare Institute in der Nähe der Heimatstadt der Patienten überwiesen.

Von den 95 Patienten mit dem Status „pN+“ haben 88 (92,6%) eine adjuvante Radiatio erhalten. Lediglich bei sieben Patienten (7,4%) wurde keinerlei adjuvante Therapie angewandt. Für fünf von ihnen war diese aufgrund von fortgeschrittenem Alter und/oder schweren Komorbiditäten, welche mit hohen therapieassoziierten Risiken behaftet sind, nicht vertretbar, die verbleibenden zwei Patienten haben die Bestrahlung abgelehnt. Auf die gesamte Kohorte bezogen wurde eine Strahlentherapie bei 120 Patienten (80,5%) mit einer durchschnittlichen Dosis von 63,6 Gray durchgeführt.

Bei den p16-positiven Patienten erfolgte die adjuvante Radiotherapie zwar häufiger als in der Vergleichsgruppe (87,7% vs. 76,1%), jedoch zeigte dieser Unterschied lediglich eine Tendenz zur statistischen Signifikanz ( $p=0,081$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 10). Ebenso war das Ergebnis bezüglich der durchschnittlichen Bestrahlungsdosis zu werten, welche sich in der p16-positiven Kohorte als geringfügig höher herausstellte (64,8 Gy vs. 62,7 Gy;  $p=0,078$ ; Mann-Whitney-U-Test).

#### IV. Ergebnisse



**Abbildung 10** - Durchführung einer Strahlentherapie in Abhängigkeit vom p16-Status

Die adjuvante Radiatio wurde bei 71 Patienten (47,7%) mit einer gleichzeitigen Chemotherapie kombiniert. Die dabei zum Einsatz kommenden Zytostatika waren Cisplatin, Mitomycin C und 5-Fluorouracil in unterschiedlichen Kombinationen. Auch die Kombination der Bestrahlung mit der Gabe des monoklonalen Antikörpers Cetuximab im Sinne einer Radioimmunotherapie kam bei acht Patienten zum Einsatz, bei Einem von diesen mit einer zusätzlichen Verabreichung von Cisplatin und 5-Fluorouracil.

Betrachtet man die Zusammenhänge der Durchführung einer Chemotherapie mit dem Status der Resektionsränder und dem Vorhandensein von extranodalem Wachstum, also denjenigen Faktoren, die für die Indikation zur chemotherapeutischen Behandlung entscheidend sind, so zeigt sich, dass von den Patienten mit freien Resektionsrändern (R0) dennoch 29 (40,3%) eine Zytostatikagabe erhalten haben. Bei den Tumoren, die unter die Rubrik „Close Margins“ fielen, wurden 27 und damit über die Hälfte der Patienten (52,9%) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Unter den R1-Resektionen belief sich die Zahl auf 13 also 68,4%. Auch Patienten mit kapselüberschreitendem Wachstum der Halsmetastasen (ENE) wurden signifikant häufiger gleichzeitig chemotherapiert als Patienten ohne dieses (80,0% vs. 38,9%;  $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 11). Auffällig ist jedoch, dass sieben von 35 Patienten (20,0%) mit ENE und sechs von 19 Patienten (31,6%) mit R1-Status trotz dieser Befunde keine Chemotherapie erhalten haben. Ursächlich war hier meist ein zu hohes therapieassoziiertes Risiko aufgrund von schweren Komorbiditäten dieser Patienten. Sie wurden folglich mit einer alleinigen adjuvanten Radiatio behandelt. Eine Ausnahme bilden sechs Patienten, von denen vier jegliche postoperative Therapie verweigerten, einer bereits vorbestrahlt worden war, und ein Weiterer nur drei Tage nach der OP und somit vor Beginn der adjuvanten Therapie verstarb.

## IV. Ergebnisse

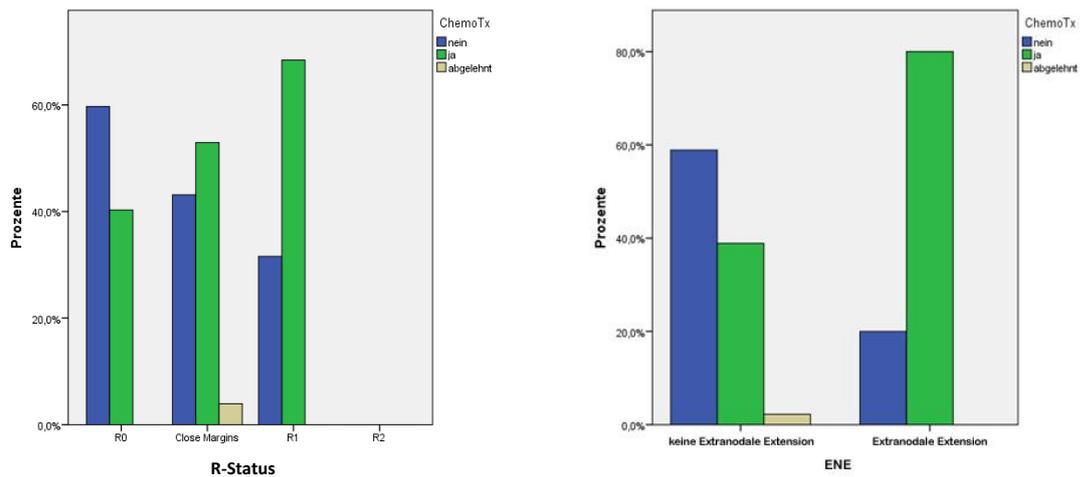


Abbildung 11 - Zusammenhänge des R-Status bzw. der ENE mit der Durchführung einer Chemotherapie

Des Weiteren fiel bei Analyse der Zusammenhänge zur HPV-Assoziation auf, dass die p16-positiven Patienten signifikant häufiger eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten als die Patienten der Gegengruppe (60,7% vs. 40,7%;  $p=0,015$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 12).

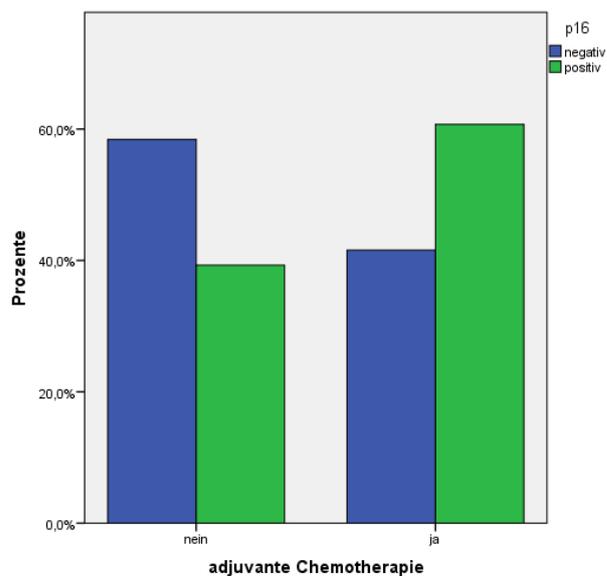


Abbildung 12 - Signifikante Assoziation zwischen p16-Status und Durchführung einer Chemotherapie

### IV. 1. 5. Noxenabusus

#### IV. 1. 5. 1. Tabakkonsum

Lediglich 27 unserer Patienten (18,6%) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung niemals geraucht. 45 (31,0%) waren ehemals Raucher und rund die Hälfte (73; 50,3%) rauchte gegenwärtig (s. Abb. 13). Somit konnte beim Großteil der Patienten (81,3%) regelmäßiger Tabakgebrauch gegenwärtig oder in der Vergangenheit verzeichnet werden.

IV. Ergebnisse

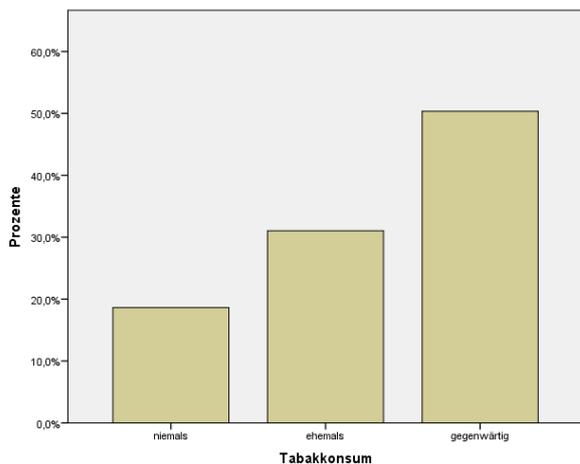


Abbildung 13 - Rauchgewohnheit der Kohorte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei Vergleich der p16-negativen und der p16-positiven Gruppe fielen deutliche Unterschiede im Rauchverhalten auf. 66,7% der p16-negativen Patienten gaben einen gegenwärtigen Tabakkonsum an, während dies in der Vergleichsgruppe nur 23,6% waren (s. Abb. 14). Damit ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen p16-Status und Rauchgewohnheit ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test).

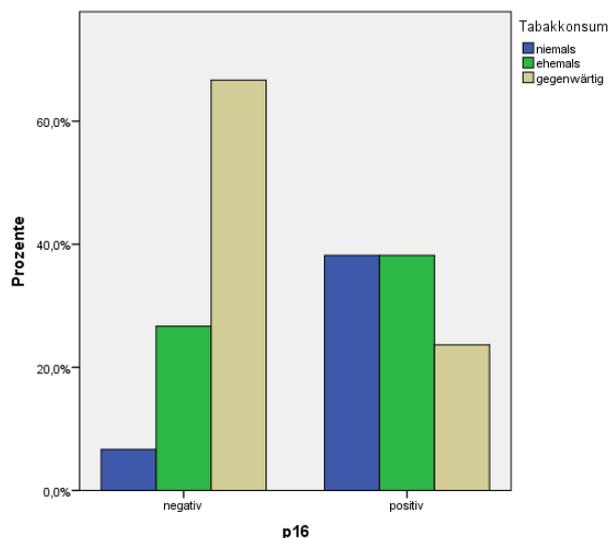


Abbildung 14 - Assoziation des p16-Status mit dem Tabakkonsum der Patienten

Zudem hatten die ehemaligen und gegenwärtigen Raucher der p16-negativen Kohorte in ihrem Leben bereits signifikant mehr Pack Years konsumiert als die an p16-assoziierten Karzinomen Erkrankten (36,5 vs. 15,3;  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 15).

#### IV. Ergebnisse

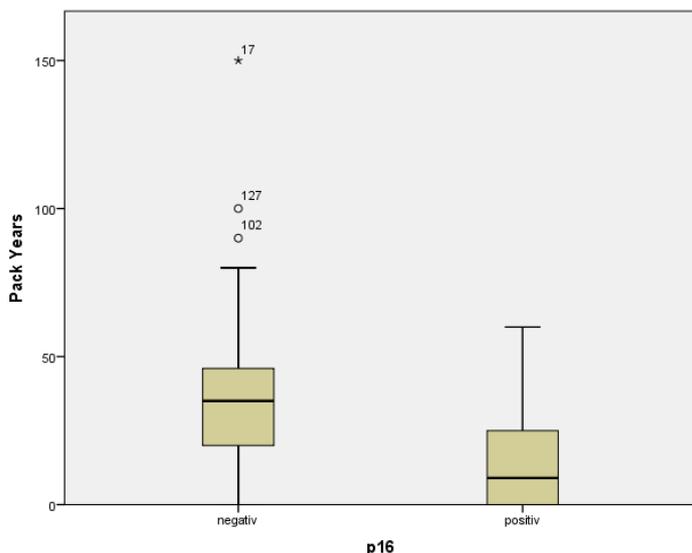


Abbildung 15 - Konsumierte Pack Years der Raucher beider p16-Gruppen im Vergleich

#### IV. 1. 5. 2. Alkoholkonsum

Niemals Alkohol getrunken zu haben gaben lediglich 19 Patienten (13,1%) an. Ebenfalls 13,1% der Patienten konsumierten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung regelmäßig Alkohol. 18 (12,4%) haben früher regelmäßig Alkohol getrunken, und beim Großteil der Patienten (89; 61,4%) konnte ein ehemaliger Alkoholabusus verzeichnet werden (s. Abb. 16).

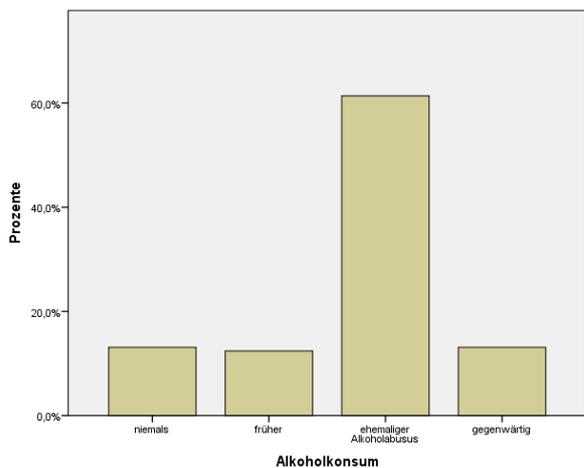


Abbildung 16 - Darstellung des Alkoholkonsums des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei Analyse der Assoziation zum p16-Status zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie bezüglich des Tabakkonsumes. Allgemeiner Alkoholkonsum (früher oder gegenwärtig) herrschte unter den p16-negativen Patienten signifikant häufiger vor (94,4% vs. 74,5%;  $p=0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Auch im Vergleich des aktuellen Alkoholkonsum-Status der beiden p16-Gruppierungen wurde ein signifikanter Zusammenhang ersichtlich ( $p<0,001$ ; Chi-Quadrat-

Test): Die p16-negativen Patienten waren seltener „Niemals-Trinker“ (5,56% vs. 25,5%) und häufiger ehemalige oder gegenwärtige Trinker (18,8% vs. 1,8% bzw. 17,8% vs. 5,5%). Einzige Ausnahme bildet die Kategorie „ehemaliger Alkoholabusus“. In dieser lag die p16-negative Gruppe um ca. 10% unter den p16-positiven Patienten (57,7% vs. 67,3%; s. Abb. 17).

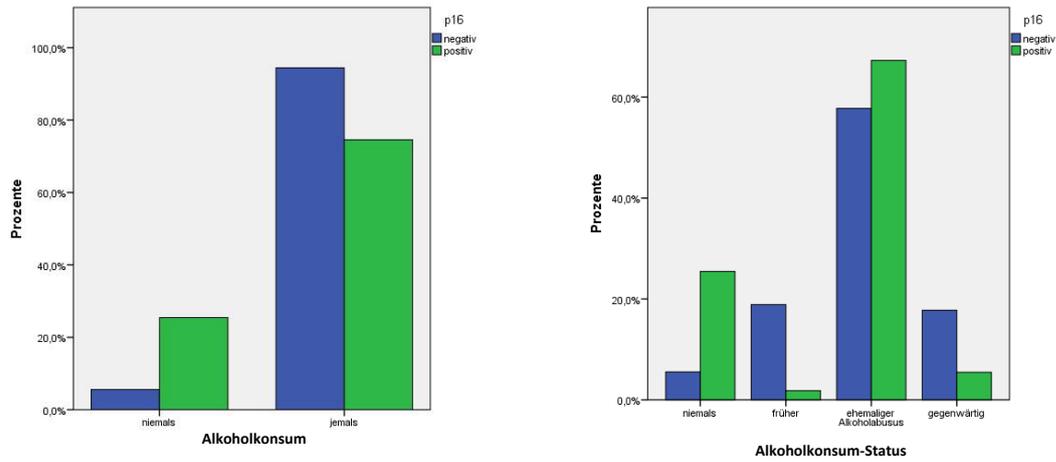


Abbildung 17 - Signifikante Zusammenhänge zwischen p16-Status und Alkoholkonsum

Darüber hinaus konnte im p16-negativen Kollektiv ein signifikant höherer durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum (gegenwärtig oder während der Zeit, in der die Patienten noch Alkohol konsumiert hatten) festgestellt werden (7,3 UPD vs. 4,8 UPD;  $p=0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 18).

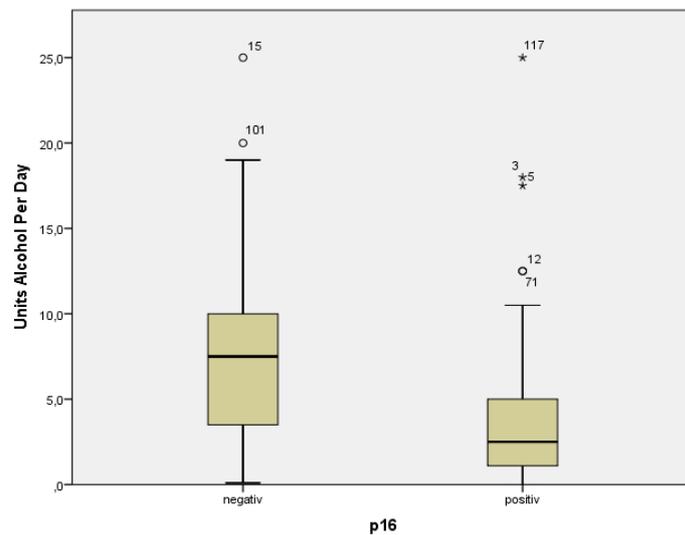
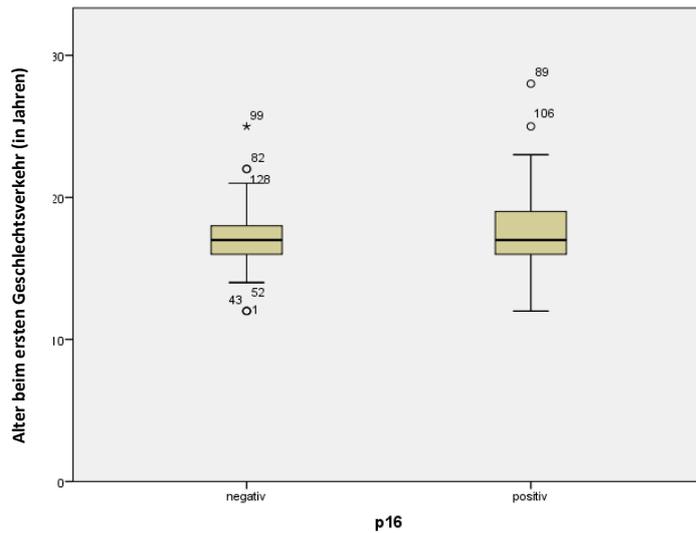


Abbildung 18 - Konsumierte UPD mit signifikanter Differenz zwischen der p16- und p16+ Kohorte

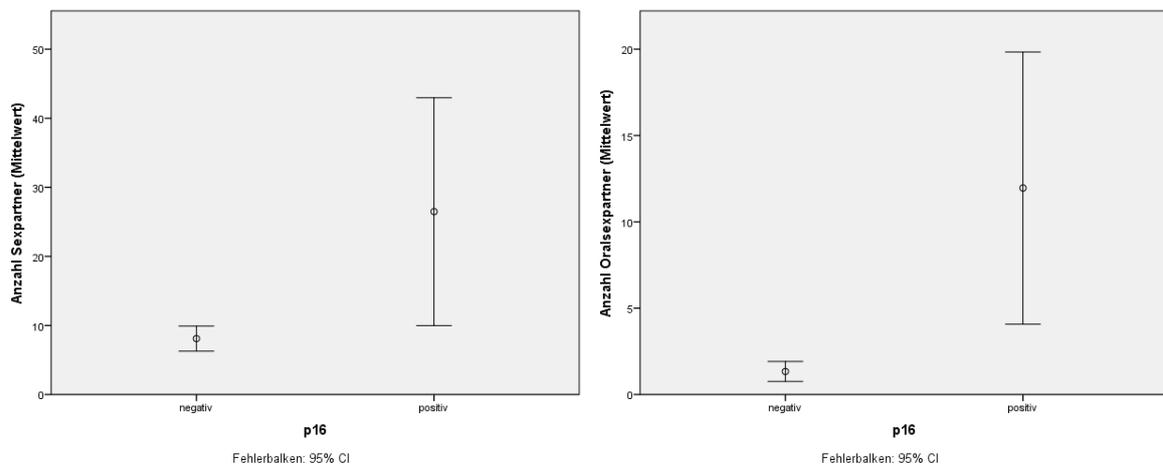
IV. 1. 6. Sexualverhalten

Das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr reichte bei der p16-negativen Gruppe von 12 bis 25 und lag durchschnittlich bei 17,2 Jahren. Im Falle der p16-positiven Patienten lag das Minimum ebenfalls bei 12 Jahren, das Maximum bei 28 Jahren und der Mittelwert bei 17,7 Jahren (s. Abb. 19). Somit war diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ( $p=0,590$ ; Mann-Whitney-U-Test).



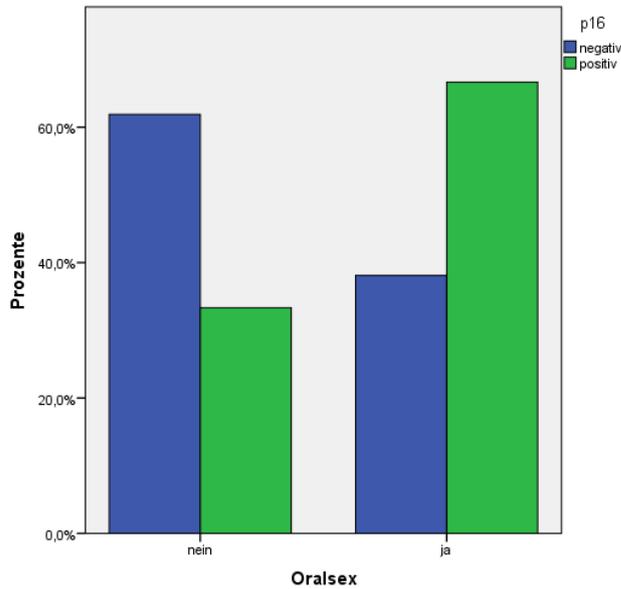
**Abbildung 19** - Alter beim ersten Geschlechtsverkehr der p16- und p16+ Kohorte ohne signifikante Differenzen

Jedoch lag die durchschnittliche Anzahl an bisherigen Sexualpartnern bei den p16-positiven Patienten hoch signifikant über derjenigen der p16-Negativen (26,5 vs. 8,1;  $p<0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test) und auch bezüglich der Oralverkehrspartner übertraf sie die Vergleichsgruppe signifikant (12,0 vs. 1,3;  $p<0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 20).

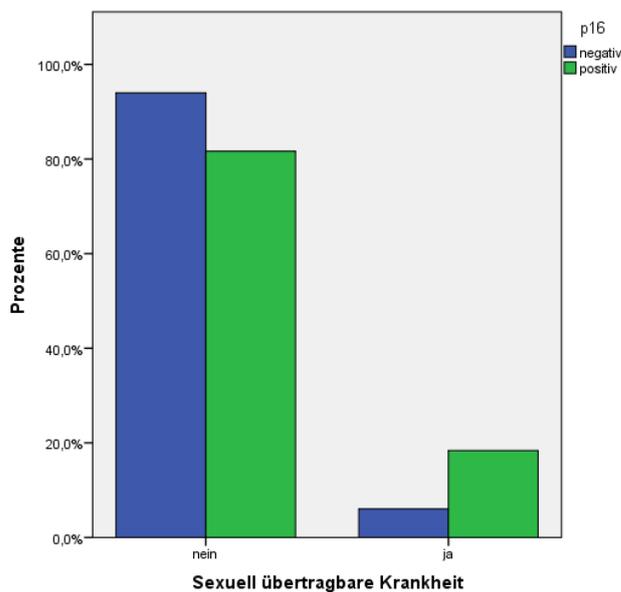


**Abbildung 20** - Signifikant erhöhter Mittelwert bisheriger Sexualpartner bzw. Oralsexpartner der p16+ Patienten im Vergleich zur p16- Kohorte

Des Weiteren zeigte sich, dass im p16-positiven Kollektiv von signifikant mehr Personen Oralverkehr praktiziert wurde (66,7% vs. 38,1%;  $p=0,001$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 21) und dass zudem die Prävalenz sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD; sexually transmitted diseases) höher lag als in der p16-negativen Gruppe (18,4% vs. 6,0%;  $p=0,026$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 22).



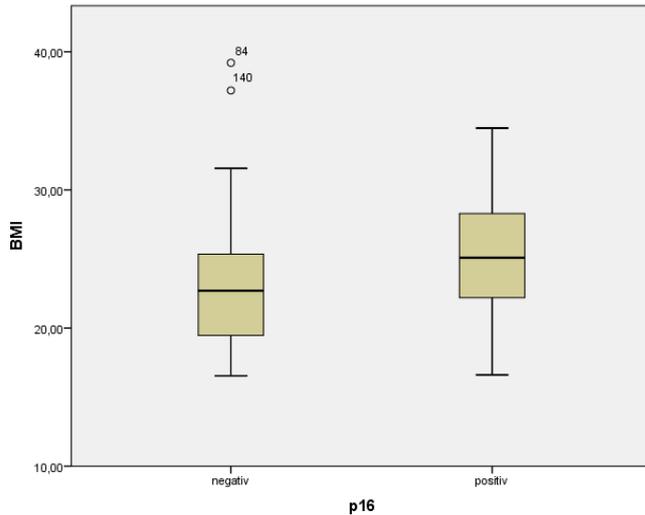
**Abbildung 21** - Größere Neigung der p16+ Kohorte zum Praktizieren von Oralverkehr im Vergleich zur p16-Gruppe



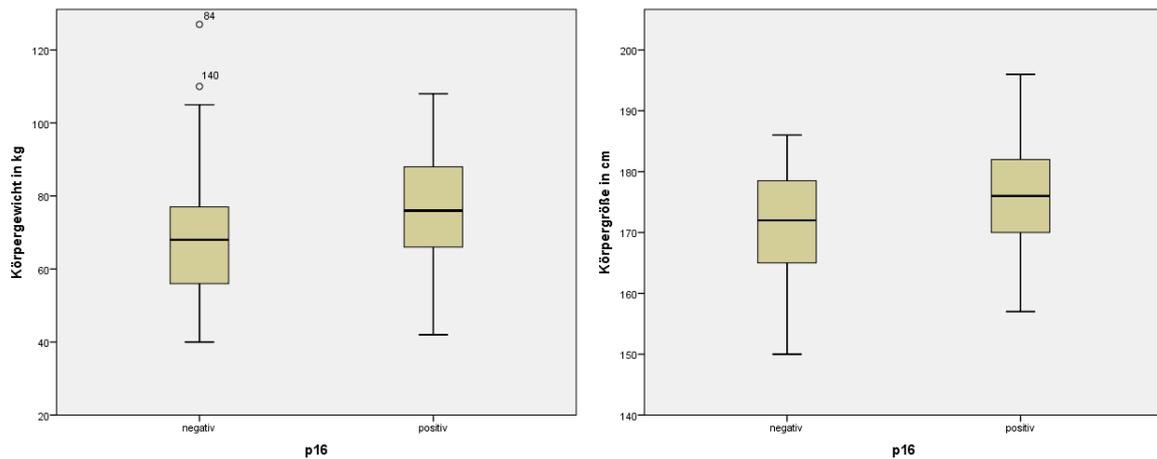
**Abbildung 22** - Höhere Prävalenz von STDs im p16+ Kollektiv

### IV. 1. 7. Ernährungszustand

Die BMI-Werte innerhalb unseres Kollektivs reichten von 16,5, was der Kategorie Untergewicht entspricht, bis zu einer Höhe von 39,2, entsprechend einer ausgeprägten Adipositas. Die p16-positiven Patienten wiesen einen signifikant höheren BMI auf (25,2 vs. 23,0;  $p=0,013$ ; t-Test; s. Abb. 23), wogen mehr (77,4kg vs. 68,1kg;  $p=0,003$ ; t-Test) und waren durchschnittlich größer als die Vergleichsgruppe (175,4cm vs. 171,8cm;  $p=0,047$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 24).



**Abbildung 23** - Signifikant höherer BMI in der p16+ Kohorte im Vergleich zur p16- Gruppe



**Abbildung 24** - Signifikant höheres Körpergewicht und höhere Körpergröße der p16+ Patienten im Vergleich zu den p16- Patienten

Zwar lag der durchschnittliche BMI der p16-negativen Kohorte wie bereits geschildert unterhalb dem der Vergleichsgruppe, jedoch fanden sich im Kontrast dazu die zwei einzigen Patienten der Kategorie „Fettleibigkeit Grad II“ in eben dieser p16-negativen Gruppe. Allgemein ließ sich verzeichnen, dass sich in den gesundheitlich bedenklichsten BMI-

Stadien „Untergewicht“ und „Fettleibigkeit Grad I/II“ (Abarca-Gómez et al. 2017) über ein Viertel (25,7%) der p16-negativen Patienten, aber lediglich 17,5% der p16-positiven Patienten befanden.

		p16-Status		Gesamt
		negativ	positiv	
<b>BMI</b>	Untergewicht (unter 18,5)	12 (17,1%)	2 (5,0%)	14 (12,7%)
	Normalgewicht (18,5-24,9)	38 (52,3%)	18 (45,0%)	56 (50,9%)
	Übergewicht (25,0-29,9)	14 (20,0%)	15 (37,5%)	29 (26,4%)
	Fettleibigkeit Grad I (30,0-34,9)	4 (5,7%)	5 (12,5%)	9 (8,2%)
	Fettleibigkeit Grad II (35,0-39,9)	2 (2,9%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)
<b>Gesamt</b>		70	40	110

Tab. 5 Verteilung der BMI Kategorien auf die p16- und p16+ Patienten

Ferner hatten Patienten, welche zum Zeitpunkt der Befragung regelmäßig Alkohol tranken oder schon einmal getrunken hatten (sogenannte „Jemals-Trinker“), einen durchschnittlich niedrigeren BMI als Patienten, die noch nie Alkoholkonsumenten waren (23,6 vs. 26,1;  $p=0,031$ ; t-Test). Weiterhin wiesen gegenwärtige Raucher einen geringeren BMI auf als Patienten, die niemals oder lediglich ehemals Tabak konsumiert hatten (23,0 vs. 23,9 vs. 25,5;  $p=0,047$ ; ANOVA-Analyse; s. Abb. 25).

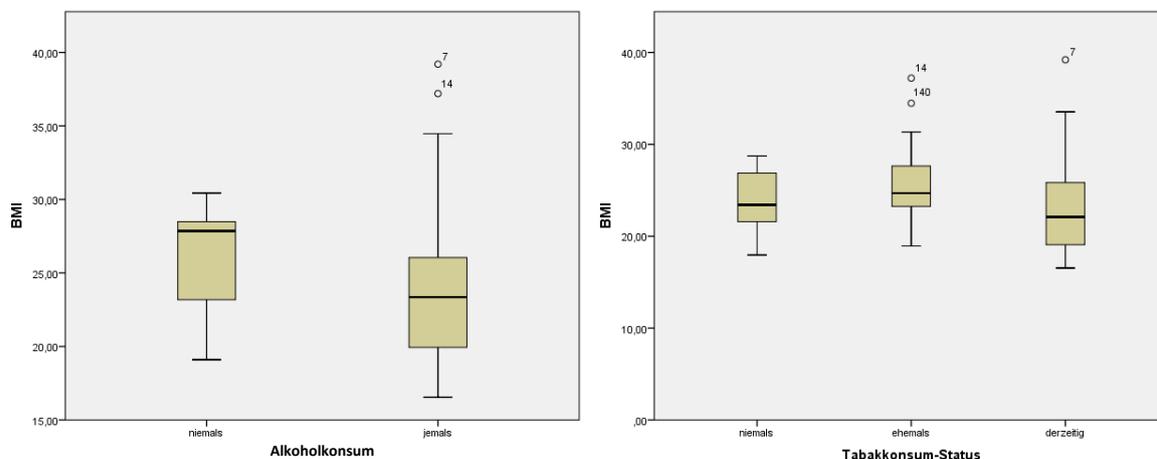


Abbildung 25 - Vergleichsweise niedrigere BMI-Werte der „Jemals-Trinker“ und der derzeitigen Raucher

Der BMI konnte in keinerlei Verbindung zur ASA-Klassifikation gebracht werden. Bezüglich des ACE-27-Index zeigte sich eine Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,068$ ; ANOVA-Analyse). Jedoch muss hierbei bedacht werden, dass die Fettleibigkeit bei der Erhebung des ACE-27-Index bereits berücksichtigt wird, indem der Patient bei Vorhandensein dieser automatisch mindestens in Komorbiditätsstufe 2 eingeordnet wird (s. ACE-27-Evaluationsbogen im Anhang, S.96). Die Diagnose der Fettleibigkeit ist wiederum über den BMI definiert, sodass sich ein unweigerlicher Zusammenhang zwischen ACE-27-Index und BMI ergibt.

### IV. 1. 8. Physischer Zustand

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten wurde anhand der verschiedenen Stufen der ASA-Klassifikation präoperativ durch den betreuenden Anästhesisten zur Abschätzung des perioperativen Risikos festgelegt. Nur drei Patienten (2,0%) konnten als gesund (ASA 1) eingestuft werden, 48 (32,2%) waren geringfügig erkrankt (ASA 2), der Großteil des Kollektivs (95 Patienten; 63,8%) dagegen wies eine Erkrankung mit deutlicher körperlicher Beeinträchtigung (ASA 3) auf und die verbleibenden drei Patienten (2,0%) waren lebensbedrohlich erkrankt (ASA 4). Personen der ASA-Klassen fünf und sechs (moribunde bzw. hirntote Patienten) waren innerhalb unserer Kohorte nicht vorzufinden (s. Abb. 26).

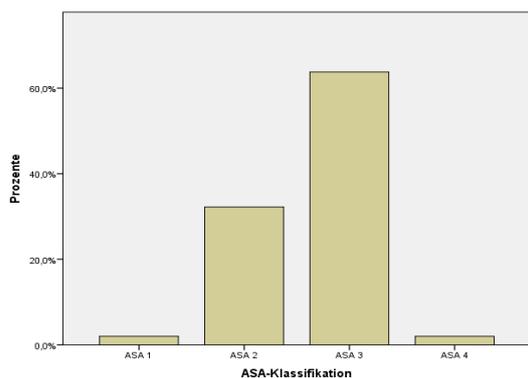


Abbildung 26 - Prozentuale Verteilung der ASA-Klassen

Es wurde eine signifikante Assoziation der ASA-Klasse mit dem Lebensalter der Patienten festgestellt ( $p < 0,013$ ; ANOVA-Analyse). Gesunde Patienten (ASA 1) waren durchschnittlich 53,7 Jahre alt, bei geringfügiger Erkrankung (ASA 2) lies sich ein Durchschnittsalter von 58,7 Jahren ermitteln. Patienten, bei denen sich bereits Beeinträchtigungen durch ihre Erkrankung manifestiert hatten (ASA 3), wiesen ein mittleres Alter von 62,0 Jahre auf und lebensbedrohlich erkrankte Patienten (ASA 4) waren mit durchschnittlichen 73,0 Jahren nochmals über ein Jahrzehnt älter als die Patienten der darunterliegenden Stufe (s. Abb. 27).

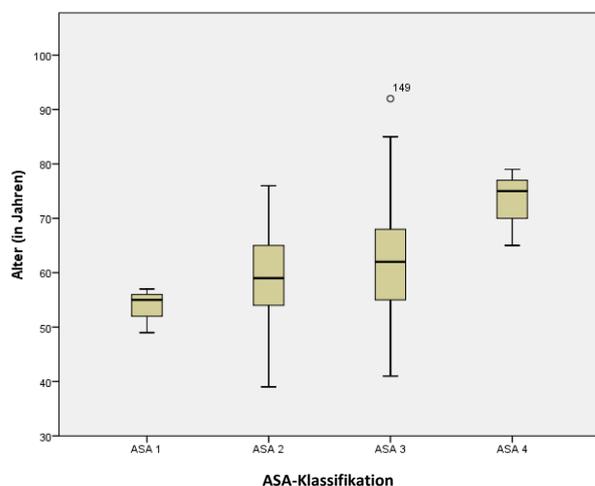


Abbildung 27 - Lebensalter der Patienten in Abhängigkeit von der ASA-Klasse

Signifikante Zusammenhänge zwischen der ASA-Klasse und dem p16-Status konnten nicht festgestellt werden ( $p=0,125$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 28).

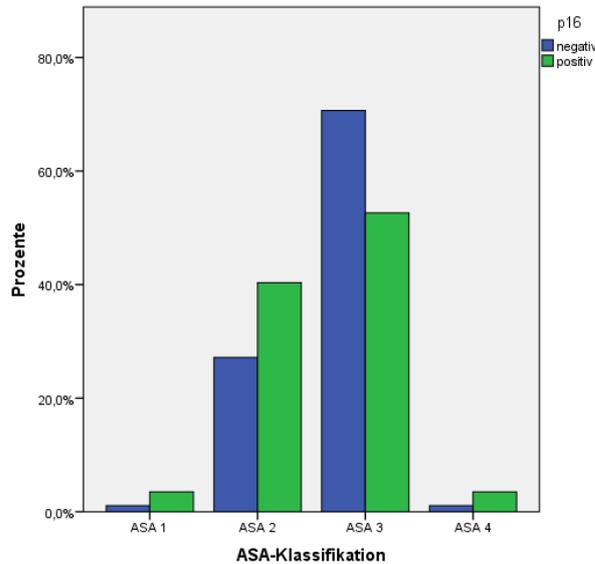


Abbildung 28 - Verteilung der p16- und p16+ Patienten auf die verschiedenen ASA-Stadien

Darüber hinaus war keine Assoziation des körperlichen Zustandes zum Tabakkonsum-Status oder zur Anzahl der Pack Years zu vermerken ( $p=0,131$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 37 /  $p=0,100$ ; Kruskal-Wallis-Test). Auch zwischen den „Niemals-Trinkern“ und den „Jemals-Trinkern“ ließen sich bezüglich der ASA-Klassifikation keine signifikanten Unterschiede erkennen ( $p=0,500$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 29) und die durchschnittlich konsumierten UPD hatten ebenso keine Verbindung zum physischen Status der Patienten ( $p=0,366$ ; Kruskal-Wallis-Test).

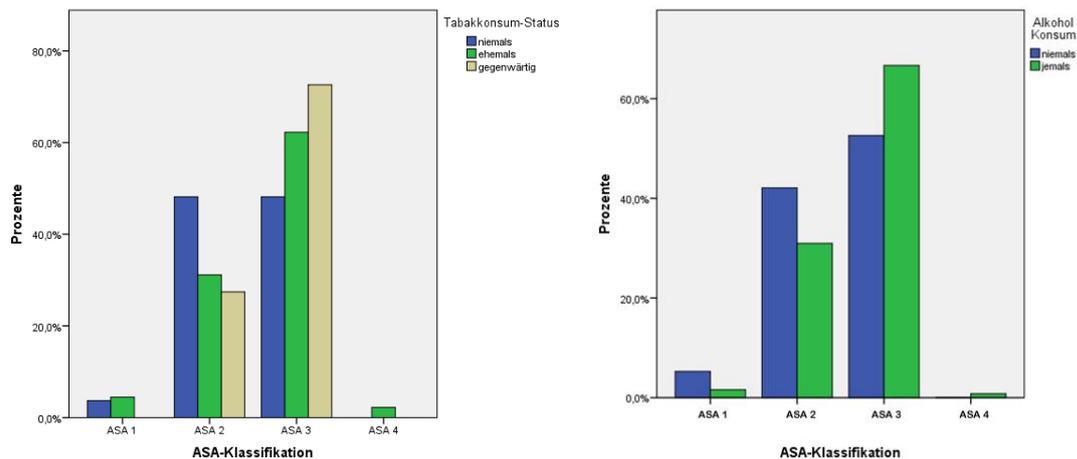
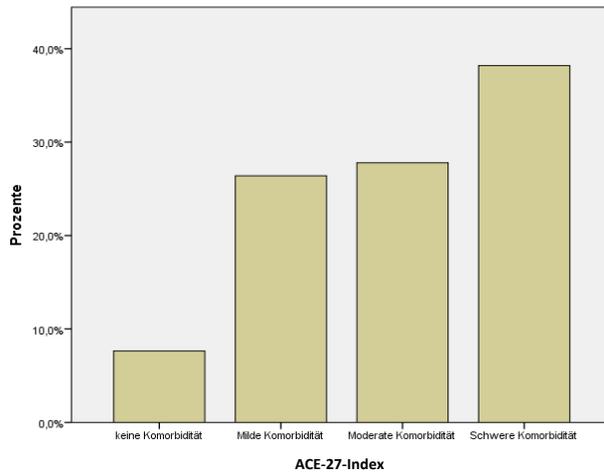


Abbildung 29 - Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen ASA-Klasse und Tabak- bzw. Alkoholkonsum

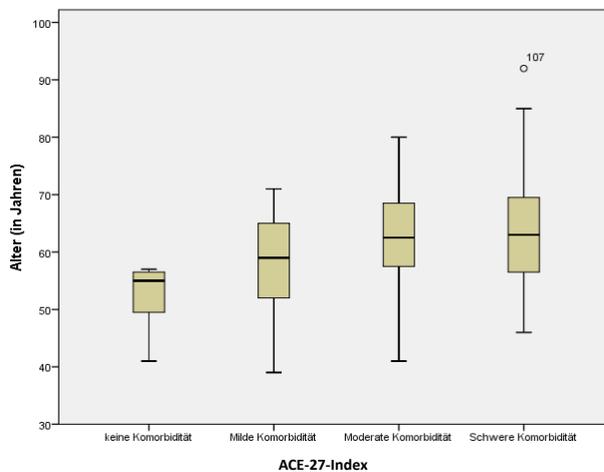
### IV. 1. 9. Komorbiditäten

Als zweite Säule zur Ermittlung des Allgemeinzustandes wurde der ACE-27-Index gewählt, welcher eine Aussage über die gesundheitliche Verfassung der Patienten anhand der Erhebung etwaiger Komorbiditäten trifft. Demnach waren 11 Patienten (7,6%) der Stufe 0 zuzuordnen, hatten also keine Begleiterkrankungen, 38 Patienten (26,4%) waren von einer milden Komorbidität betroffen (Stufe 1), 40 (27,8%) wiesen eine moderate Komorbidität auf (Stufe 2) und der größte Anteil mit 55 Patienten (38,2%) wurde der Stufe 3, entsprechend schwerer Komorbidität, zugewiesen (s. Abb. 30).



**Abbildung 30** - Prozentuale Verteilung der ACE-27-Stufen 0 bis 3

Es konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACE-27-Index und dem Lebensalter der Patienten ausgemacht werden ( $p < 0,001$ ; ANOVA-Analyse). Patienten ohne Komorbiditäten hatten durchschnittlich ein Alter von 52,3 Jahren, diejenigen mit milder Begleiterkrankung wiesen ein Durchschnittsalter von 58,2 Jahren auf, das mittlere Alter der an moderaten Komorbiditäten Erkrankten lag bei 62,4 und das von Patienten mit schwerer Komorbidität bei 62,6 Jahren (s. Abb. 31).



**Abbildung 31** - Lebensalter der Patienten in Abhängigkeit von der ACE-27-Einstufung

Ebenso ist eine signifikante Assoziation zum p16-Status ermittelt worden, was sich in einer erhöhten Rate an Begleiterkrankungen in der p16-negativen Gruppe äußerte ( $p=0,009$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 32). Während unter den p16-negativen Patienten 39 (43,4%) schwere Komorbiditäten aufwiesen, wurden lediglich 16 Patienten (29,6%) der Vergleichsgruppe in derselben Stufe eingeordnet. Darüber hinaus wiesen in der p16-positiven Kohorte 16,7% keine Komorbidität (Stufe 0) auf, im p16-negativen Kollektiv waren dies dagegen nur 2,2%.

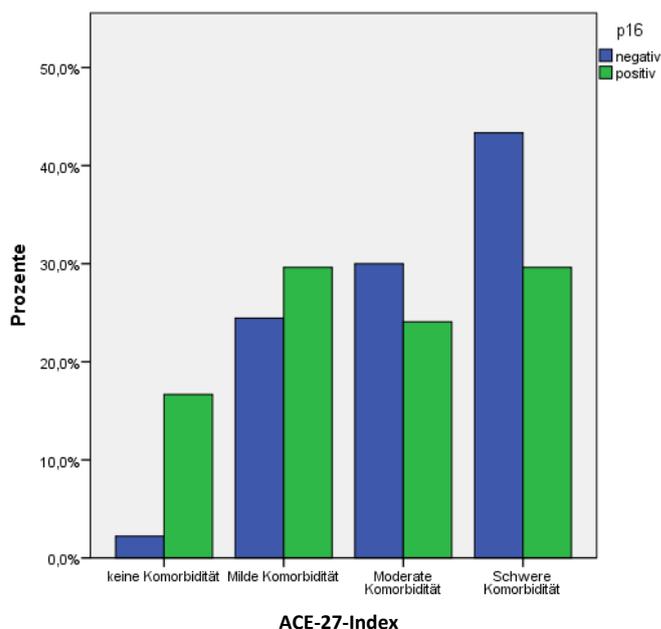


Abbildung 32 - Verteilung der beiden p16-Gruppierungen auf die verschiedenen Stufen des ACE-27-Index

Des Weiteren konnten Zusammenhänge zum Tabakkonsum festgestellt werden ( $p=0,013$ ; Chi-Quadrat-Test). Der Stufe 0 des ACE-27-Index konnten von den gegenwärtig aktiven Rauchern lediglich 2,78% zugeordnet werden, bei den Patienten, die niemals geraucht haben, waren es dagegen 23,1%. Beim Großteil (44,4%) der aktiven Raucher ließen sich schwere Komorbiditäten diagnostizieren, während dies nur bei 19,2% der „Niemals-Raucher“ der Fall war (s. Abb. 33). Ferner ging eine höhere Menge an im Laufe des Lebens konsumierten Pack Years mit einer signifikant erhöhten Rate an Begleiterkrankungen einher ( $p=0,001$ ; Kruskal-Wallis-Test). Von den Patienten der ACE-27-Stufe 0 waren durchschnittlich lediglich 5,7 Pack Years konsumiert worden, bei denjenigen, die sich in der höchsten Komorbiditätsstufe befanden, waren es hingegen 34,0 Pack Years (s. Abb. 34).

IV. Ergebnisse

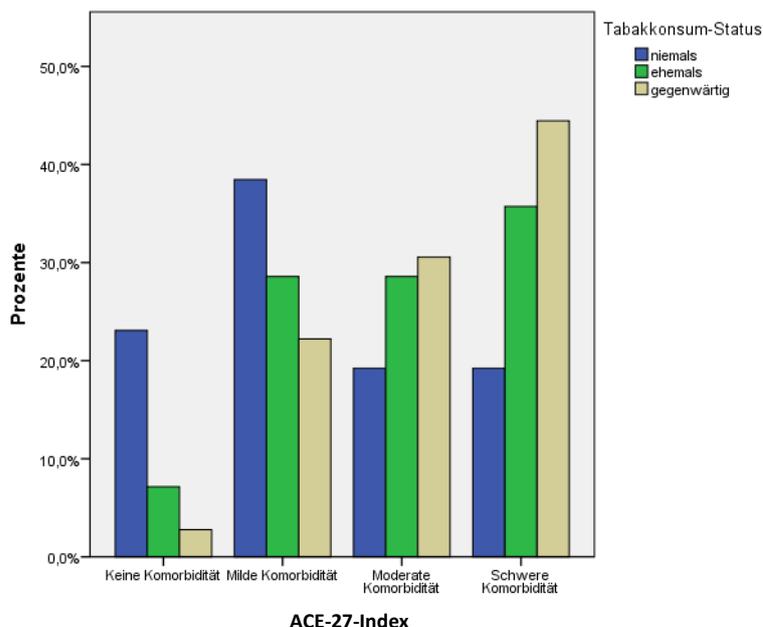


Abbildung 33 - Relation des Tabakkonsum-Status zum ACE-27-Index

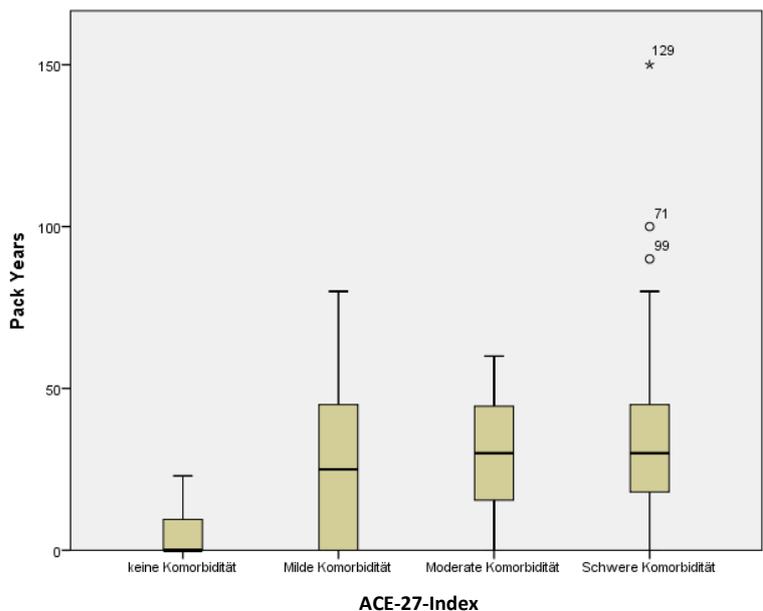


Abbildung 34 - Abhängigkeit des Komorbiditäts-Index von der Anzahl der Pack Years

Neben dem Tabakkonsum stellte sich der Genuss von Alkohol ebenfalls als signifikant begünstigender Faktor für die Entwicklung von Komorbiditäten heraus ( $p=0,024$ ; Chi-Quadrat-Test). 21,1% der Patienten, welche niemals Alkohol getrunken hatten, wiesen keine Begleiterkrankungen auf, demgegenüber nur 5,8% der Alkoholkonsumenten. Unter Letzteren konnten hingegen zu 43,0% schwere Komorbiditäten detektiert werden, was bei den „Niemals-Trinkern“ nur zu 15,8% der Fall war (s. Abb. 35). Auch die täglich konsumierte Alkoholmenge schlug sich in der Einstufung des ACE-27-Index signifikant nieder ( $p=0,003$ ; Kruskal-Wallis-Test). Die Patienten der Stufe 3 konsumierten täglich im Durchschnitt 7,63 Units Alkohol, diejenigen der Stufe 0 lediglich 1,63 UPD (s. Abb. 36).

#### IV. Ergebnisse

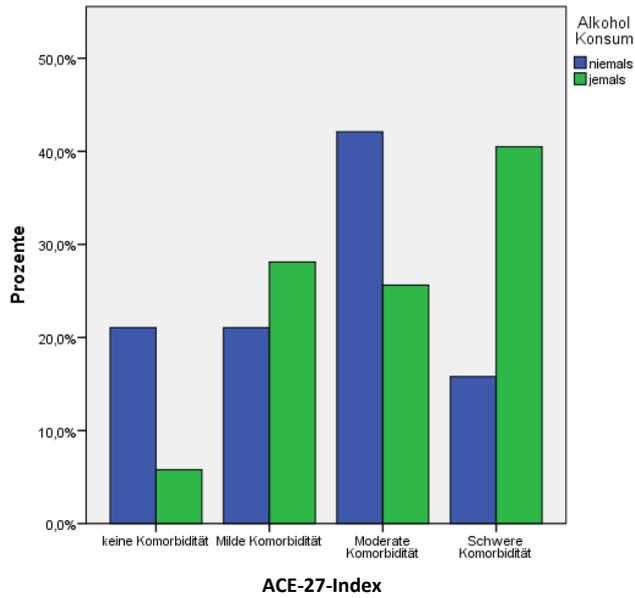


Abbildung 35 - Assoziation des Alkoholkonsums zum ACE-27-Index

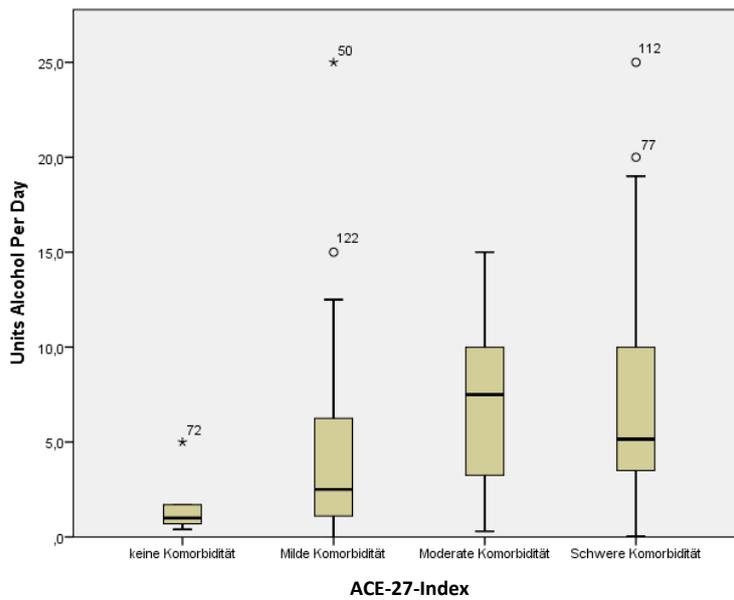
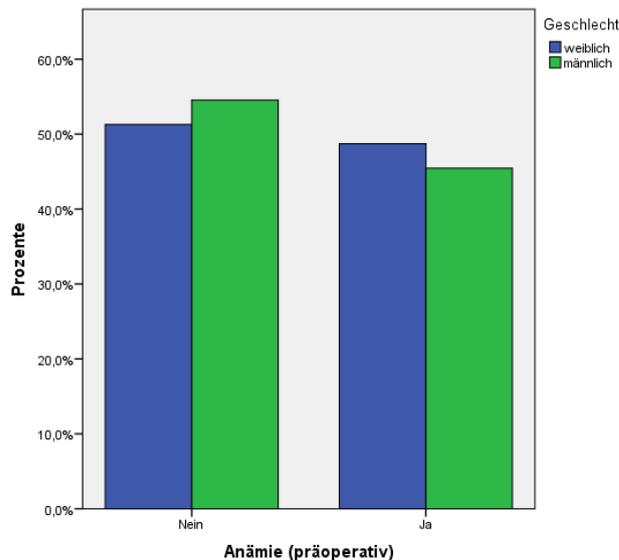


Abbildung 36 - Höhere Rate an Komorbiditäten bei steigendem täglichem Alkoholkonsum

#### IV. 1. 10. Anämie

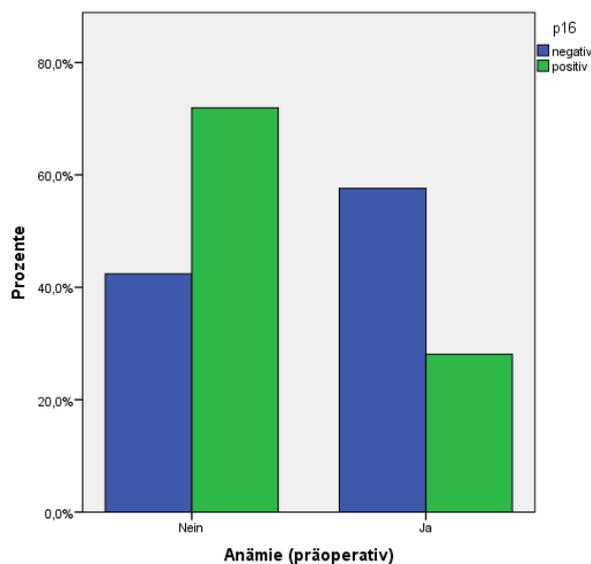
Annähernd die Hälfte der Patienten, nämlich 19 Frauen (48,7%) und 50 Männer (45,5%), wies bereits vor der operativen Tumorsektion anämische Blutwerte auf (s. Abb. 37). Postoperativ konnte bei 100% der Frauen und 89,5% der Männer eine Anämie festgestellt werden, was unter anderem auf eingriffsbedingte Blutverluste zurückzuführen war. Für die im Folgenden aufgeführten Testverfahren kamen nur noch die präoperativen Blutwerte zur Anwendung.

#### IV. Ergebnisse



**Abbildung 37** - Anteil präoperativ anämischer Patienten in der weiblichen und männlichen Kohorte

Während unter den p16-negativen Patienten in 57,6% der Fälle eine präoperative Anämie diagnostiziert werden konnte, war diese bei der Vergleichsgruppe nur zu 28,1% zu detektieren, was einen hoch signifikanten Unterschied darstellt ( $p < 0,001$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 38). Die drei Anämie-Parameter Hämoglobingehalt (Hb), Hämatokrit (Hkt) und Erythrozytenanzahl (Red Blood Cell Count; RBC) fielen auch in der Einzelbetrachtung alle signifikant niedriger aus als in der p16-positiven Gruppe ( $p = 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test /  $p = 0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test /  $p < 0,001$ ; t-Test).



**Abbildung 38** - Signifikanter Einfluss des p16-Status auf das Vorhandensein einer präoperativen Anämie

Teilte man die Patienten jedoch anhand ihres Geschlechtes auf, so waren die Assoziationen zwischen p16-Status und beschriebenen Blutparametern in der weiblichen Subgruppe nicht mehr feststellbar ( $p = 0,364$  bzw.  $p = 0,252$  bzw.  $p = 0,800$ , t-Test). Die p16-negativen

IV. Ergebnisse

Männer hingegen wiesen weiterhin signifikant niedrigere Hb-Level ( $p=0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test), Hkt-Werte ( $p=0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test) und Erythrozytenzahlen ( $p<0,001$ ; t-Test) auf als die p16-positiven männlichen Patienten (s. Abb. 39).

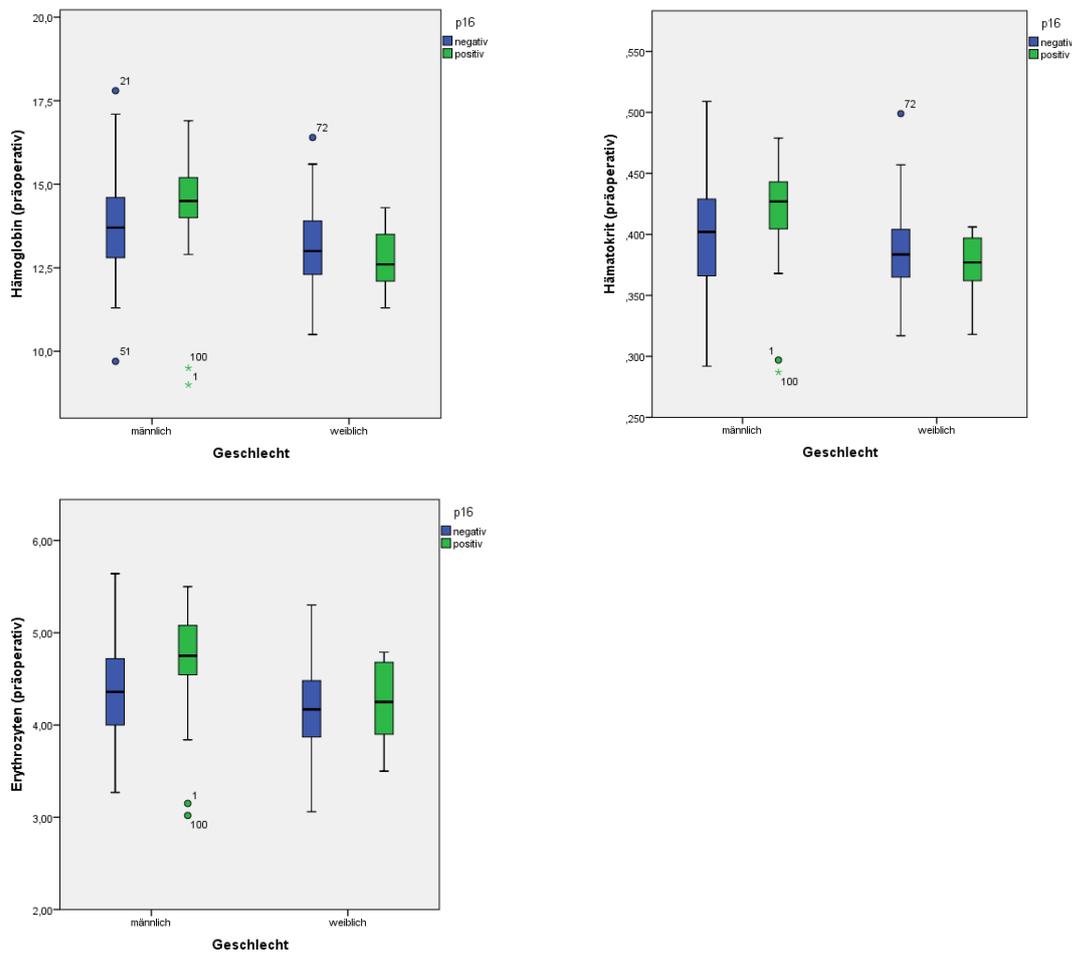


Abbildung 39 - Übersicht von Hb, Hkt und RBC in Abhängigkeit von p16-Status und Geschlecht

		p16-	p16+	p-Wert
Frauen	Hb (g/dl)	13,1	12,7	0.364
	Hkt	0,39	0,37	0.252
	RBC (T/l)	4,18	4,23	0.800
Männer	Hb (g/dl)	13,8	14,4	<b>0.002</b>
	Hkt	0,40	0,42	<b>0.002</b>
	RBC (T/l)	4,38	4,75	<b>&lt; 0.001</b>

Tab. 6 Für die Einstufung der Anämie relevante Blutwerte im Vergleich zwischen der p16- und p16+ Kohorte, unterteilt in weibliche und männliche Subgruppen

Es ließ sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Anämie und der Rauchgewohnheit der Patienten detektieren. Während bei über der Hälfte der derzeitig aktiven Raucher (53,4%) anämische Blutwerte diagnostiziert wurden, war dies nur bei 18,5% der Patienten, die noch nie geraucht hatten, der Fall ( $p=0,007$ ; Chi-Quadrat-Test). Weiterhin erhöhte sich mit steigendem Zigarettenverbrauch auch die Anämie-Rate. So konsumierten die nicht-anämischen „Jemals-Raucher“ durchschnittlich 23,0 Pack Years, die anämischen hingegen 35,4 PY ( $p=0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 40).

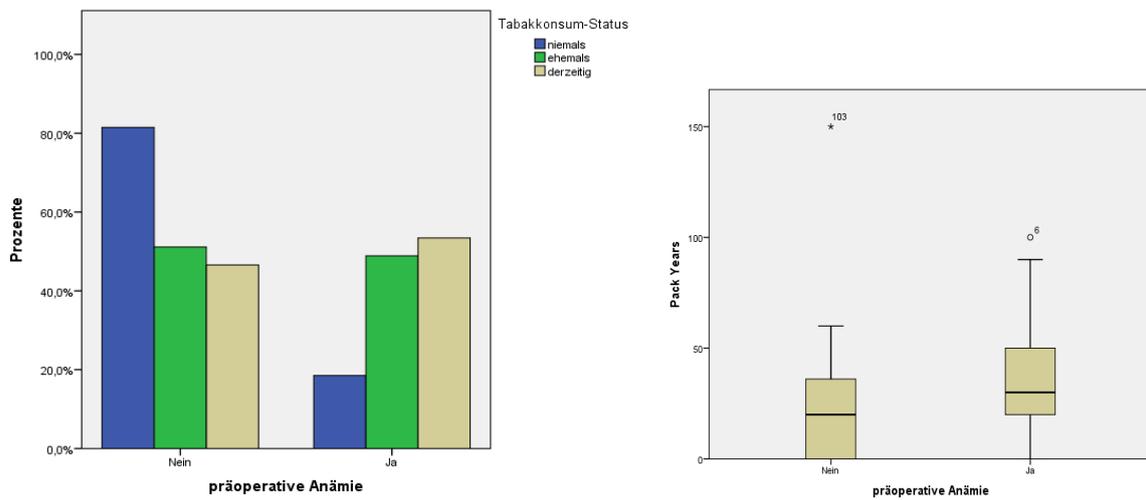


Abbildung 40 - Zusammenhang zwischen Anämie und Tabakkonsum-Status bzw. konsumierten Pack Years

Daneben wurde die Ausbildung einer Anämie auch signifikant durch den Alkoholkonsum der Erkrankten beeinflusst. Während lediglich 15,8% der Patienten, die keinen Alkohol konsumierten, eine Anämie aufwiesen, waren es unter denjenigen, die schon einmal Alkohol getrunken hatten oder gegenwärtig regelmäßig Alkohol zu sich nahmen, 50,8% ( $p=0,004$ ; Chi-Quadrat-Test). Auch die tägliche Menge an alkoholischen Getränken schlug sich in den Blutwerten nieder. So zeigten sich bei den anämischen Patienten höhere durchschnittliche Units Per Day (UPD) (7,3 UPD vs. 5,4 UPD;  $p=0,048$ ; Mann-Whitney-U-Test; s. Abb. 41).

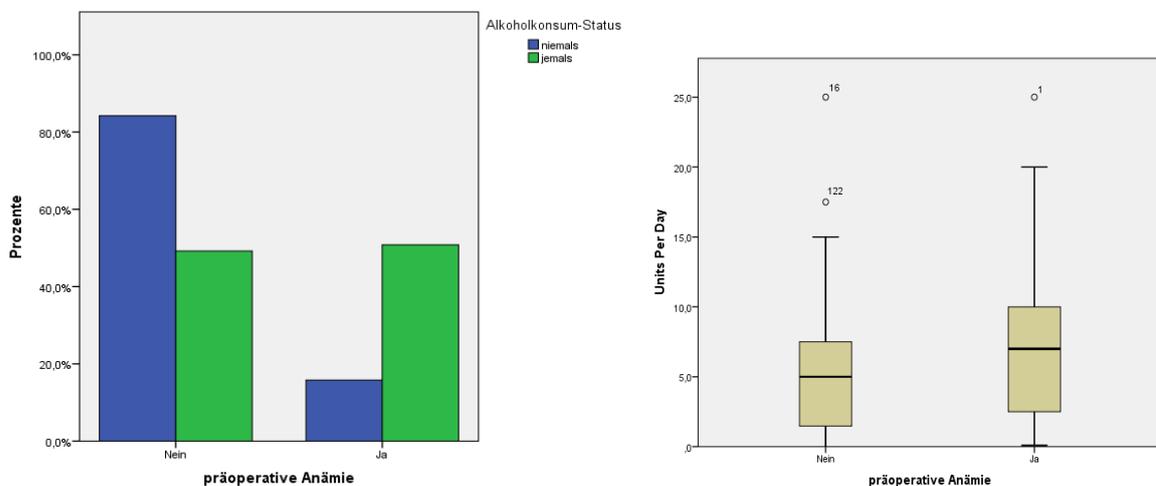


Abbildung 41 - Signifikante Assoziation zwischen Anämie und Status bzw. Menge des Alkoholkonsums

Des Weiteren war eine signifikante Verbindung zwischen Anämie und ACE-27-Index zu verzeichnen, was sich unter anderem dahingehend äußerte, dass Patienten ohne Begleiterkrankungen zu 90,9% als nicht anämisch diagnostiziert wurden, diejenigen der höchsten Komorbiditätsstufe hingegen zum Großteil (56,4%) innerhalb der anämischen Gruppe einzuordnen waren ( $p=0,032$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 42). Bezüglich der ASA-Klassifikation konnten zwar ähnliche Tendenzen ermittelt werden - die Anämie-Rate stieg mit dem Fortschreiten der ASA-Klasse an, wie das Balkendiagramm in Abbildung 43 veranschaulicht - diese Zusammenhänge waren jedoch nicht signifikant ( $p=0,410$ ; Chi-Quadrat-Test; s. Abb. 43).

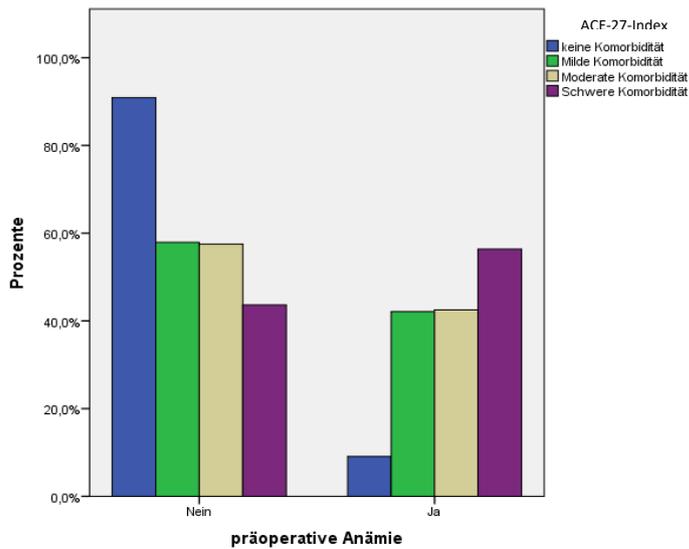


Abbildung 42 - Signifikante Zusammenhänge zwischen ACE-27-Index und Anämie-Status

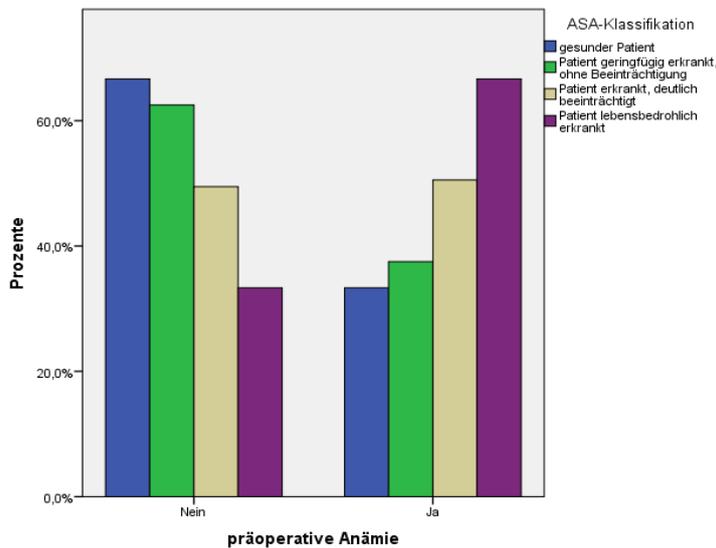


Abbildung 43 - Übersicht der ASA-Klassen in Abhängigkeit vom Anämie-Status

Betrachtete man allerdings die für die Ermittlung einer Anämie relevanten Parameter Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl im Einzelnen und teilte die Kohorte nach Geschlechtern auf, so zeigte sich in der männlichen Subgruppe eine signifikante Assoziation

dieser Blutwerte sowohl zum ACE-27-Index als auch zur ASA-Klassifikation ( $p=0,010$ ;  $p=0,034$ ;  $p=0,004$  bzw.  $p=0,010$ ;  $p=0,030$ ;  $p=0,031$ ; ANOVA-Analyse). Innerhalb der weiblichen Gruppe konnte diese Signifikanz jedoch nicht verzeichnet werden.

Weitere Zusammenhänge, welche lediglich bei den männlichen Patienten ermittelt werden konnten, zeigten sich zwischen den beschriebenen hämatologischen Parametern und dem Tabak- bzw. Alkoholgenuss. So hatten männliche ehemalige oder gegenwärtige Raucher signifikant niedrigere Erythrozytenzahlen als Nichtraucher ( $p=0,035$ ; ANOVA-Analyse; s. Abb. 44) und männliche Alkoholkonsumenten wiesen geringere Hämoglobin-, Hämatokrit und Erythrozytenwerte auf als Patienten, die keinen Alkohol tranken ( $p<0,001$ ;  $p=0,023$ ;  $p<0,001$ ; ANOVA-Analyse; s. Abb. 45 & 46). Das einzige dieser Ergebnisse, welches auch bei den Frauen als signifikant vermerkt werden konnte, war das Auffinden einer niedrigeren Anzahl an roten Blutkörperchen unter Alkohol konsumierenden weiblichen Patienten ( $p=0,007$ ; t-Test; s. Abb. 46).

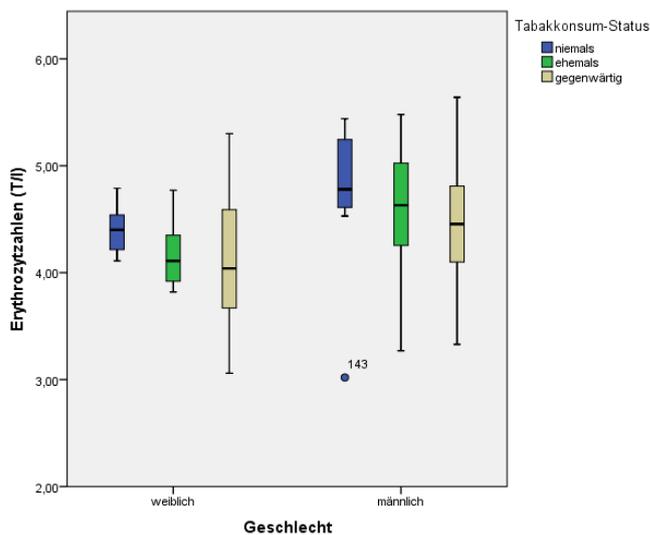


Abbildung 44 - Erythrozytenanzahl in Abhängigkeit von Geschlecht und Tabakkonsum-Status

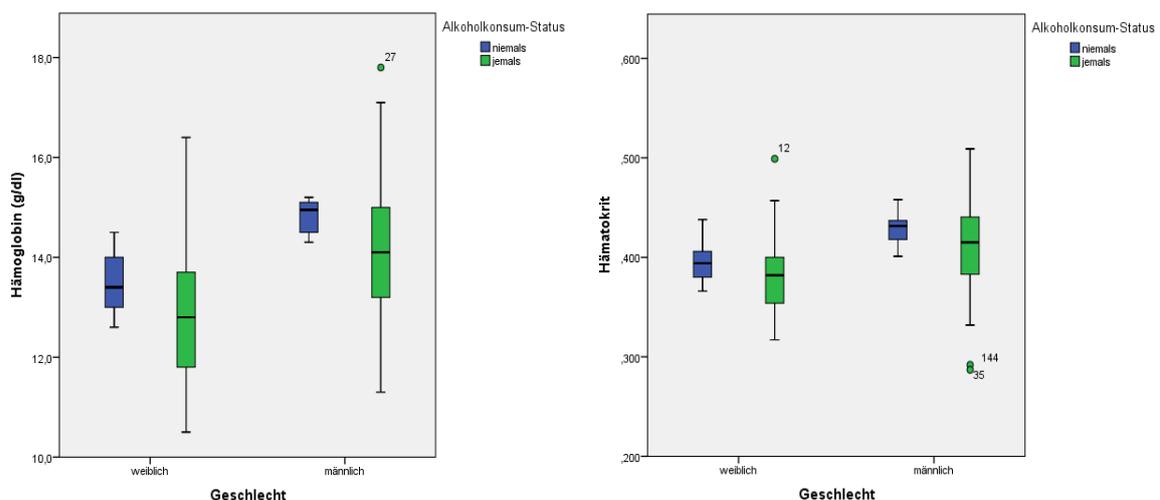


Abbildung 45 - Hämoglobin bzw. Hämatokrit in Abhängigkeit von Geschlecht und Alkoholkonsum-Status

## IV. Ergebnisse

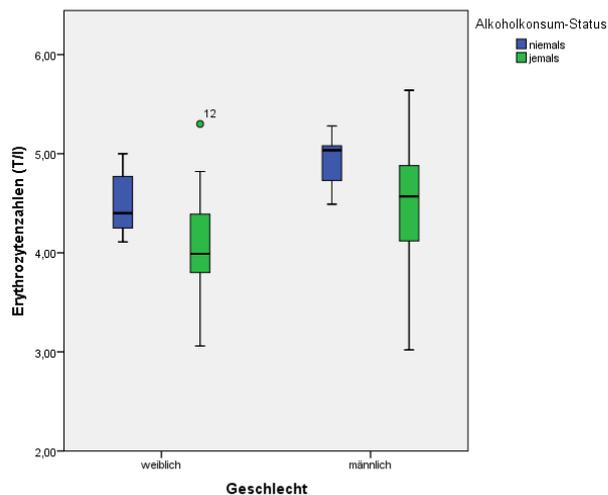


Abbildung 46 - Erythrozytenanzahl in Abhängigkeit von Geschlecht und Alkoholkonsum-Status

## IV. 2. Krankheitsverlauf

### IV. 2. 1. Follow Up

Zur Analyse des weiteren Krankheitsverlaufs, insbesondere um das etwaige Auftreten eines Rezidives und die Überlebensdauer der Tumorpatienten zu ermitteln, wurde deren Gesundheitszustand in regelmäßigen Abständen im Rahmen der Tumorsprechstunde überprüft. Die Nachbeobachtungszeit reichte bis zum Stichtag am 08.10.2015 und belief sich auf durchschnittlich 25,8 Monate. Minimal lag sie bei drei Tagen (Versterben des Patienten durch postoperative Sepsis), maximal bei 69,5 Monaten. Das sogenannte Disease-free Survival (DFS) wurde als Zeitraum zwischen dem Tag der operativen Tumoresektion bis zum histologisch gesicherten Auftreten eines Lokal-, Regional-, oder Fernrezidivs oder eines Zweitkarzinoms definiert. Für das Overall Survival (OS) diente als Startpunkt ebenfalls das Operationsdatum, der tumorabhängige oder tumorunabhängige Tod markierte das Ende der Zeitspanne.

### IV. 2. 2. Rezidivanalyse

44 Patienten (29,5%) entwickelten innerhalb des Nachbeobachtungsintervalls ein Rezidiv. Dabei handelte es sich um zehn lokale und fünf regionäre Rezidive sowie um 14 Fälle von Fernmetastasen. Des Weiteren wurde bei drei Patienten sowohl ein lokales als auch ein regionäres Rezidiv diagnostiziert, bei Zweien ein Lokal- und ein Fernrezidiv, bei sechs Patienten ein Regional- und ein Fernrezidiv und bei zwei weiteren Patienten ein Lokal- sowie ein Regional- und ein Fernrezidiv. Darüber hinaus trat bei zwei Patienten ein

Zweitumor auf (s. Abb. 47). Im Folgenden soll ermittelt werden, welche Faktoren signifikanten Einfluss auf das Eintreten eines Rezidives haben.

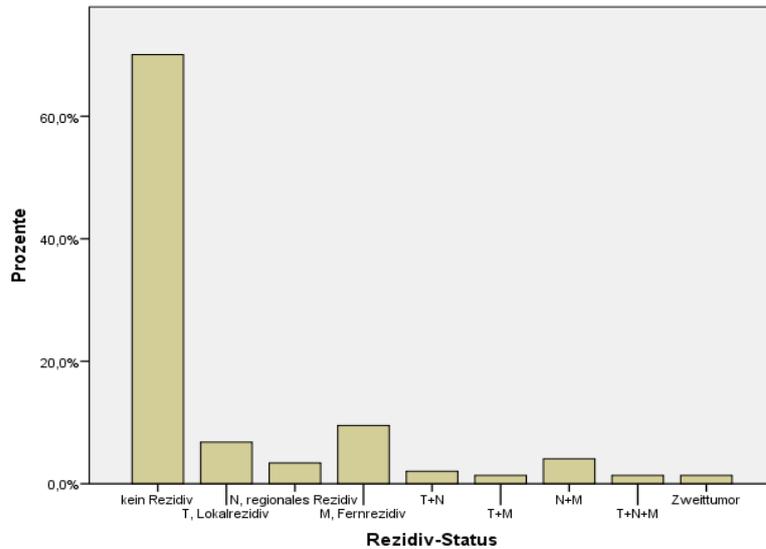


Abbildung 47 - Auftreten von Krebsrezidiven in unserer Studienkohorte

#### IV. 2. 2. 1. Einfluss systemischer Faktoren auf das DFS

Bei Analyse der für das Disease-free Survival prognostisch wirkenden Faktoren wurden Alter, Geschlecht, ASA- und ACE-27-Klassifikation, präoperative Anämie, BMI, Tabakkonsum-Status und Alkoholkonsum-Status der Patienten als systemische Faktoren definiert. In der univariaten Analyse mittels Log-Rank-Test stellten sich die ASA-Klassifikation ( $p=0,023$ ) und eine etwaige präoperative Anämie ( $p=0,002$ ) als signifikanter Prädiktor für das DFS heraus. Nach der multivariaten Analyse verblieb lediglich die präoperative Anämie als signifikanter Einflussfaktor ( $p=0,042$ ; Cox-Regression; s. Abb. 48).

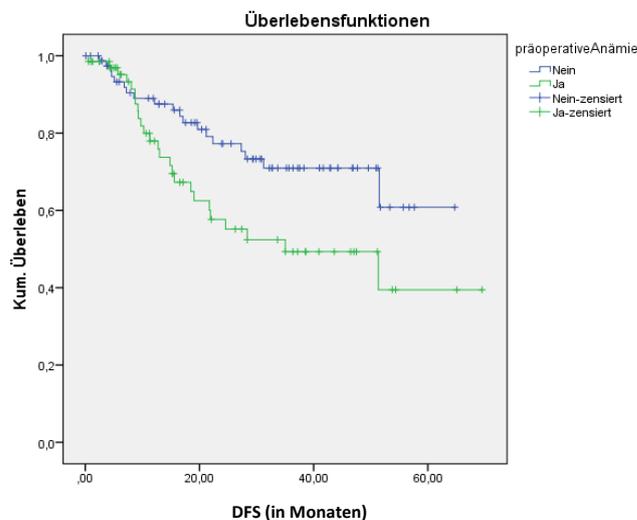


Abbildung 48 - Rezidivfreie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer präoperativen Anämie;  $p=0,042$

### IV. 2. 2. 2. Einfluss histopathologischer Faktoren auf das DFS

Die histopathologischen Tumorcharakteristika beinhalteten p16-Status, T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, histopathologischer Differenzierungstyp, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, perineurale Invasion, extranodales Wachstum und Status der Resektionsränder. Von diesen stellten sich nach Analyse mittels Log-Rank-Test nur das etwaige Vorhandensein einer perineuralen Tumordinfiltration ( $p < 0,001$ ) und der Status der Resektionsränder ( $p = 0,002$ ) als signifikante Einflüsse auf das DFS heraus. Beide Faktoren erwiesen sich auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse als signifikant ( $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,009$ ; s. Abb. 49 & 50). Dies spiegelte sich unter anderem darin wieder, dass lediglich 19,6% der Karzinome ohne perineurale Invasion und nur 11,9% der R0-Resektionen zu einem Rezidiv führten, hingegen jedoch knapp die Hälfte (47,4%) der Pn1-Karzinome sowie 39,6% der Close Margins- und R1-Resektionen.

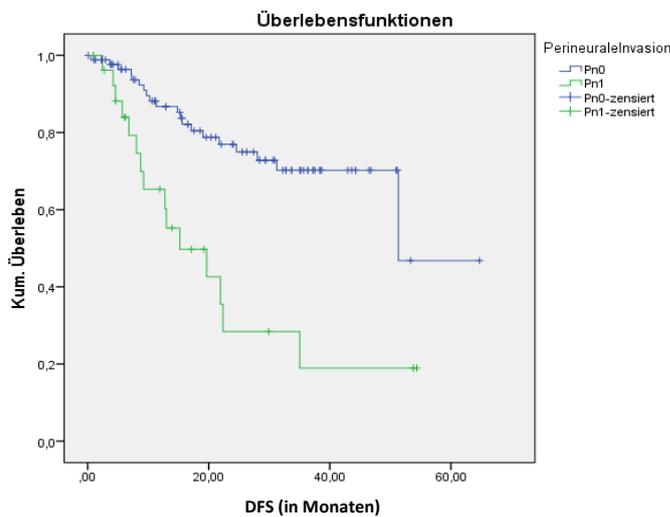


Abbildung 49 - Einfluss der perineuralen Invasion auf das DFS;  $p = 0,001$

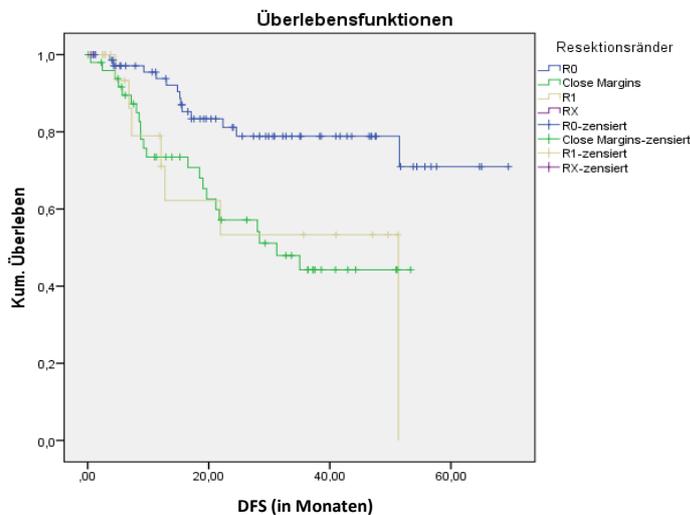
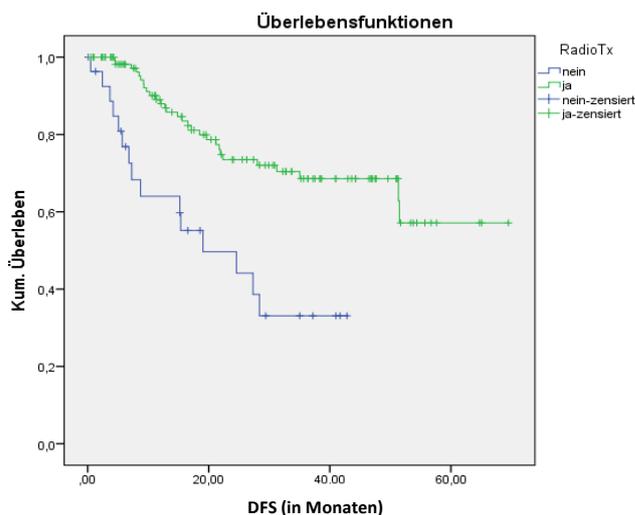


Abbildung 50 - Rezidivfreie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Karzinoms;  $p = 0,009$

### IV. 2. 2. 3. Einfluss therapieabhängiger Faktoren auf das DFS

Bei Erörterung der Auswirkung der adjuvanten Therapiemodalität stellte sich lediglich die Durchführung einer Radiotherapie als signifikant begünstigender Faktor auf das rezidivfreie Überleben heraus ( $p < 0,001$ ; Log-Rank-Test; s. Abb. 51). Bestrahlungsdosis, das Erfolgen einer Chemotherapie und die Wahl der verwendeten Zytostatika hingegen verblieben ohne prognostische Aussagekraft.



**Abbildung 51** - Rezidivfreies Überleben der Patienten mit bzw. ohne Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie im Vergleich;  $p < 0,001$

### IV. 2. 2. 4. Abschließende multivariate Rezidivanalyse

In einer abschließenden Cox-Regressionsanalyse wurden alle Faktoren einbezogen, welche sich in den vorhergehend genannten Kategorien der systemischen, histopathologischen und therapieabhängigen Einflüsse als prognostisch relevant erwiesen hatten. Hier präsentierte sich lediglich die präoperative Anämie nicht mehr als signifikanter Faktor ( $p = 0,661$ ). Für die Kriterien Resektions-Status, perineurale Invasion und Durchführung einer Radiotherapie konnte jedoch erneut eine deutliche Signifikanz auf die rezidivfreie Überlebensspanne ermittelt werden ( $p = 0,005$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ).

### IV. 2. 3. Überlebensanalyse

Zum Zeitpunkt des Stichtages waren noch 106 Patienten (71,6%) am Leben. Von den 42 Verstorbenen hatten 16 einen tumorunabhängigen Tod erlitten, 24 waren aufgrund eines Krebsrezidivs verstorben. Bei zwei weiteren Patienten konnte eine Assoziation der Todesursache zur Tumorerkrankung nicht eindeutig ermittelt werden. Nachfolgend sollen die statistisch signifikanten Einflüsse auf die Überlebensdauer erörtert werden.

## IV. 2. 3. 1. Einfluss systemischer Faktoren auf das OS

Während die univariate Analyse mittels Log-Rank-Test signifikante Zusammenhänge des Overall Survivals zum Vorhandensein einer präoperativen Anämie, dem Patientenalter, sowie der ASA- und der ACE-27-Klassifikation ergab ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,007$ ;  $p = 0,002$ ), stellte sich in der multivariaten Analyse nur noch die präoperative Anämie als signifikanter Einfluss auf die Gesamtüberlebensdauer heraus ( $p = 0,004$ ; Cox-Regression; s. Abb. 52). Während nicht-anämische Patienten im Durchschnitt 28,4 Monate überlebten, belief sich diese Dauer in der Anämie-Gruppe nur auf 22,7 Monate.

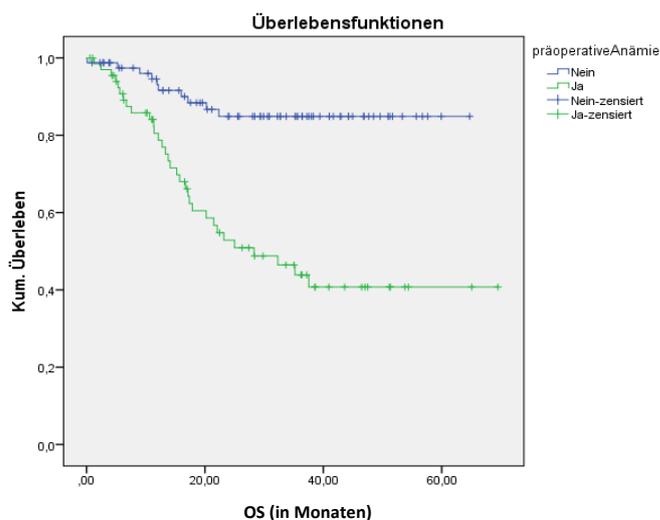


Abbildung 52 – Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer präoperativen Anämie;  $p = 0,004$

## IV. 2. 3. 2. Einfluss histopathologischer Faktoren auf das OS

Wie bereits bezüglich des DFS hatten der Status der perineuralen Infiltration und der Resektionsränder ebenfalls signifikante Assoziation zum Overall Survival ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,009$ ; Log-Rank-Test). Zusätzlich stellte sich für die Überlebensdauer auch der p16-Status als prognostischer Faktor heraus ( $p = 0,009$ ; Log-Rank-Test). Dieser war nach Ausschluss aller Patienten außer denjenigen mit keiner oder nur milder Komorbidität immer noch signifikant ( $p = 0,006$ ; Log-Rank-Test), nicht mehr jedoch bei alleiniger Betrachtung der moderat und schwer komorbiden Patienten ( $p = 0,417$ ; Log-Rank-Test). Unter Einzelbetrachtung ausschließlich der anämischen oder der nicht anämischen Patienten erwies der p16-Status sich ebenfalls nicht mehr als signifikanter Einfluss auf das OS ( $p = 0,496$ ;  $p = 0,122$ ; Log-Rank-Test). Im multivariaten Testverfahren behielten die Faktoren Pn-Status, Resektionsränder und p16-Status allesamt ihre Signifikanz bei ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,014$ ;  $p = 0,009$ ; Cox-Regression; s. Abb. 53, 54 & 55).

IV. Ergebnisse

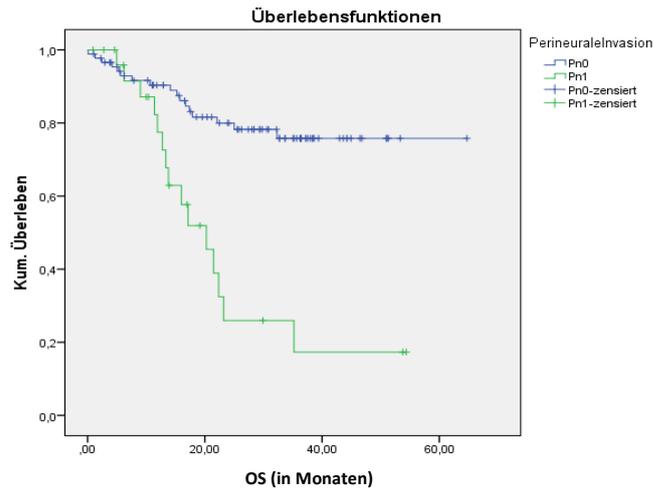


Abbildung 53 – Überlebensdauer in Abhängigkeit von einer etwaigen perineuralen Invasion;  $p < 0,001$

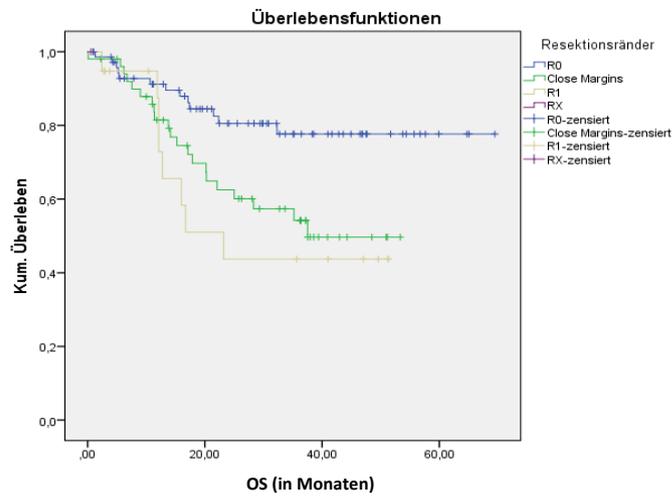


Abbildung 54 – Überlebensdauer je nach Status der Resektionsränder;  $p = 0,014$

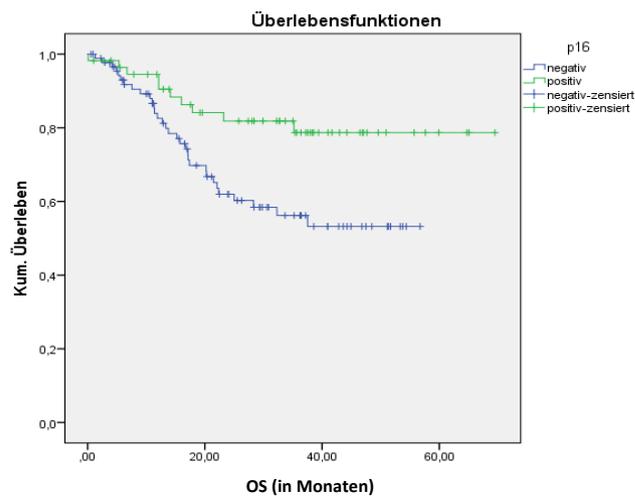
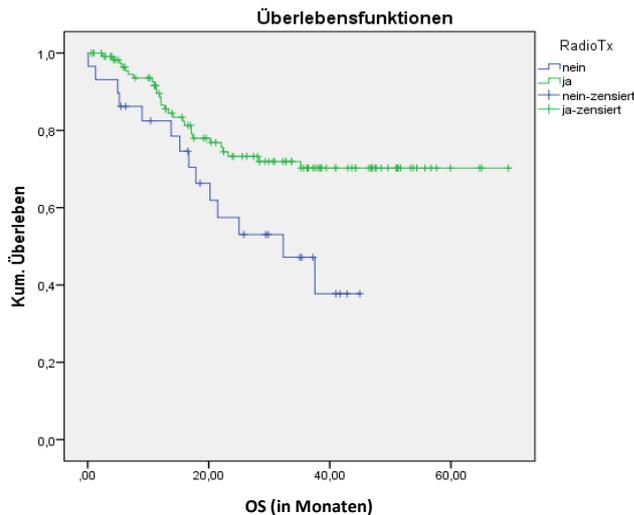


Abbildung 55 - Überlebensdauer der p16-negativen und p16-positiven Patienten im Vergleich;  $p = 0,009$

### IV. 2. 3. 3. Einfluss therapieabhängiger Faktoren auf das OS

Wie bereits bei der Analyse des Disease-free Survival konnte auch bezüglich des Gesamtüberlebens im Log-Rank-Test festgestellt werden, dass die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie als einziger therapieabhängiger Faktor prognostische Signifikanz aufweist ( $p=0,014$ ; s. Abb. 56). So überlebten strahlentherapeutisch behandelte Patienten durchschnittlich 26,7 Monate, während es bei denjenigen ohne adjuvante Therapie lediglich 22,1 Monate waren.



**Abbildung 56** – Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung;  $p=0,014$

### IV. 2. 3. 4. Abschließende multivariate Überlebensanalyse

Zuletzt stellten sich nach einem abschließenden multivariaten Verfahren mittels Cox-Regressionsanalyse mit Einschluss derjenigen Variablen, die innerhalb der histopathologischen, systemischen und therapieabhängigen Faktoren als signifikant gewertet wurden, das Vorhandensein einer präoperativen Anämie ( $p=0,035$ ), der Status der Resektionsränder ( $p=0,022$ ), eine etwaige perineurale Invasion ( $p<0,001$ ), und die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie ( $p=0,012$ ) weiterhin als signifikant für die Gesamtüberlebensdauer heraus. Lediglich der p16-Status zeigte in dieser multivariaten Analyse keine Signifikanz mehr ( $p=0,118$ ).

## V. Diskussion

---

Neben der Alkohol- und Tabak-assoziierten Ätiologie von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen (OPSCC) hat sich die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) in den letzten Jahrzehnten als weiterer wichtiger Risikofaktor für die Tumorgenese herausgestellt (Gillison und Lowy 2004; Gillison et al. 1999; Goon et al. 2009). Diese auf dem Boden einer Virusinfektion entstandenen Karzinome werden heute aufgrund vieler Abweichungen von den „klassischen“ OPSCC bereits als eigene Tumorentität angesehen (Gillison 2004; Klussmann et al. 2003b; Nguyen et al. 2010). Zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen dem HPV-Status und der Prognose der Patienten sowie zu verschiedenen Tumorcharakteristika und klinischen Variablen wurden alle Operationsresektate im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung einer p16-Immunhistochemie unterzogen, da eine Überexpression des zelleigenen Tumorsuppressorproteins p16 als aussagekräftiger Surrogatmarker für eine HPV-Positivität gilt (Mooren et al. 2014; Smeets et al. 2007). Von manchen Autoren wird diese indirekte Nachweismethode allerdings als nicht ausreichend für den Beleg einer Infektion angesehen und daher der zusätzliche direkte Nachweis von HPV-DNA im Tumorgewebe gefordert (Pannone et al. 2012). Hierfür haben sich die Techniken der in-situ-Hybridisierung (ISH) und der Polymerasekettenreaktion (PCR) bewährt, welche jedoch durch ihren hohen Kosten- und Zeitaufwand als alltägliche Routinediagnostik schwierig zu etablieren wären. Dahingegen präsentiert sich das indirekte Verfahren des p16-Nachweises als vergleichsweise unkomplizierte Technik, welche sich darüber hinaus in vielen Studien als durchaus gleichberechtigt zur direkten molekulargenetischen Diagnostik herausgestellt hat. So konnten Hoffmann und Kollegen in ihrer Vergleichsanalyse von 39 Tonsillenkarcinomen eine hochsignifikante Assoziation der immunhistochemischen Ergebnisse zu denen der PCR nachweisen (Hoffmann et al. 2010). Ang et al. ermittelten eine 93%ige Übereinstimmung des immunhistochemischen Nachweises zu dem mittels ISH erfolgten Befund von 721 untersuchten OPSCC (Ang et al. 2010). Noch eindrucksvollere Ergebnisse zeigte eine tschechische Studie, in der die p16-Überexpression der in-situ-Hybridisierung bezüglich Sensitivität und Spezifität sogar noch überlegen war (Laco et al. 2011; n=46), sowie die Untersuchung von Hafkamp et al., welche eine vollständige Kongruenz der Resultate der IHC mit denen der PCR zum Ergebnis hatte (Hafkamp et al. 2003; n=47). In einer deutschen Publikation von Wittekindt und Kollegen aus dem Jahr 2005 wurden 53% der 34 Tonsillenkarcinome nach molekulargenetischer DNA-Untersuchung als HPV-assoziiert eingestuft, während 56% der Tumore p16-immunhistochemisch positiv reagiert hatten (Wittekindt et al. 2005), was auf ein gewisses Restrisiko falsch-positiver Färbungen hinweist. Nichtsdestotrotz zeigte sich das p16-Protein als äußerst verlässlicher Marker für eine HPV-Positivität und seine Erhebung hat sich nicht nur in der klinischen Routine maßgeblich etabliert, sondern der immunhistochemische Nachweis der p16-Überexpression ist seit dem Jahr 2017 auch Bestandteil des TNM-

Stagingsystems oropharyngealer Karzinome. Somit erscheint der nachfolgende Vergleich unserer immunhistochemisch erhobenen HPV-Daten auch mit Ergebnissen solcher Studien, welche auf molekulargenetischen Methoden basieren, berechtigt (Lewis, JR 2012; Kong et al. 2007; D'Souza et al. 2016).

So zeigte sich die in unserer Arbeit ermittelte HPV-Prävalenz von 38% ähnlich hoch wie die Nachweisrate von 36% HPV-positiven Karzinomen innerhalb von 969 Oropharynxtumoren im Rahmen einer großen metaanalytischen Publikation von Kreimer et al., welche 60 Studien mit Kohorten aus fünf verschiedenen Kontinenten umfasst (Kreimer et al. 2005). Betrachtet man eine größere Anzahl von Veröffentlichungen, fallen jedoch große Variationen in der HPV-Detektionsrate auf. So ermittelte eine US-amerikanische Untersuchung eine Nachweisrate von 72% (Gillison et al. 2008), in einer Schweizer-Studie kam man auf 40% (Fischer et al. 2010a), und die bereits genannte Metaanalyse von Kreimer et al. ergab bezogen auf Europa lediglich 28% HPV-Positivität der OPSCC (Kreimer et al. 2005). In Nordamerika waren es in dieser Studie hingegen 47%, was darauf hindeutet, dass die variierenden HPV-Prävalenzen der oropharyngealen Karzinome nicht nur in den differierenden Nachweismethoden begründet sind, sondern auch auf geographische Unterschiede zurückzuführen sein könnten. Ethnische und kulturelle Abweichungen und Präferenzen in der Ausführung von orogenitalen Sexualpraktiken könnten hierbei ausschlaggebend sein, da die Virusübertragung auf sexuellem Kontakt zu beruhen scheint (D'Souza et al. 2014; Smith et al. 2004; Gillison et al. 1999). So wurde auch in unserer Analyse ersichtlich, dass Oralverkehr im p16-positiven Kollektiv von signifikant mehr Personen praktiziert wurde ( $p=0,001$ ; Chi-Quadrat-Test) und zudem die Anzahl bisheriger Sexualpartner sowie Oralverkehrspartner die der p16-negativen Kohorte hochsignifikant überstieg (beide  $p<0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Ferner hat sich bei Recherche der einschlägigen Literatur gezeigt, dass die HPV-Rate in der Gesamtheit der Kopf- und Halsplattenepithelkarzinome (HNSCC) unter derjenigen im Oropharynx liegt, was wohl auf ein erleichtertes Eindringen des Virus in die kryptenreiche oropharyngeale Schleimhaut durch deren retikuläres Plattenepithel und den dort vorherrschenden engen Kontakt zum lymphatischen Gewebe zurückzuführen ist. Kreimer et al. ermittelten im HNSCC-Kollektiv, welches sich aus 5046 Patienten zusammensetzte, lediglich 26% HPV-assoziierte Tumore (Kreimer et al. 2005), eine deutsche Untersuchung von Klussmann ergab ebenfalls 26% (Klussmann et al. 2001). Darüber hinaus hatte eine Analyse von 623 ausschließlich nicht-oropharyngealen HNSCC nur 5-10% HPV-positive Karzinome zum Ergebnis (D'Souza et al. 2016). Diese Erkenntnisse veranlassten uns dazu, in der vorliegenden Untersuchung über die Auswirkungen der HPV-Assoziation lediglich Tumore des Oropharynx miteinzubeziehen, sodass sich keine allzu großen Diskrepanzen bezüglich der Fallzahlen zwischen den beiden Kollektiven ergaben.

Im Jahr 2012 handelte es sich bei den weltweit an einem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom erkrankten Menschen zu 70,8% um Männer, in Deutschland waren es im Jahr 2010 sogar 72,8% männliche Patienten (Ferlay et al. 2015; Robert-Koch-Institut

2012). Damit entspricht die Rate von 73,8% erkrankten Männern innerhalb unserer Kohorte der verbreiteten Beobachtung, dass Männer etwa 2,5 Mal häufiger die Diagnose eines OPSCC erhalten als Frauen, was auf einen höheren Konsum von Alkohol und Tabak der männlichen Bevölkerung vor allem in den vergangenen Jahrzehnten zurückzuführen ist (Erisen et al. 1996). Jedoch lässt sich der Trend einer allmählichen Angleichung zwischen den Geschlechtern verzeichnen, wofür ein gesteigertes Konsumverhalten auf Seiten der Frauen ursächlich zu sein scheint (El-Husseiny et al. 2000).

Das mittlere Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug in unserem Kollektiv 61 Jahre, was im Rahmen des typischen Erkrankungsgipfels von 55 bis 69 Jahren in Deutschland liegt (Robert-Koch-Institut 2012). Entgegen der Annahme, dass HPV-positive Patienten durch ein jüngeres Erkrankungsalter gekennzeichnet sind (Gillison und Lowy 2004; Lassen 2010), konnten wir diese Beobachtung innerhalb unserer Kohorte nicht nachvollziehen ( $p=0,115$ ; Mann-Whitney-U-Test). Das niedrigere Lebensalter wird zudem häufig als möglicher Erklärungsansatz für den besseren Allgemeinzustand der HPV-positiven Patienten herangezogen (Chaturvedi 2012; Boscolo-Rizzo et al. 2013). Zwar haben wir in unserer Untersuchung keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den beiden Kollektiven festgestellt, der Trend zu einem besseren Gesundheitszustand der an p16-positiven Tumoren erkrankten Patienten war aber nichtsdestotrotz evident. Es zeigte sich bei diesen eine signifikant niedrigere Einstufung im Rahmen der Erhebung des ACE-27-Index, entsprechend einer geringeren Häufigkeit und Ausprägung von Begleiterkrankungen im Vergleich zu den HPV-negativen Patienten ( $p=0,009$ ; Chi-Quadrat-Test). Als Begründung hierfür sollte möglicherweise weniger das Alter, sondern vielmehr ein allgemein gesünderer Lebensstil der HPV-positiven Patienten in Betracht gezogen werden. So zeigte sich, dass sich unter diesen mit lediglich 23,6% signifikant weniger gegenwärtige Raucher befanden als innerhalb der p16-negativen Gruppe mit 66,7% aktivem Tabakkonsum ( $p<0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Auch die im Laufe des Lebens bereits konsumierte Menge an Zigaretten (Pack Years) korrelierte signifikant mit dem p16-Status ( $p<0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test). Ähnliches lässt sich über die Häufung von C<sub>2</sub>-Konsumenten innerhalb der HPV-negativen Gruppe und deren höhere täglich aufgenommene Alkoholmenge berichten ( $p<0,001$ ; Chi-Quadrat-Test bzw.  $p=0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test). Diese festgestellten Abweichungen der beiden Patientengruppen bezüglich ihrer Trink- und Rauchgewohnheiten sind konkordant zur einschlägigen Literatur (Lassen 2010; Boscolo-Rizzo et al. 2013; Gillison et al. 2000; Hafkamp et al. 2003; Klusmann et al. 2003b).

Ein weiterer Aspekt, den wir zur Einschätzung des Lebensstils und des Gesundheitszustandes der Patienten analysiert haben, ist der Body-Mass-Index. In den extremen BMI-Stadien „Untergewicht“ und „Fettleibigkeit Grad I/II“, welche häufig mit negativen Konsequenzen für die Gesundheit assoziiert sind, befanden sich 25,7% der p16-negativen Patienten, jedoch nur 17,5% der p16-Positiven, welche sich allgemein durch einen ausgeglicheneren Ernährungszustand charakterisierten. Durchschnittlich berechnet fiel der BMI-Wert in der p16-negativen Kohorte signifikant geringer aus als in der

Vergleichsgruppe ( $p=0,013$ ; t-Test). Trotz der Tatsache, dass ein niedriger BMI nach Maßen der heutigen Körperwahrnehmung häufig als positiv empfunden wird, kann dieser aus gesundheitlicher Sicht vor allem bei Tumorpatienten sehr problematisch sein. Gerade bei Karzinomen im Mund- und Halsbereich kommt es durch zunehmendes Tumorwachstum oder postoperative Narbenzüge und Schmerzen häufig zu beeinträchtigter Nahrungsaufnahme und resultierender Mangelernährung, welche bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 35% bis 60% der HNSCC Patienten zu verzeichnen ist (Alshadwi et al. 2013). Allgemein sind an Krebs erkrankte Menschen einem hohen Risiko ausgesetzt einen pathologischen Gewichtsverlust zu erleiden. Bei dieser sogenannten Tumorkachexie kommt es nicht nur zum Abbau der Speicherfette, sondern auch des Baufettes und der Muskulatur, sodass eine generalisierte Atrophie und ein allmählicher Funktionsausfall wichtiger Organe die Folge sein können (Stephens et al. 2008). Daher scheint die von uns ermittelte signifikante Assoziation eines geringeren BMI-Wertes mit einem negativen p16-Status als Marker für einen schlechteren Gesundheitszustand plausibel. Auch gegenwärtige Raucher und aktive oder ehemalige Alkoholkonsumenten wiesen niedrigere BMI-Stadien auf, obwohl gerade Alkohol durch seinen hohen Kaloriengehalt eine Ursache für Gewichtszunahme zu sein scheint. Tatsächlich stellt  $C_2$ -Abusus jedoch einen wichtigen Risikofaktor zur Entwicklung einer Kachexie dar. Neben einer häufig einseitigeren Ernährung alkoholabhängiger Patienten kann die Entwicklung eines  $C_2$ -bedingten Malabsorptionssyndromes oder einer alkoholischen Leberzirrhose zur Malnutrition führen (Langohr et al. 1983; Benitez Cruz et al. 2005; Owen et al. 1983).

Betrachtet man die histopathologischen Eigenschaften der HPV-unabhängigen und der Virus-assoziierten Karzinome vergleichend, so zeigt sich, dass der konventionelle Subtyp zwar in beiden Gruppen den Großteil der Karzinome ausmacht (88,0% bzw. 63,2%), jedoch findet sich das basaloide Differenzierungsmuster, welches insgesamt an zweiter Stelle nach den klassisch ausdifferenzierten OPSCC folgt, unter den p16-positiven Tumoren mit 31,6% signifikant häufiger als in der Gegengruppe, in welcher es nur zu 5,4% vertreten ist ( $p=0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Diese Ergebnisse decken sich mit Publikationen von Jacobi et al. (2015), Cooper et al. (2013) und Mendelsohn et al. (2010), welche ebenfalls von einer Korrelation zwischen p16-Status und basaloidem Differenzierungstyp berichteten. Auch hinsichtlich des typischerweise signifikant schlechteren Gradings der HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome herrscht Einigkeit in der Literatur (Lassen 2010; Wilczynski et al. 1998; Hafkamp et al. 2008). Diese Erkenntnis können wir bestärken, zumal sich im Chi-Quadrat-Test ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem p16-Status und dem Grad der Differenzierung ergab ( $p<0,001$ ). So waren 80,7% unserer untersuchten p16-positiven Karzinome schlecht differenziert (G3), während dies lediglich bei 48,9% der p16-Negativen der Fall war. Eine gute Ausdifferenzierung (G1) wies keiner der HPV-assoziierten Tumore auf, in der HPV-negativen Gruppe waren es 3,3%. Eine andere einheitliche Beobachtung mehrerer Publikationen, welche eine Tendenz der HPV-assoziierten Karzinome zu kleineren T-Stadien beschreibt, können wir hingegen nicht bestätigen (Hafkamp et al. 2008; Lassen 2010). Zwischen unseren Kollektiven ergab sich kein

signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorgröße, der Großteil der Karzinome beider Gruppen befand sich im Stadium pT2 (45,1% bzw. 49,1%;  $p=0,115$ ; Chi-Quadrat-Test). Eine weitere Übereinstimmung mit der Literatur fand sich jedoch hinsichtlich der regionalen Metastasierungsrate. Diese wird unter den HPV-positiven Tumoren als deutlich höher beschrieben (Lassen 2010; Hafkamp et al. 2008; Mendelsohn et al. 2010), was sich auch in unserer Kohorte sehr eindrücklich darstellte. Während annähernd die Hälfte (46,6%) der p16-negativen Patienten nach erfolgter Neck Dissection keinerlei befallene Halslymphknoten aufwies (pN0), ergab sich bei den p16-Positiven zu 84,2% der Status pN+ ( $p<0,001$ ; Chi-Quadrat-Test). Neben allgemein fortgeschritteneren N-Stadien war auch die Anzahl befallener Lymphknoten und die daraus errechnete Lymph Node Ratio signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ( $p=0,036$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Widersprüchlich erscheint die Tatsache, dass trotz der beschriebenen histopathologischen Beobachtungen eines geringeren Differenzierungsgrades und einer erhöhten zervikalen Metastasierungsrate, welche allgemein als prognoseverschlechternde Faktoren gelten (Woolgar 2006), den HPV-assoziierten OPSCC ein signifikant besseres Überleben zugesprochen wird (Boscolo-Rizzo et al. 2013; Spence et al. 2016; Bar-Ad et al. 2013; Spence et al. 2016; Ang et al. 2010; Laco et al. 2012; Fakhry et al. 2008). Auch in unseren Analysen zeigte sich ein begünstigender Einfluss eines positiven p16-Status auf das Overall Survival ( $p=0,009$ ; Log-Rank-Test). Wagner und Kollegen haben den HPV-Status kürzlich als wichtigstes Vorhersagekriterium für operativ behandelte Patienten mit oropharyngealen Karzinomen bezeichnet (Wagner et al. 2017). Diesen Erkenntnissen wurde in der aktuellen Edition des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manuals Rechnung getragen, indem der HPV-Status in das Tumorstaging-Schema inkludiert wurde (Amin et al. 2017).

Für die höheren Überlebensraten der HPV-positiven Tumore werden verschiedene Hypothesen angeführt. Eine wichtige Erkenntnis der letzten Jahre ist die verbesserte Therapieantwort HPV-assoziiierter Karzinome bei Durchführung einer Radio(chemo)therapie (Fischer et al. 2010b; Fakhry et al. 2008). Als Ursache hierfür geht man unter anderem von einer Assoziation der gesteigerten Strahlensensitivität HPV-positiver Zellen mit der Aktivität des Tumorsuppressorproteins p53 aus (Gupta et al. 2009; Kimple et al. 2013). Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle in der Strahlenantwort, indem es in den Zellen wichtige Mechanismen wie DNA-Reparatur, Zellzyklus-Arrest und Apoptose-Induktion reguliert. Während jedoch bei den konventionellen Noxen-assoziierten Karzinomen häufig inaktivierende Mutationen des p53-kodierenden Gens vorliegen, die die genannten physiologischen Funktionsweisen einschränken, weisen HPV-assoziierte Tumore derartige Mutationen nur sehr selten auf (Mittra et al. 2007; Fallai et al. 2009). Das p53-Protein wird hier zwar durch die viralen Onkoproteine E6 und E7 gehemmt, jedoch resultiert daraus lediglich eine Herunterregulierung des Tumorsuppressorproteins, sodass eine Restaktivität gewährleistet ist und eine intakte Apoptose-Einleitung der Tumorzellen als Antwort auf die Bestrahlung möglich ist (Gillison 2004; DeWeese et al. 1997). Als Hinweis für die gesteigerte Apoptoserate konnte eine Marburger in-vitro-Studie

akkumulierende DNA-Fragmente in bestrahlten HPV-positiven Zellen sowie einen im Vergleich zu den HPV-negativen Tumorzelllinien länger andauernden Arrest der G2-Phase nachweisen (Arenz et al. 2014). Patel et al. (2000) konnten in ihrer in-vitro-Untersuchung zudem auch eine p53-unabhängige Strahlensensitivität nachweisen, woraus sie schlussfolgerten, dass noch weitere, bisher unbekannte Mechanismen zur Steigerung der Strahlenempfindlichkeit in HPV-positiven Zellen beteiligt sind. Daneben scheint auch deren Therapieantwort auf Zytostatika verbessert zu sein, wie Hoffmann und Kollegen (2010) beobachteten. Sie gehen davon aus, dass nicht nur die Strahlen- sondern auch die Chemotherapie das Vermögen der HPV-assoziierten Onkoproteine E6 und E7 abschwächt, das p53 sowie das Retinoblastomprotein, welches ebenfalls als wichtiger Tumorsuppressor dient, zu inhibieren, sodass der Tumor sensibler auf die Therapie reagiert. Konkordant dazu zeigten Fakhry und Mitarbeiter in einer klinisch prospektiven Studie eine signifikant höhere Ansprechrate der HPV-positiven Karzinome sowohl im Rahmen einer Induktionschemotherapie als auch bei Durchführung einer Radio-Chemotherapie (82% vs. 55% bzw. 84% vs. 57%;  $p=0,01$  bzw.  $p=0,007$ ; Fakhry et al. 2008).

Möglicherweise ist aber nicht nur das bessere Ansprechen, sondern auch die häufigere Durchführung einer adjuvanten Therapie, welche sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse unserer Untersuchung als signifikant begünstigender Faktor für das Overall Survival herausgestellt hat ( $p=0,014$ ; Log-Rank-Test /  $p=0,012$ ; Cox-Regression), ein ausschlaggebender Faktor für die verbesserte Prognose HPV-assoziiierter Karzinome. Zum einen erfordern diese durch die vermehrt involvierten Lymphknoten generell öfter eine adjuvante Therapie, zum anderen ermöglichte der bessere Gesundheitszustand unserer p16-positiven Patienten häufiger eine notwendige postoperative Radio(chemo)therapie, selbst wenn diese die gleiche histopathologische Ausgangssituation vorwiesen wie Patienten mit schlechterem Allgemeinbefinden. So erhielten 63,5% der nicht oder nur mild erkrankten Patienten eine Radiochemotherapie, während dies lediglich bei 38,0% der moderat oder schwer komorbiden Patienten der Fall war ( $p=0,014$ ; Chi-Quadrat-Test), obwohl die histopathologischen Kriterien R-Status und extranodales Wachstum (ENE), welche eine derartige Therapie indizieren, sich innerhalb der verschiedenen ACE-27-Stufen nicht unterschieden ( $p=0,687$  bzw.  $p=0,206$ ). Ebenso sind diese Faktoren unabhängig vom Anämie-Status ( $p=0,519$  bzw.  $p=0,103$ ), dennoch erhielten über die Hälfte (55,8%) der nicht-anämischen Patienten eine Radiochemotherapie, aber lediglich 39,1% der Anämie-Patienten. Somit lässt sich erkennen, dass Patienten mit besserem Allgemeinzustand bei gleicher Ausgangssituation häufiger adjuvant behandelt wurden. Wie bereits geschildert charakterisierten sich besonders die p16-positiven Patienten durch eine bessere gesundheitliche Verfassung mit signifikant weniger Komorbiditäten und einem selteneren Vorhandensein von Anämien ( $p=0,009$  bzw.  $p<0,001$ ; Chi-Quadrat-Test) und qualifizierten sich damit häufiger für adjuvante Therapieverfahren. Tatsächlich konnten wir feststellen, dass diese Patienten innerhalb unserer Studie signifikant häufiger eine Radiochemotherapie erhalten hatten ( $p=0,015$ ; Chi-Quadrat-Test). Dies bestärkte nicht nur den Verdacht, dass die häufigere

Inanspruchnahme einer adjuvanten Therapie Einfluss auf das längere Überleben der HPV-assoziierten OPSCC haben könnte, sondern deckte auch die große Relevanz des besseren Gesundheitszustandes der HPV-positiven Patienten auf. Tatsächlich zeigten ASA- und ACE-27-Klassifikation in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation zum Overall Survival ( $p=0,007$ ;  $p=0,002$ ; Log-Rank-Test) und wir stellten fest, dass die Diagnose von Komorbiditäten das Risiko unabhängig von der Krebserkrankung zu versterben steigerte. So waren 68,8% der Patienten, welche einen tumorunabhängigen Tod erlitten hatten, in der höchsten Komorbiditätsstufe eingeordnet. Auch Datema und Kollegen konnten einen signifikanten Einfluss der jeweiligen Komorbiditätsstufe, welche in deren Studie ebenfalls anhand des ACE-27-Index ermittelt worden war, auf die Gesamtüberlebensdauer nachweisen (Datema et al. 2010). Interessant war zudem, dass der p16-Status in unserer Analyse seinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben verlor, als wir lediglich die von moderaten und schweren Komorbiditäten betroffenen Patienten für den statistischen Test auswählten ( $p=0,417$ ; Log-Rank-Test). Signifikant verblieben Anämie, Status der Resektionsränder und perineurale Invasion ( $p=0,029$  bzw.  $p=0,006$  bzw.  $p<0,001$ ; Log-Rank-Test).

Die Anämie als weiterer wichtiger Indikator für Gesundheitszustand und Lebensstil soll im Folgenden genauer beleuchtet werden. Die Diagnose einer Blutarmut, welcher ein verminderter Hämoglobin-Gehalt im Blut oder eine zu geringe Erythrozytenanzahl und ein daraus resultierender verminderter Hämatokrit-Wert zugrunde liegt, wird besonders bei Krebspatienten häufig gestellt. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell. Bei Neoplasien des hämatologischen Systems oder metastasierenden Tumoren kann eine Infiltration des Knochenmarks ursächlich sein (van Belle und Cocquyt 2003). Aber auch bei anderen Malignomen wird durch die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, darunter besonders hervorzuheben Tumor Nekrose Faktor-alpha und Interleukin-6, aufgrund ihres hemmenden Einflusses auf die Hämoglobinproduktion und die Erythropoese die Ausbildung einer Anämie begünstigt (Dicato et al. 2010). Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit einer pathologisch verminderten Antwort des Knochenmarks auf das Hormon Erythropoetin, das die Bildung von roten Blutkörperchen aus Vorläuferzellen initiiert (Ludwig 1999; Bron et al. 2001). Neben diesen endogenen Faktoren kann auch eine Malnutrition, welche bei Tumoren des Kopf- und Halsbereiches häufig diagnostiziert wird, aufgrund eines Mangels an für die Blutbildung relevanten Nährstoffen zur Anämie führen. Darüber hinaus ist das Rauchen von Zigaretten, das bekanntlich als Hauptrisikofaktor für oropharyngeale Plattenepithelkarzinome gilt, eng mit der Entstehung einer Blutarmut verknüpft (Leifert 2008). Das im Tabakrauch enthaltene Kohlenstoffmonoxid (CO) führt zu einer Bildung von Carboxyhämoglobin (HbCO), welches eine stark verringerte Fähigkeit zum Sauerstofftransport aufweist (Brody und Coburn 1969). Um dies zu kompensieren, wird vermehrt Hämoglobin gebildet, sodass im Blut von Rauchern sogar durchschnittlich erhöhte Hb-Werte verglichen zu Nichtrauchern resultieren, was wiederum anfangs die Diagnose einer Anämie verschleiern kann (Smith und Landaw 1978). Das Vorhandensein einer Blutarmut scheint jedoch von großer klinischer Bedeutung zu sein. So kamen

zahlreiche Publikationen zu dem einheitlichen Ergebnis, dass sich diese deutlich verkürzend auf die Überlebensdauer von HNSCC-Patienten auswirkt (Kumar 2000; van Belle und Cocquyt 2003; Hoff 2012). Auch in unserer Untersuchung stellte sich die präoperative Anämie sowohl im univariaten als auch im abschließenden multivariaten Testverfahren als signifikanter Prognosefaktor für das Overall Survival heraus ( $p < 0,001$ ; Log-Rank-Test;  $p = 0,035$ ; Cox-Regression). Eine Anämie führt durch die verminderten Erythrozyten- und Hämoglobin-Werte zu einer geringeren Transportkapazität für Sauerstoff ( $O_2$ ), sodass nicht nur im allgemeinen Gewebe, sondern vor allem auch im Inneren von soliden Tumoren ein  $O_2$ -Mangel entsteht, welcher dort bereits ohne das Vorhandensein einer Anämie ein häufiges Phänomen darstellt, da die abnorm gesteigerte Proliferationsrate und das schnelle Wachstum eine Minderperfusion und damit eine Hypoxie im Tumorgewebe begünstigen (Dewhirst et al. 1996; Vaupel et al. 1989). Diese durch die Anämie noch verstärkte Tumorphypoxie ist wiederum die Ursache für eine herabgesetzte Antwort auf radio- und/oder chemotherapeutische Maßnahmen (Kumar 2000; van Belle und Cocquyt 2003; Hoff 2012). Für eine erfolgreiche Strahlenantwort mit Schädigung der DNA sowie resultierender Apoptose-Induktion der Tumorzellen ist die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen notwendig, welche jedoch bei hypoxischem Zustand des Gewebes stark eingeschränkt ist. Auch die zytotoxische Wirkung einer Chemotherapie wird hierdurch behindert und den verabreichten Zytostatika ist eine ausreichende Verteilung im minderperfundierten Gewebe erschwert. Zudem führt eine Sauerstoffmangelversorgung zur physiologischen Reaktion des sogenannten Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF-1 $\alpha$ ), welcher als Transkriptionsfaktor die Expression bestimmter Gene und damit die Synthese weiterer Faktoren aktiviert, um die hypoxischen Bedingungen zu kompensieren. In Folge dessen kommt es unter anderem zu einer starken Gefäßneubildung, induziert durch den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), welche jedoch daraufhin das autonome Tumorstadium durch eine bessere Vaskularisierung noch positiv beeinflusst. Somit wird - entgegen der beabsichtigten Wirkung des HIF-1 $\alpha$ , welche in einer Korrektur der Hypoxie bestand - das invasive und metastatische Potential des Tumors gesteigert, ein Ausfall der Apoptose-Einleitung bedingt und eine chaotische Angiogenese gefördert (Harrison und Blackwell 2004; Hubbi und Semenza 2015; Semenza 2012). Zuletzt soll ein Sauerstoffmangel auch die genomische Instabilität und somit die Entwicklung von neuen Mutationen in malignen Geweben begünstigen (Rockwell 1997; Stoler et al. 1992).

Noch nicht abschließend geklärt ist jedoch, inwiefern die geschilderten endogenen Auswirkungen der Tumorphypoxie auf die Strahlen- und Chemotherapiesensitivität auch die chirurgische Tumorkontrolle und somit das Überleben von operativ behandelten Patienten negativ beeinflussen. Selbst wenn nach erfolgter Resektion Reste des Karzinoms im Gewebe verbleiben sollten, erscheint es fragwürdig, ob eine Anämie im Rahmen der postoperativen adjuvanten Therapie einen ähnlich großen Einfluss auf diese mikroskopischen oder makroskopischen Tumorrreste hat, wie bei einer primären Radio- oder Chemotherapie auf einen kompletten soliden Tumor. Dennoch wird nicht nur in Publikationen mit lediglich radio- und/oder chemotherapeutisch behandelten Patienten,

sondern auch bei primär chirurgischer Herangehensweise von einer negativen Auswirkung anämischer Zustände berichtet, wie es auch in unserer Untersuchung der Fall war. In der Studie von Macdonald und Hurman (2004) erwies sich konkordant zu unseren Ergebnissen der vor der Operation ermittelte Hämoglobin-Wert als unabhängiger prognostischer Faktor für das Overall Survival von 95 HNSCC-Patienten, welche primär chirurgisch behandelt und anschließend bestrahlt wurden. Lutterbach und Guttenberger (2000) berichteten von einer deutlichen Signifikanz des präoperativen Hämoglobin-Levels für die lokoregionäre Tumorkontrolle (LRC) von 258 resezierten Glottistumoren. Die Analyse von Van de Pol et al. (2006) brachte nicht nur den präoperativen Wert, sondern auch den Hb-Wert zwischen Operation und Beginn der adjuvanten Therapie in Zusammenhang mit der LRC und dem Gesamtüberleben von 111 HNSCC-Patienten. In der Publikation von Dietl et al. (2007) erwies sich hingegen lediglich eine etwaige postoperative akute Anämie als negativer prognostischer Faktor für die HNSCC Patienten, welche primär chirurgisch und in Folge dessen radiotherapeutisch behandelt wurden. Reichel et al. (2003) konnten in ihrer multivariaten Analyse ebenfalls nur das postoperative Hämoglobin-Level als signifikant für die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben der operativ und adjuvant radio(chemo)therapeutisch behandelten Patienten verzeichnen, während in der univariaten Analyse zusätzlich noch die präoperativen Werte signifikant waren. Die Autoren gehen davon aus, dass einzelne nach erfolgter Resektion verbliebene mikroskopische Tumorzellreste wieder beginnen zu proliferieren und dass die Repopulation nach überstandener chirurgischer Intervention sogar beschleunigt abläuft, wie es auch die Radioonkologen Peters und Withers (1997) berichteten. Die hierfür benötigte Fähigkeit invasiv zu wachsen und in umliegendes Gewebe vorzudringen verdanken die Tumorzellen bestimmten proteolytischen Enzymen, allen voran der Urokinase (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator; uPA), welche eine wichtige Rolle in der Fibrinolyse spielt. Sie wird durch Bindung an einen spezifischen auf der Zelloberfläche exprimierten Rezeptor (uPAR) aktiviert, woraufhin sie Plasminogen zu Plasmin umwandelt und somit fähig ist, Bestandteile der extrazellulären Matrix zu spalten. Da eine Tumorphoxie in in-vitro-Studien zu einer erhöhten Expression des uPA-Rezeptors auf der Zelloberfläche führte, wird angenommen, dass hypoxische Zustände auch am lebenden Organismus ein invasives Vordringen von residualen Tumorzellen fördern könnten (Graham et al. 1999).

Obwohl die genauen Pathomechanismen des Einflusses einer Anämie auf operativ behandelte Karzinome noch weiterführend erforscht werden müssen, ist ihre negative Auswirkung auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und die Überlebenszeit bereits gut belegt und verleitet zur naheliegenden therapeutischen Konsequenz, die Blutarmut durch Transfusionen oder Stimulation der Erythropoese zu korrigieren. Dies ist jedoch sehr umstritten und hat laut Hoff (2012) keinerlei positiven Effekt. Eine umfassende Metaanalyse von Lambin et al. (2009), welche 1397 HNSCC-Patienten umfasst, deckte sogar einen verschlechternden Einfluss auf die Prognose unter der Anwendung von Erythropoetin (EPO) auf, sodass die Autoren dringend davon abraten. Dies ist

möglicherweise darauf zurückzuführen, dass dem Hormon EPO eine antiapoptotische sowie angiogenetische und proliferative Eigenschaft zugesprochen wird, was sich wiederum begünstigend auf das Tumorstadium auswirkt (Henke et al. 2003; Powles et al. 2004). Zudem könnten Karzinome, die sich an niedrige Sauerstoffsättigungswerte gewöhnt haben, mit beschleunigtem Wachstum auf eine plötzliche Steigerung der O<sub>2</sub>-Versorgung reagieren. Des Weiteren kann auch eine durch die allogene Transfusion ausgelöste immunologische Reaktion des Empfängerorganismus dem negativen Effekt der Korrektur der anämischen Zustände zugrunde liegen. Diese sogenannte transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM) wurde in klinischen Untersuchungen mit gesteigerten Rezidivraten sowie erhöhter Morbidität und Sterblichkeit von Krebspatienten in Zusammenhang gebracht (Hoff et al. 2011; Blajchman 2005). Darüber hinaus ist das Vorhandensein einer Anämie, wie bereits geschildert, mit gesteigertem Alkohol- und Tabakkonsum vergesellschaftet und damit auch mit einem häufigeren Vorkommen von Begleiterkrankungen assoziiert – Faktoren, welche sich allesamt ebenfalls negativ auf die Prognose auswirken und somit nicht einfach durch die Gabe von Transfusionen bewältigt werden können.

Obwohl also eine vorhandene Blutarmut offensichtlich nicht durch Transfusionen oder EPO-Verabreichung korrigiert werden sollte, muss der Anämie sowie auch dem Komorbiditätsindex im klinischen Alltag unserer Auffassung nach mehr Aufmerksamkeit zukommen, da es sich hierbei um bedeutsame Prognosefaktoren für das Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle von Kopf-Hals-Tumoren handelt, wie die Ergebnisse unserer Untersuchung in Konkordanz mit zahlreichen weiteren Publikationen nahelegen. Gerade im Rahmen der derzeit diskutierten Therapie-Deeskalation für HPV-positive Tumore sollten sie als Risikofaktoren mit einbezogen werden. Hierbei handelt es sich um die Überlegung, HPV-assoziierte OPSCC aufgrund ihrer mehrfach nachgewiesenen signifikant besseren Prognose weniger aggressiv zu therapieren, um Nebenwirkungen und toxische Schäden durch adjuvante Behandlungsmaßnahmen zu vermeiden und somit die Lebensqualität der Patienten zu steigern (Mirghani et al. 2015; Dietz et al. 2017). Es sollte unseres Erachtens nach bedacht werden, dass die Überlebensrate für diese Patienten zwar vergleichsweise höher ist, jedoch längst nicht bei 100% liegt, wie es im Sinne der kurativ ausgerichteten Therapie angestrebt wird. Die Anwendung einer adjuvanten Therapie hat sich zudem als begünstigender prognostischer Faktor herausgestellt, sodass nicht zu leichtfertig auf diese verzichtet werden sollte. Darüber hinaus konnte ermittelt werden, dass gleichzeitiger Tabakkonsum die eigentlich bessere Prognose HPV-assoziiierter Karzinome wiederum zum Negativen hin ausgleicht (Ang et al. 2010). Eine Verringerung der Therapieintensität sollte demnach nur nach angemessener Risikoabwägung und genauer Selektion der Patienten erfolgen. Ein Konsens über die Auswahl an Kriterien, welche hierfür einbezogen werden sollten, wurde bisher nicht gefunden, jedoch schlagen wir vor, neben etablierten Risikofaktoren wie Tabakabusus, Lymphknotenbefall, Resektionsstatus oder perineuraler Invasion, auch das Vorhandensein von Komorbiditäten und insbesondere einer Anämie zu berücksichtigen. Mirghani und Kollegen (2015) betonen zudem, dass

klinische Untersuchungen zur Therapie-Deeskalation nur auf Karzinome des Oropharynx beschränkt bleiben sollten, da dies als einzige Lokalisation des Kopf-Hals-Bereiches gilt, in der die onkogene Rolle des HPV eindeutig anerkannt ist. Die Autoren diskutieren zudem auch hinsichtlich der chirurgischen Therapie über eine weniger invasive Vorgehensweise und empfehlen die Anwendung transoraler roboterassistierter Chirurgie (TORS) und endoskopischer Laserchirurgie als Alternativen zur offenen Operation, welche eine geringere postoperative Morbidität der Patienten und besseren Erhalt der Schluck- und Atemfunktion zum Vorteil haben (Geltzeiler et al. 2017). Dennoch sollte der Trend zum minimalinvasiveren Vorgehen keinesfalls dazu verleiten, den empfohlenen Sicherheitsabstand zum Tumor zu unterschreiten, da es von höchster Priorität für eine erfolgreiche Resektion ist, das Karzinom komplett in sano zu entfernen. Diese Exzision im Gesunden muss durch intraoperative Schnellschnittdiagnostik gesichert und gegebenenfalls so lange wiederholt werden, bis freie Resektionsränder erzielt wurden. Neuere Methoden wie das Narrow Band Imaging (NBI) als Zusatz zur klassischen Endoskopie, welches ein schmales Spektrum blauen bzw. grünen Lichtes verwendet, um die Mukosaoberfläche genauer darzustellen, könnten zudem noch präzisere Resektionen ermöglichen (Davaris et al. 2017; Vu und Farah 2016; Tirelli et al. 2015; Carta et al. 2016). Sollten die im Gefrierschnitt als tumorfrei diagnostizierten Schnitte sich postoperativ wider Erwarten als „Close Margins“- oder R1- bzw. R2-Resektion herausstellen, erscheint eine Nachresektion trotz erneuter anästhesiologischer Risiken und gesteigerter Operations-Morbidität für die Prognose des Patienten sinnvoll. Der Status tumorfreier Resektionsränder hat in unserer univariaten sowie in der abschließenden multivariaten Analyse einen hochsignifikanten positiven Einfluss sowohl auf das Disease-free Survival ( $p=0,005$ ; Cox-Regression) als auch auf das Overall Survival ( $p=0,022$ ; Cox-Regression) ergeben. Auch in der Literatur zeichnet sich eine starke Korrelation des R-Status zur lokoregionären Tumorkontrolle und zur Überlebensdauer ab (Gallo et al. 2004; Mirimanoff et al. 1985; Karatzanis et al. 2010; Tan et al. 2008). Dem zugrunde liegen könnte die bereits beschriebene beschleunigte Proliferation und Repopulation von residualen Tumorzellen nach überstandener chirurgischer Intervention (Peters und Withers 1997).

Abschließend bleibt zu betonen, dass jede Verringerung der Therapieintensität, um eine etwaige Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen, immer unter genauester individueller Nutzen-Risiko-Abwägung stattzufinden hat, um die Überlebensprognose des Patienten nicht zu gefährden. Eine Befragung von an oropharyngealen Karzinomen erkrankten Patienten über deren persönliche Meinung bezüglich einer möglichen Therapiedeeskalation ergab, dass der Großteil der Erkrankten selbst eine verhältnismäßig geringe Reduktion der Überlebenszeit von bis zu 5% in Folge einer weniger intensiven Therapie nicht hinnehmen würde und lieber aggressiver behandelt werden möchte, selbst wenn dies mit schwereren Therapie-assoziierten Nebenwirkungen und Toxizitäten einhergeht (Brotherston et al. 2013).

## VI. Zusammenfassung

---

Die auf dem Boden einer Infektion mit dem Humanen Papillomavirus entstandenen oropharyngealen Plattenepithelkarzinome haben sich durch zahlreiche Abweichungen von den „klassischen“ Noxen-assoziierten Karzinomen als separate Tumorentität herausgestellt. Als bedeutsamster Unterschied wurde in zahlreichen Publikationen die bessere Prognose der HPV-assoziierten Tumore genannt. Die Ursachen hierfür zu ermitteln sowie weitere Einflussfaktoren auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und die Überlebensdauer der Patienten zu eruieren war Ziel der vorliegenden Arbeit. Daher wurden die Biopsien von 149 Patienten, die innerhalb des Erhebungszeitraumes von Dezember 2009 bis August 2015 an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der LMU primär chirurgisch und zum Teil anschließend radio(chemo)therapeutisch behandelt wurden, einer p16-Immunhistochemie unterzogen, da sich der Nachweis einer Überexpression des zelleigenen Tumorsuppressorproteins p16 als aussagekräftiger Surrogatmarker für eine HPV-Positivität erwiesen hat. Es ergab sich ein Kollektiv bestehend aus 92 (61,7%) p16-negativen sowie 57 (38,3%) p16-positiven Karzinomen. Die Tumore waren zu 69,8% im Bereich der Tonsillen, zu 29,6% am Zungengrund und zu 0,7% an der Uvula lokalisiert. Die Daten wurden retrospektiv erfasst und anschließend auf Zusammenhänge hin analysiert, indem der p16-Status mit verschiedenen histopathologischen und klinischen Variablen sowie dem Krankheitsverlauf korreliert wurde. Dabei zeigte sich, dass die p16-positive Karzinome zu einer häufigeren nodalen Metastasierung und somit fortgeschritteneren N-Stadien neigten, schlechter differenziert waren und öfter einen basaloiden Subtyp aufwiesen. Zudem hatten p16-positive Patienten durchschnittlich mehr Sexual- und Oralverkehrspartner, die Prävalenz sexuell übertragbarer Krankheiten war erhöht und es handelte sich häufiger um Männer als in der Vergleichsgruppe. Die p16-negativen Patienten dagegen wiesen niedrigere BMI-Werte auf und es wurde bei ihnen häufiger die Diagnose einer Anämie gestellt. Darüber hinaus handelte es sich meist um Tabak- und Alkoholkonsumenten, welche außerdem durchschnittlich mehr „Pack Years“ in ihrer Tabakanamnese aufwiesen sowie eine höhere tägliche Dosis an Alkohol („Units Per Day“) zu sich nahmen als die p16-positiven Patienten. Nicht zuletzt war auch der ACE-27-Komorbiditätsindex der p16-negativen Gruppe signifikant erhöht, was bedeutet, dass diese mehr sowie schwerere Begleiterkrankungen aufwiesen. Was die Therapiemodalitäten anging, so konnten in der p16-positiven Kohorte signifikant mehr chemotherapeutische Behandlungen verzeichnet werden. Die häufigere Anwendung einer Strahlentherapie in dieser Gruppe zeigte lediglich eine Tendenz zur Signifikanz. Innerhalb eines mittleren Nachbeobachtungszeitraumes von durchschnittlich 26 Monaten entwickelten 44 Patienten (29,5%) ein Rezidiv oder einen Zweitumor und 42 (28,4%) verstarben, davon erlitten 16 einen tumorunabhängigen Tod, die restlichen 24 Patienten starben aufgrund eines Krebsrezidivs. Mittels Log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Disease-free

Survival (DFS) und das Overall Survival (OS) ermittelt. Hierbei stellten sich im univariaten Testverfahren ASA-Klassifikation, präoperative Anämie, perineurale Infiltration, R-Status und adjuvante Radiotherapie als signifikante Faktoren für das DFS heraus. In der abschließenden multivariaten Analyse zeigten nur noch der Status der Resektionsränder, eine etwaige perineurale Infiltration und die Durchführung einer Strahlentherapie einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Hinsichtlich der gesamten Überlebensdauer der Patienten haben sich in der univariaten Testmethode die präoperative Anämie, das Patientenalter, die ASA- sowie ACE-27-Klassifikation, die perineurale Invasion, der Zustand der Resektionsränder, der p16-Status und die adjuvante Radiatio als Prognosefaktoren erwiesen. Nach der abschließenden multivariaten Überlebensanalyse verblieben Anämie, perineurale Infiltration, R-Status und adjuvante Radiotherapie signifikant für das OS. Die vorliegende Untersuchung demonstriert damit, dass im klinischen Alltag nicht nur dem HPV-Status Beachtung als wichtiger Prognosefaktor zukommen sollte, sondern auch weiteren Faktoren, allen voran dem präoperativen Vorhandensein eines anämischen Blutbildes. Dieses sollte bei der Erwägung einer Therapie-Deeskalation HPV-positiver Patienten Berücksichtigung finden. Ferner muss bedacht werden, dass möglicherweise nicht nur die andersartige Tumorentität des HPV-positiven OPSCC zur besseren Prognose führt, sondern auch begleitende Umstände daran beteiligt sein könnten. Ausschlaggebend sind diesbezüglich wohl auch der in unserer Studie ermittelte gesündere Lebensstil und der bessere Allgemeinzustand der HPV-positiven Patienten sowie eine häufig aggressivere Therapie, zum einen aufgrund von fortgeschritteneren N-Stadien, zum anderen durch die bei besserem Gesundheitszustand bestehende Möglichkeit zu intensiverem adjuvanten Vorgehen.

## Literaturverzeichnis

---

1. Abarca-Gómez, L.; Abdeen, Z. A.; Abu-Rmeileh, N. M.; Acosta-Cazares, B.; Acuin, C.; Adams, R. J. et al. (2017): Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016. A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. In: *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
2. Alsaab, H. O.; Sau, S.; Alzhvani, R.; Tatiparti, K.; Bhise, K.; Kashaw, S. K.; Iyer, A. K. (2017): PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. In: *Frontiers in pharmacology* 8, S. 561. DOI: 10.3389/fphar.2017.00561.
3. Alshadwi, A.; Nadershah, M.; Carlson, E. R.; Young, L. S.; Burke, P. A.; Daley, B. J. (2013): Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 71 (11), S. 1853–1860. DOI: 10.1016/j.joms.2013.04.028.
4. Amin, M. B.; Greene, F. L.; Edge, S. B. (Hg.) (2017): AJCC cancer staging manual. American Joint Committee on Cancer. 8th edition. Cham: Springer International Publishing. Online verfügbar unter <http://www.springer.com/>.
5. Ang, K. K.; Harris, J.; Wheeler, R.; Weber, R.; Rosenthal, D. I.; Nguyen-Tan, P. F. et al. (2010): Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. In: *The New England journal of medicine* 363 (1), S. 24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
6. Araldi, R. P.; Assaf, S. M. R.; Carvalho, R. F. de; Carvalho, M. A. C. R. de; Souza, J. M. de; Magnelli, R. F. et al. (2017): Papillomaviruses: a systematic review. In: *Genetics and molecular biology*, S. 0. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0128.
7. Arenz, A.; Ziemann, F.; Mayer, C.; Wittig, A.; Dreffke, K.; Preising, S. et al. (2014): Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines due to cell cycle dysregulation and induction of apoptosis. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]* 190 (9), S. 839–846. DOI: 10.1007/s00066-014-0605-5.
8. Bar-Ad, V.; Wang, Z. X.; Leiby, B.; Tuluc, M. (2013): Combination of p16 levels and pre-radiotherapy factors predicts outcome in patients treated for oropharyngeal carcinoma. In: *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology* 18 (4), S. 982–988.
9. Baumeister, P.; Harreus, U. (2014): Wandel in der Pathogenese. HPV-Infektion: Neuer Risikofaktor für Mund-Rachen-Karzinome. In: *MMW Fortschritte der Medizin* 156 (3), S. 45–47.
10. Baumeister, P.; Rauch, J.; Jacobi, C. (2017): Impact of comorbidity and anemia in patients with oropharyngeal cancer primarily treated with surgery in the human papillomavirus era. In: *Head and Neck*. 2017 Jan; 39(1):7-16. DOI: 10.1002/hed.24528.
11. Baumeister, P.; Reiter, M.; Welz, C.; Becker, S.; Betz, C.; Harreus, U. (2014): Surgically treated oropharyngeal cancer: risk factors and tumor characteristics. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 140 (6), S. 1011–1019. DOI: 10.1007/s00432-014-1631-5.
12. Begum, S.; Cao, D.; Gillison, M.; Zahurak, M.; Westra, W. H. (2005): Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 11 (16), S. 5694–5699. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0587.
13. Benitez Cruz, S.; Gomez Candela, C.; Ruiz Martin, M.; Cos Blanco, A. I. (2005): Ulcera corneal bilateral como consecuencia de malnutricion calorico- proteica y deficit de vitamina A en un

- paciente con alcoholismo cronico, pancreatitis cronica y colecistostomia. In: *Nutricion hospitalaria* 20 (4), S. 308–310.
14. Bernier, J.; Domenge, C.; Ozsahin, M.; Matuszewska, K.; Lefèbvre, J.-L.; Greiner, R. H. et al. (2004): Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. In: *The New England journal of medicine* 350 (19), S. 1945–1952. DOI: 10.1056/NEJMoa032641.
  15. Betz, C. S.; Otto, S. (2014): Tumorresektion. In: "Manual Kopf-Hals-Malignome". Mast, G., Tumorzentrum München (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München, 5. Auflage 2014.
  16. Blajchman, M. A. (2005): Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? In: *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 10 Suppl 1, S. 208–214. DOI: 10.1080/10245330512331390447.
  17. Blanchard, P.; Baujat, B.; Holostenco, V.; Bourredjem, A.; Baey, C.; Bourhis, J.; Pignon, J.-P. (2011): Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 100 (1), S. 33–40. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.036.
  18. Blomquist, E. (2010): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics - Head and Neck Tumours. In: Matti Anniko, Manuel Bernal-Sprekelsen, Viktor Bonkowsky, Patrick J. Bradley und Salvatore Iurato (Hg.): Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 671–685. Online verfügbar unter <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/BB9.pdf>, zuletzt geprüft am 03.03.2017.
  19. Blot, W. J.; McLaughlin, J. K.; Winn, D. M.; Austin, D. F.; Greenberg, R. S.; Preston-Martin, S. et al. (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. In: *Cancer research* 48 (11), S. 3282–3287.
  20. Boje, C. R. (2014): Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 110 (1), S. 81–90. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.07.005.
  21. Bonner, J. A.; Harari, P. M.; Giral, J.; Azarnia, N.; Shin, D. M.; Cohen, R. B. et al. (2006): Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: *The New England journal of medicine* 354 (6), S. 567–578. DOI: 10.1056/NEJMoa053422.
  22. Bonner, J. A.; Harari, P. M.; Giral, J.; Cohen, R. B.; Jones, C. U.; Sur, R. K. et al. (2010): Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. In: *The Lancet. Oncology* 11 (1), S. 21–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
  23. Boscolo-Rizzo, P.; Del Mistro, A.; Bussu, F.; Lupato, V.; Baboci, L.; Almadori, G. et al. (2013): New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. In: *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 33 (2), S. 77–87.
  24. Boshart, M.; Gissmann, L.; Ikenberg, H.; Kleinheinz, A.; Scheurlen, W.; Zur Hausen, H. (1984): A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. In: *The EMBO journal* 3 (5), S. 1151–1157.
  25. Boxberg, M.; Jesinghaus, M.; Dorfner, C.; Mogler, C.; Drecoll, E.; Warth, A. et al. (2017): Tumor budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: Proposal for an adjusted grading system. In: *Histopathology*. DOI: 10.1111/his.13173.

26. Brennan, J. A.; Boyle, J. O.; Koch, W. M.; Goodman, S. N.; Hruban, R. H.; Eby, Y. J. et al. (1995): Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: *The New England journal of medicine* 332 (11), S. 712–717. DOI: 10.1056/NEJM199503163321104.
27. Brody, J. S.; Coburn, R. F. (1969): Carbon monoxide-induced arterial hypoxemia. In: *Science (New York, N.Y.)* 164 (3885), S. 1297–1298.
28. Bron, D.; Meuleman, N.; Mascaux, C. (2001): Biological basis of anemia. In: *Seminars in oncology* 28 (2 Suppl 8), S. 1–6.
29. Brotherston, D. C.; Poon, I.; Le, T.; Leung, M.; Kiss, A.; Ringash, J. et al. (2013): Patient preferences for oropharyngeal cancer treatment de-escalation. In: *Head & neck* 35 (2), S. 151–159. DOI: 10.1002/hed.22930.
30. Brugere, J.; Guenel, P.; Leclerc, A.; Rodriguez, J. (1986): Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. In: *Cancer* 57 (2), S. 391–395.
31. Caro, J. J.; Salas, M.; Ward, A.; Goss, G. (2001): Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. In: *Cancer* 91 (12), S. 2214–2221.
32. Carta, F.; Sionis, S.; Cocco, D.; Gerosa, C.; Ferreli, C.; Puxeddu, R. (2016): Enhanced contact endoscopy for the assessment of the neoangiogenetic changes in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 273 (7), S. 1895–1903. DOI: 10.1007/s00405-015-3698-2.
33. Castellsague, X.; Quintana, M. J.; Martinez, M. C.; Nieto, A.; Sanchez, M. J.; Juan, A. et al. (2004): The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. In: *International journal of cancer* 108 (5), S. 741–749. DOI: 10.1002/ijc.11627.
34. Chaturvedi, A. K. (2012): Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. In: *Head and neck pathology* 6 Suppl 1, S16-24. DOI: 10.1007/s12105-012-0377-0.
35. Chaturvedi, A. K.; Engels, E. A.; Anderson, W. F.; Gillison, M. L. (2008): Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (4), S. 612–619. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1713.
36. Chi, A. C.; Day, T. A.; Neville, B. W. (2015): Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 65 (5), S. 401–421. DOI: 10.3322/caac.21293.
37. Chung, C. H.; Guthrie, V. B.; Masica, D. L.; Tokheim, C.; Kang, H.; Richmon, J. et al. (2015): Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (6), S. 1216–1223. DOI: 10.1093/annonc/mdv109.
38. Cooper, J. S.; Pajak, T. F.; Forastiere, A. A.; Jacobs, J.; Campbell, B. H.; Saxman, S. B. et al. (2004): Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: *The New England journal of medicine* 350 (19), S. 1937–1944. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
39. Cooper, T.; Biron, V.; Adam, B.; Klimowicz, A. C.; Puttagunta, L.; Seikaly, H. (2013): Prognostic utility of basaloid differentiation in oropharyngeal cancer. In: *Journal of otolaryngology - head &*

- neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 42, S. 57. DOI: 10.1186/1916-0216-42-57.
40. Copper, M. P.; Jovanovic, A.; Nauta, J. J.; Braakhuis, B. J.; Vries, N. de; van der Waal, I.; Snow, G. B. (1995): Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 121 (2), S. 157–160.
  41. Cornelius, C. P.; Ehrenfeld, M.; Mast, G. (2014a): Rekonstruktive Verfahren. In: "Manual Kopf-Hals-Malignome". Mast, G., Tumorzentrum München (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München, 5. Auflage 2014.
  42. Cornelius, C. P.; Probst, F.; Mast, G. (2014b): Neck Dissection. In: "Manual Kopf-Hals-Malignome". Mast, G., Tumorzentrum München (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München, 5. Auflage 2014.
  43. Corvo, R. (2007): Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 85 (1), S. 156–170. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.04.002.
  44. Cunningham, L. L., JR; Pagano, G. M.; Li, M.; Tandon, R.; Holm, S. W.; White, D. K.; Lele, S. M. (2006): Overexpression of p16INK4 is a reliable marker of human papillomavirus-induced oral high-grade squamous dysplasia. In: *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 102 (1), S. 77–81. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.11.028.
  45. Dahlstrom, K. R.; Bell, D.; Hanby, D.; Li, G.; Wang, L.-E.; Wei, Q. et al. (2015): Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status, and sexual behavior. In: *Oral oncology* 51 (9), S. 832–838. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.005.
  46. Datema, F. R.; Ferrier, M. B.; van der Schroeff, M. P.; Baatenburg de Jong, R. J. (2010): Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. In: *Head & neck* 32 (6), S. 728–736. DOI: 10.1002/hed.21245.
  47. Davaris, N.; Voigt-Zimmermann, S.; Roessner, A.; Arens, C. (2017): "Narrow band imaging" zur Beurteilung laryngealer Schleimhautlasionen. In: *HNO*. DOI: 10.1007/s00106-017-0336-x.
  48. Dayyani, F.; Etzel, C. J.; Liu, M.; Ho, C.-H.; Lippman, S. M.; Tsao, A. S. (2010): Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). In: *Head & neck oncology* 2, S. 15. DOI: 10.1186/1758-3284-2-15.
  49. DeWeese, T. L.; Walsh, J. C.; Dillehay, L. E.; Kessiss, T. D.; Hedrick, L.; Cho, K. R.; Nelson, W. G. (1997): Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins alter cell cycle progression but not radiosensitivity of carcinoma cells treated with low-dose-rate radiation. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 37 (1), S. 145–154.
  50. Dewhirst, M. W.; Kimura, H.; Rehmus, S. W.; Braun, R. D.; Papahadjopoulos, D.; Hong, K.; Secomb, T. W. (1996): Microvascular studies on the origins of perfusion-limited hypoxia. In: *The British journal of cancer. Supplement* 27, S247-51.
  51. Dicato, M.; Plawny, L.; Diederich, M. (2010): Anemia in cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 21 Suppl 7, vii167-72. DOI: 10.1093/annonc/mdq284.
  52. Dietl, B.; Marienhagen, J.; Schafer, C.; Kolbl, O. (2007): The prognostic value of anaemia at different treatment times in patients with locally advanced head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. In: *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 19 (4), S. 228–233. DOI: 10.1016/j.clon.2007.02.009.

53. Dietz, A.; Wichmann, G.; Wiegand, S. (2017): Should We De-escalate the Treatment for HPV-Positive Tumors? In: *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* 206, S. 173–181. DOI: 10.1007/978-3-319-43580-0\_13.
54. D'Souza, G.; Cullen, K.; Bowie, J.; Thorpe, R.; Fakhry, C. (2014): Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. In: *PLoS one* 9 (1), e86023. DOI: 10.1371/journal.pone.0086023.
55. D'Souza, G.; Westra, W. H.; Wang, S. J.; van Zante, A.; Wentz, A.; Kluz, N. et al. (2016): Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method. In: *JAMA oncology*. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3067.
56. El-Husseiny, G.; Kandil, A.; Jamshed, A.; Khafaga, Y.; Saleem, M.; Allam, A. et al. (2000): Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 38 (3), S. 193–199. DOI: 10.1054/bjom.1999.0235.
57. El-Mofty, S. K.; Patil, S. (2006): Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal nonkeratinizing squamous cell carcinoma: characterization of a distinct phenotype. In: *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101 (3), S. 339–345. DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.08.001.
58. Elwood, J. M.; Pearson, J. C.; Skippen, D. H.; Jackson, S. M. (1984): Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. In: *International journal of cancer* 34 (5), S. 603–612.
59. Erisen, L.; Basut, O.; Tezel, I.; Onart, S.; Arat, M.; Hizalan, I.; Coskun, H. (1996): Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. In: *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 15 (2-4), S. 225–229.
60. Fakhry, C.; Westra, W. H.; Li, S.; Cmelak, A.; Ridge, J. A.; Pinto, H. et al. (2008): Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (4), S. 261–269. DOI: 10.1093/jnci/djn011.
61. Fallai, C.; Perrone, F.; Licitra, L.; Pilotti, S.; Locati, L.; Bossi, P. et al. (2009): Oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy or radiochemotherapy: prognostic role of TP53 and HPV status. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 75 (4), S. 1053–1059. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.088.
62. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M. et al. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. In: *International journal of cancer* 136 (5), E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
63. Figueroa Ruiz, E.; Carretero Pelaez, M. A.; Cerero Lapiedra, R.; Esparza Gomez, G.; Moreno Lopez, L. A. (2004): Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. In: *Medicina oral : organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal* 9 (1), S. 14–23.
64. Fischer, C. A.; Kampmann, M.; Zlobec, I.; Green, E.; Tornillo, L.; Lugli, A. et al. (2010a): p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 21 (10), S. 1961–1966. DOI: 10.1093/annonc/mdq210.

65. Fischer, C. A.; Zlobec, I.; Green, E.; Probst, S.; Storck, C.; Lugli, A. et al. (2010b): Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? In: *International journal of cancer* 126 (5), S. 1256–1262. DOI: 10.1002/ijc.24842.
66. Frampton, J. E. (2010): Cetuximab: a review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Drugs* 70 (15), S. 1987–2010. DOI: 10.2165/11205010-000000000-00000.
67. Franceschi, S.; Talamini, R.; Barra, S.; Baron, A. E.; Negri, E.; Bidoli, E. et al. (1990): Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. In: *Cancer research* 50 (20), S. 6502–6507.
68. Fregonesi, P. A. G.; Teresa, D. B.; Duarte, R. A.; Neto, C. B.; Oliveira, M. R. B. de; Soares, C. P. (2003): p16(INK4A) immunohistochemical overexpression in premalignant and malignant oral lesions infected with human papillomavirus. In: *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 51 (10), S. 1291–1297. DOI: 10.1177/002215540305101006.
69. Gallo, A.; Manciocco, V.; Tropiano, M. L.; Simonelli, M.; Marvaso, V.; D'Arcangelo, E.; Vincentiis, M. de (2004): Prognostic value of resection margins in supracricoid laryngectomy. In: *The Laryngoscope* 114 (4), S. 616–621. DOI: 10.1097/00005537-200404000-00005.
70. Garden, A. S.; Morrison, W. H.; Clayman, G. L.; Ang, K. K.; Peters, L. J. (1996): Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx: outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. In: *Head & neck* 18 (4), S. 317–322. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0347(199607/08)18:4<317::AID-HED2>3.0.CO;2-0.
71. Gebbia, V.; Giuliani, F.; Valori, V. M.; Agueli, R.; Colucci, G.; Maiello, E. (2007): Cetuximab in squamous cell head and neck carcinomas. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 18 Suppl 6, vi5-7. DOI: 10.1093/annonc/mdm215.
72. Geltzeiler, M.; Doerfler, S.; Turner, M.; Albergotti, W. G.; Kubik, M.; Kim, S. et al. (2017): Transoral robotic surgery for management of cervical unknown primary squamous cell carcinoma: Updates on efficacy, surgical technique and margin status. In: *Oral oncology* 66, S. 9–13. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.033.
73. Gillison, M. L.; Koch, W. M.; Capone, R. B.; Spafford, M.; Westra, W. H.; Wu, L. et al. (2000): Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. In: *Journal of the National Cancer Institute* 92 (9), S. 709–720.
74. Gillison, M. L.; Koch, W. M.; Shah, K. V. (1999): Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? In: *Current opinion in oncology* 11 (3), S. 191–199.
75. Gillison, M. L.; Lowy, D. R. (2004): A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. In: *Lancet (London, England)* 363 (9420), S. 1488–1489. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16194-1.
76. Gillison, M. L. (2004): Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. In: *Seminars in oncology* 31 (6), S. 744–754.
77. Gillison, M. L.; D'Souza, G.; Westra, W.; Sugar, E.; Xiao, W.; Begum, S.; Viscidi, R. (2008): Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. In: *Journal of the National Cancer Institute* 100 (6), S. 407–420. DOI: 10.1093/jnci/djn025.
78. Goon, P. K. C.; Stanley, M. A.; Ebmeyer, J.; Steinstrasser, L.; Upile, T.; Jerjes, W. et al. (2009): HPV & head and neck cancer: a descriptive update. In: *Head & neck oncology* 1, S. 36. DOI: 10.1186/1758-3284-1-36.

79. Graham, C. H.; Forsdike, J.; Fitzgerald, C. J.; Macdonald-Goodfellow, S. (1999): Hypoxia-mediated stimulation of carcinoma cell invasiveness via upregulation of urokinase receptor expression. In: *International journal of cancer* 80 (4), S. 617–623.
80. Gupta, A. K.; Lee, J. H.; Wilke, W. W.; Quon, H.; Smith, G.; Maity, A. et al. (2009): Radiation response in two HPV-infected head-and-neck cancer cell lines in comparison to a non-HPV-infected cell line and relationship to signaling through AKT. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 74 (3), S. 928–933. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.004.
81. Hafkamp, H. C.; Manni, J. J.; Haesevoets, A.; Voogd, A. C.; Schepers, M.; Bot, F. J. et al. (2008): Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. In: *International journal of cancer* 122 (12), S. 2656–2664. DOI: 10.1002/ijc.23458.
82. Hafkamp, H. C.; Speel, E. J. M.; Haesevoets, A.; Bot, F. J.; Dinjens, W. N. M.; Ramaekers, F. C. S. et al. (2003): A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. In: *International journal of cancer* 107 (3), S. 394–400. DOI: 10.1002/ijc.11389.
83. Harrison, L.; Blackwell, K. (2004): Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? In: *The oncologist* 9 Suppl 5, S. 31–40. DOI: 10.1634/theoncologist.9-90005-31.
84. Henke, M.; Laszig, R.; Rube, C.; Schafer, U.; Haase, K.-D.; Schilcher, B. et al. (2003): Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 362 (9392), S. 1255–1260. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14567-9.
85. Hitt, R.; Lopez-Pousa, A.; Martinez-Trufero, J.; Escrig, V.; Carles, J.; Rizo, A. et al. (2005): Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (34), S. 8636–8645. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.1990.
86. Hoff, C. M. (2012): Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 51 (4), S. 419–432. DOI: 10.3109/0284186X.2011.653438.
87. Hoff, C. M.; Lassen, P.; Eriksen, J. G.; Hansen, H. S.; Specht, L.; Overgaard, M. et al. (2011): Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? - results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 50 (7), S. 1006–1014. DOI: 10.3109/0284186X.2011.592650.
88. Hoffmann, M.; Ihloff, A. S.; Gorogh, T.; Weise, J. B.; Fazel, A.; Krams, M. et al. (2010): p16(INK4a) overexpression predicts translational active human papillomavirus infection in tonsillar cancer. In: *International journal of cancer* 127 (7), S. 1595–1602. DOI: 10.1002/ijc.25174.
89. Hubbi, M. E.; Semenza, G. L. (2015): Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. In: *American journal of physiology. Cell physiology* 309 (12), C775-82. DOI: 10.1152/ajpcell.00279.2015.
90. Hunter, K. D.; Parkinson, E. K.; Harrison, P. R. (2005): Profiling early head and neck cancer. In: *Nature reviews. Cancer* 5 (2), S. 127–135. DOI: 10.1038/nrc1549.

91. Hwang, E. S.; Nottoli, T.; Dimaio, D. (1995): The HPV16 E5 protein: expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. In: *Virology* 211 (1), S. 227–233. DOI: 10.1006/viro.1995.1395.
92. Ihloff, A. S.; Knecht, R.; Tribius, S. (2010): HPV-Infektion bei Kopf- und Hals-Malignomen. Highlights vom ASCO-Kongress 2010. In: *HNO* 58 (12), S. 1163–1167. DOI: 10.1007/s00106-010-2200-0.
93. Ihrler, S.; Mollenhauer, M.; Weiler, C. (2014): Tumorentitäten und pathohistologische Grundlagen. In: "Manual Kopf-Hals-Malignome". Mast, G., Tumorzentrum München (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München, 5. Auflage 2014.
94. Jacobi, C.; Ayx, I.; Fritsche, K.; Piontek, G.; Hoffmann, D.; Weirich, G.; Knopf, A. (2015): Potential impact of human papilloma virus on survival of basaloid squamous carcinoma of the head and neck. In: *Oncotarget* 6 (5), S. 3462–3470. DOI: 10.18632/oncotarget.3062.
95. Jalal Kiani, S.; Shatizadeh Malekshahi, S.; Yousefi Ghalejoogh, Z.; Ghavvami, N.; Shafiei Jandaghi, N. Z.; Shahsiah, R. et al. (2015): Detection and Typing of Human Papilloma Viruses by Nested Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay in Cervical Cancer. In: *Jundishapur journal of microbiology* 8 (12), e26441. DOI: 10.5812/jjm.26441.
96. Jefferies, S.; Eeles, R.; Goldgar, D.; A'Hern, R.; Henk, J. M.; Gore, M. (1999): The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. In: *British journal of cancer* 79 (5-6), S. 865–867. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690138.
97. Jerjes, W.; Upile, T.; Radhi, H.; Petrie, A.; Abiola, J.; Adams, A. et al. (2012): The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: short communication. In: *Head & neck oncology* 4, S. 6. DOI: 10.1186/1758-3284-4-6.
98. Kalof, A. N.; Cooper, K. (2006): p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. In: *Advances in anatomic pathology* 13 (4), S. 190–194.
99. Karatzanis, A. D.; Waldfahrer, F.; Psychogios, G.; Hornung, J.; Zenk, J.; Velegrakis, G. A.; Iro, H. (2010): Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottic carcinomas. In: *Journal of surgical oncology* 101 (2), S. 131–136. DOI: 10.1002/jso.21449.
100. Kim, S.-H.; Koo, B.-S.; Kang, S.; Park, K.; Kim, H.; Lee, K. R. et al. (2007): HPV integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation. In: *International journal of cancer* 120 (7), S. 1418–1425. DOI: 10.1002/ijc.22464.
101. Kimple, R. J.; Smith, M. A.; Blitzer, G. C.; Torres, A. D.; Martin, J. A.; Yang, R. Z. et al. (2013): Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. In: *Cancer research* 73 (15), S. 4791–4800. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0587.
102. Klussmann, J. P.; Dinh, S.; Guntinas-Lichius, O.; Wittekindt, C.; Weissenborn, S.; Wieland, U. et al. (2004): HPV-assozierte Tonsillenkarzinome. Ein Update. In: *HNO* 52 (3), S. 208–218. DOI: 10.1007/s00106-004-1069-1.
103. Klussmann, J. P.; Preuss, S. F.; Speel, E. J. (2009): Humane Papillomviren und Oropharynxkarzinome. Molekulare Interaktion und klinische Auswirkung. In: *HNO* 57 (2), S. 113–122. DOI: 10.1007/s00106-008-1867-y.
104. Klussmann, J. P.; Weissenborn, S. J.; Wieland, U.; Dries, V.; Kolligs, J.; Jungehülsing, M. et al. (2001): Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. In: *Cancer* 92 (11), S. 2875–2884.

105. Klussmann, J. P.; Gultekin, E.; Weissenborn, S. J.; Wieland, U.; Dries, V.; Dienes, H. P. et al. (2003a): Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. In: *The American journal of pathology* 162 (3), S. 747–753. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63871-0.
106. Klussmann, J. P.; Weissenborn, S. J.; Wieland, U.; Dries, V.; Eckel, H. E.; Pfister, H. J.; Fuchs, P. G. (2003b): Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? In: *Medical microbiology and immunology* 192 (3), S. 129–132. DOI: 10.1007/s00430-002-0126-1.
107. Koch, W. M.; Patel, H.; Brennan, J.; Boyle, J. O.; Sidransky, D. (1995): Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 121 (3), S. 262–265.
108. Kong, C. S.; Balzer, B. L.; Troxell, M. L.; Patterson, B. K.; Longacre, T. A. (2007): p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. In: *The American journal of surgical pathology* 31 (1), S. 33–43. DOI: 10.1097/01.pas.0000213347.65014.ee.
109. Kreimer, A. R.; Clifford, G. M.; Boyle, P.; Franceschi, S. (2005): Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (2), S. 467–475. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551.
110. Krupar, R.; Hartl, M.; Wirsching, K.; Dietmaier, W.; Strutz, J.; Hofstaedter, F. (2014): Comparison of HPV prevalence in HNSCC patients with regard to regional and socioeconomic factors. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 271 (6), S. 1737–1745. DOI: 10.1007/s00405-013-2693-8.
111. Kumar, P. (2000): Impact of anemia in patients with head and neck cancer. In: *The oncologist* 5 Suppl 2, S. 13–18.
112. Laco, J.; Nekvindova, J.; Novakova, V.; Celakovsky, P.; Dolezalova, H.; Tucek, L. et al. (2012): Biologic importance and prognostic significance of selected clinicopathological parameters in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, with emphasis on smoking, protein p16(INK4a) expression, and HPV status. In: *Neoplasma* 59 (4), S. 398–408. DOI: 10.4149/neo\_2012\_052.
113. Laco, J.; Vosmikova, H.; Novakova, V.; Celakovsky, P.; Dolezalova, H.; Tucek, L. et al. (2011): The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 458 (2), S. 179–187. DOI: 10.1007/s00428-010-1037-y.
114. Lambin, P.; Ramaekers, B. L. T.; van Mastrigt, G. A. P. G.; van den Ende, P.; Jong, J. de; Ruyscher, D. K. M. de; Pijls-Johannesma, M. (2009): Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD006158. DOI: 10.1002/14651858.CD006158.pub2.
115. Lamont, E. B.; Vokes, E. E. (2001): Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. In: *The Lancet. Oncology* 2 (5), S. 261–269. DOI: 10.1016/S1470-2045(00)00320-X.

116. Langohr, H. D.; Wietholter, H.; Peiffer, J. (1983): Muscle wasting in chronic alcoholics: comparative histochemical and biochemical studies. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 46 (3), S. 248–254.
117. Lassen, P. (2010): The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 95 (3), S. 371–380. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.04.022.
118. Leifert, J. A. (2008): Anaemia and cigarette smoking. In: *International journal of laboratory hematology* 30 (3), S. 177–184. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2008.01067.x.
119. Lewis, J. S., JR (2012): p16 Immunohistochemistry as a standalone test for risk stratification in oropharyngeal squamous cell carcinoma. In: *Head and neck pathology* 6 Suppl 1, S75-82. DOI: 10.1007/s12105-012-0369-0.
120. Licitra, L.; Storkel, S.; Kerr, K. M.; van Cutsem, E.; Pirker, R.; Hirsch, F. R. et al. (2013): Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 49 (6), S. 1161–1168. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.018.
121. Loning, T.; Ikenberg, H.; Becker, J.; Gissmann, L.; Hoepfer, I.; Zur Hausen, H. (1985): Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. In: *The Journal of investigative dermatology* 84 (5), S. 417–420.
122. Ludwig, H. (1999): Epoetin in cancer-related anaemia. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 14 Suppl 2, S. 85–92.
123. Lutterbach, J.; Guttenberger, R. (2000): Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 48 (5), S. 1345–1350.
124. Macdonald, G.; Hurman, D. C. (2004): Influence of anaemia in patients with head and neck cancer receiving adjuvant postoperative radiotherapy in the Grampian region. In: *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 16 (1), S. 63–70.
125. Maier, H.; Tisch, M. (1999): Berichte von der Aachener Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie. Alkoholkonsum und Krebsrisiko im Bereich des oberen Verdauungstraktes. In: *HNO* 47 (9), S. 764–765.
126. Maier, H.; Tisch, M.; Kyrberg, H.; Conradt, C.; Weidauer, H. (2002): Berufliche Schadstoffexposition und Ernährung. Risikofaktoren für Mundhohlen-, Rachen- und Kehlkopfkarzinome? In: *HNO* 50 (8), S. 743–752.
127. Maier, H.; Weidauer, H. (1995): Alkohol- und Tabakkonsum sind Hauptrisikofaktoren für HNO-Tumoren. Erhöhte Inzidenz von Mundhohlen-, Rachen- und Kehlkopfkarzinomen. In: *Fortschritte der Medizin* 113 (11), S. 157–160.
128. Maier, H.; Weidauer, H.; Zoller, J.; Seitz, H. K.; Flentje, M.; Mall, G.; Born, I. A. (1994): Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa. In: *Alcoholism, clinical and experimental research* 18 (2), S. 387–391.
129. Mantovani, F.; Banks, L. (2001): The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. In: *Oncogene* 20 (54), S. 7874–7887. DOI: 10.1038/sj.onc.1204869.

130. Mashberg, A.; Boffetta, P.; Winkelman, R.; Garfinkel, L. (1993): Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. In: *Cancer* 72 (4), S. 1369–1375.
131. Mendelsohn, A. H.; Lai, C. K.; Shintaku, I. P.; Elashoff, D. A.; Dubinett, S. M.; Abemayor, E.; St John, M. A. (2010): Histopathologic findings of HPV and p16 positive HNSCC. In: *The Laryngoscope* 120 (9), S. 1788–1794. DOI: 10.1002/lary.21044.
132. Meurman, J. H.; Uittamo, J. (2008): Oral micro-organisms in the etiology of cancer. In: *Acta odontologica Scandinavica* 66 (6), S. 321–326. DOI: 10.1080/00016350802446527.
133. Mirghani, H.; Amen, F.; Blanchard, P.; Moreau, F.; Guigay, J.; Hartl, D. M.; Lacau St Guily, J. (2015): Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. In: *International journal of cancer* 136 (7), S. 1494–1503. DOI: 10.1002/ijc.28847.
134. Mirimanoff, R. O.; Wang, C. C.; Doppke, K. P. (1985): Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 11 (3), S. 499–504.
135. Mitra, S.; Banerjee, S.; Misra, C.; Singh, R. K.; Roy, A.; Sengupta, A. et al. (2007): Interplay between human papilloma virus infection and p53 gene alterations in head and neck squamous cell carcinoma of an Indian patient population. In: *Journal of clinical pathology* 60 (9), S. 1040–1047. DOI: 10.1136/jcp.2005.034835.
136. Mollenhauer, M.; Assmann, G.; Zengel, P.; Guntinas-Lichius, O.; Ihrler, S. (2014): HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome. Aktueller Stand und Verhältnis zum Karzinom unbekannter Herkunft. In: *Der Pathologe* 35 (2), 127-40; quiz 141-2. DOI: 10.1007/s00292-013-1852-4.
137. Moody, C. A.; Laimins, L. A. (2010): Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. In: *Nature reviews. Cancer* 10 (8), S. 550–560. DOI: 10.1038/nrc2886.
138. Mooren, J. J.; Gultekin, S. E.; Straetmans, J. M. J. A. A.; Haesevoets, A.; Peutz-Kootstra, C. J.; Huebbers, C. U. et al. (2014): P16(INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias. In: *International journal of cancer* 134 (9), S. 2108–2117. DOI: 10.1002/ijc.28534.
139. Munger, K.; Howley, P. M. (2002): Human papillomavirus immortalization and transformation functions. In: *Virus research* 89 (2), S. 213–228.
140. Munger, K.; Jones, D. L. (2015): Human papillomavirus carcinogenesis: an identity crisis in the retinoblastoma tumor suppressor pathway. In: *Journal of virology* 89 (9), S. 4708–4711. DOI: 10.1128/JVI.03486-14.
141. Nakao, Y.; Yang, X.; Yokoyama, M.; Ferenczy, A.; Tang, S. C.; Pater, M. M.; Pater, A. (1997): Induction of p16 during immortalization by HPV 16 and 18 and not during malignant transformation. In: *British journal of cancer* 75 (10), S. 1410–1416.
142. Nguyen, N. P.; Chi, A.; Nguyen, L. M.; Ly, B. H.; Karlsson, U.; Vinh-Hung, V. (2010): Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 103 (4), S. 229–236. DOI: 10.1093/qjmed/hcp176.
143. Owen, O. E.; Trapp, V. E.; Reichard, G. A., JR; Mozzoli, M. A.; Moctezuma, J.; Paul, P. et al. (1983): Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. In: *The Journal of clinical investigation* 72 (5), S. 1821–1832. DOI: 10.1172/JCI111142.

144. Pannone, G.; Rodolico, V.; Santoro, A.; Lo Muzio, L.; Franco, R.; Botti, G. et al. (2012): Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. In: *Infectious agents and cancer* 7, S. 4. DOI: 10.1186/1750-9378-7-4.
145. Parkin, D. M.; Bray, F.; Ferlay, J.; Pisani, P. (2001): Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. In: *International journal of cancer* 94 (2), S. 153–156.
146. Patel, V.; Ensley, J. F.; Gutkind, J. S.; Yeudall, W. A. (2000): Induction of apoptosis in head-and-neck squamous carcinoma cells by gamma-irradiation and bleomycin is p53-independent. In: *International journal of cancer* 88 (5), S. 737–743.
147. Paz, I. B.; Cook, N.; Odom-Maryon, T.; Xie, Y.; Wilczynski, S. P. (1997): Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. In: *Cancer* 79 (3), S. 595–604.
148. Pelucchi, C.; Gallus, S.; Garavello, W.; Bosetti, C.; La Vecchia, C. (2008): Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. In: *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 17 (4), S. 340–344. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3282f75e91.
149. Peters, L. J.; Withers, H. R. (1997): Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer--the time factor. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 39 (4), S. 831–836.
150. Piccirillo, J. F. (2015): Importance of comorbidity in head and neck cancer. In: *The Laryngoscope* 125 (10), S. 2242. DOI: 10.1002/lary.25278.
151. Pignon, J.-P.; Le Maitre, A.; Maillard, E.; Bourhis, J. (2009): Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 92 (1), S. 4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
152. Powles, T.; Shamash, J.; Liu, W. (2004): Erythropoietin to treat anaemia in patients with head and neck cancer. In: *Lancet (London, England)* 363 (9402), S. 82. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15189-6.
153. Psyrrri, A.; DiMaio, D. (2008): Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. In: *Nature clinical practice. Oncology* 5 (1), S. 24–31. DOI: 10.1038/ncponc0984.
154. Ragin, C. C. R.; Modugno, F.; Gollin, S. M. (2007): The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. In: *Journal of dental research* 86 (2), S. 104–114. DOI: 10.1177/154405910708600202.
155. Rampias, T.; Sasaki, C.; Weinberger, P.; Psyrrri, A. (2009): E6 and e7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. In: *Journal of the National Cancer Institute* 101 (6), S. 412–423. DOI: 10.1093/jnci/djp017.
156. Ran, X.; Yang, K. (2017): Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives. In: *Drug design, development and therapy* 11, S. 2007–2014. DOI: 10.2147/DDDT.S140687.
157. Reed, A. L.; Califano, J.; Cairns, P.; Westra, W. H.; Jones, R. M.; Koch, W. et al. (1996): High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Cancer research* 56 (16), S. 3630–3633.

158. Reichart, P. A. (1995): Oral cancer and precancer related to betel and miang chewing in Thailand: a review. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 24 (6), S. 241–243.
159. Reichart, P. A.; Nguyen, X. H. (2008): Betel quid chewing, oral cancer and other oral mucosal diseases in Vietnam: a review. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 37 (9), S. 511–514. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2008.00669.x.
160. Reichel, O.; Panzer, M.; Wimmer, C.; Duhmke, E.; Kastenbauer, E.; Suckfull, M. (2003): Prognostic implications of hemoglobin levels before and after surgery as well as before and after radiochemotherapy for head and neck tumors. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 260 (5), S. 248–253. DOI: 10.1007/s00405-002-0513-7.
161. Reidy, J.; McHugh, E.; Stassen, L. F. A. (2011): A review of the relationship between alcohol and oral cancer. In: *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* 9 (5), S. 278–283. DOI: 10.1016/j.surge.2011.01.010.
162. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, 2015.
163. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/2010.
164. Rockwell, S. (1997): Oxygen delivery: implications for the biology and therapy of solid tumors. In: *Oncology research* 9 (6-7), S. 383–390.
165. Roman, A.; Munger, K. (2013): The papillomavirus E7 proteins. In: *Virology* 445 (1-2), S. 138–168. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.013.
166. Rossing, M. A.; Vaughan, T. L.; McKnight, B. (1989): Diet and pharyngeal cancer. In: *International journal of cancer* 44 (4), S. 593–597.
167. Rowley, H.; Sherrington, P.; Helliwell, T. R.; Kinsella, A.; Jones, A. S. (1998): p53 expression and p53 gene mutation in oral cancer and dysplasia. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 118 (1), S. 115–123. DOI: 10.1016/S0194-5998(98)70387-0.
168. Sano, T.; Oyama, T.; Kashiwabara, K.; Fukuda, T.; Nakajima, T. (1998): Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. In: *The American journal of pathology* 153 (6), S. 1741–1748. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65689-1.
169. Sato-Kaneko, F.; Yao, S.; Ahmadi, A.; Zhang, S. S.; Hosoya, T.; Kaneda, M. M. et al. (2017): Combination immunotherapy with TLR agonists and checkpoint inhibitors suppresses head and neck cancer. In: *JCI insight* 2 (18). DOI: 10.1172/jci.insight.93397.
170. Seidl, D.; Janssen, S.; Strojjan, P.; Hakim, S. G.; Wollenberg, B.; Schild, S. E.; Rades, D. (2016): Importance of Chemotherapy and Radiation Dose After Microscopically Incomplete Resection of Stage III/IV Head and Neck Cancer. In: *Anticancer research* 36 (5), S. 2487–2491.
171. Semenza, G. L. (2012): Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. In: *Trends in pharmacological sciences* 33 (4), S. 207–214. DOI: 10.1016/j.tips.2012.01.005.

172. Shah, S. I.; Yip, L.; Greenberg, B.; Califano, J. A.; Chow, J.; Eisenberger, C. F. et al. (2000): Two distinct regions of loss on chromosome arm 4q in primary head and neck squamous cell carcinoma. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 126 (9), S. 1073–1076.
173. Shi, W.; Kato, H.; Perez-Ordóñez, B.; Pintilie, M.; Huang, S.; Hui, A. et al. (2009): Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (36), S. 6213–6221. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.1670.
174. Smeets, S. J.; Hesselink, A. T.; Speel, E.-J. M.; Haesevoets, A.; Snijders, P. J. F.; Pawlita, M. et al. (2007): A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. In: *International journal of cancer* 121 (11), S. 2465–2472. DOI: 10.1002/ijc.22980.
175. Smith, E. M.; Ritchie, J. M.; Summersgill, K. F.; Klussmann, J. P.; Lee, J. H.; Wang, D. et al. (2004): Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. In: *International journal of cancer* 108 (5), S. 766–772. DOI: 10.1002/ijc.11633.
176. Smith, J. R.; Landaw, S. A. (1978): Smokers' polycythemia. In: *The New England journal of medicine* 298 (1), S. 6–10. DOI: 10.1056/NEJM197801052980102.
177. Sobin, L. H.; Compton, C. C. (2010): TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. In: *Cancer* 116 (22), S. 5336–5339. DOI: 10.1002/cncr.25537.
178. Spence, T.; Bruce, J.; Yip, K. W.; Liu, F.-F. (2016): HPV Associated Head and Neck Cancer. In: *Cancers* 8 (8). DOI: 10.3390/cancers8080075.
179. Stephens, N. A.; Skipworth, R. J. E.; Fearon, K. C. H. (2008): Cachexia, survival and the acute phase response. In: *Current opinion in supportive and palliative care* 2 (4), S. 267–274. DOI: 10.1097/SPC.0b013e3283186be2.
180. Stoler, D. L.; Anderson, G. R.; Russo, C. A.; Spina, A. M.; Beerman, T. A. (1992): Anoxia-inducible endonuclease activity as a potential basis of the genomic instability of cancer cells. In: *Cancer research* 52 (16), S. 4372–4378.
181. Sturgis, E. M.; Cinciripini, P. M. (2007): Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? In: *Cancer* 110 (7), S. 1429–1435. DOI: 10.1002/cncr.22963.
182. Takaoka, S.; Iwase, M.; Uchida, M.; Yoshida, S.; Kondo, G.; Watanabe, H. et al. (2007): Effect of combining epidermal growth factor receptor inhibitors and cisplatin on proliferation and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells. In: *International journal of oncology* 30 (6), S. 1469–1476.
183. Tan, H. K.; Saulnier, P.; Auperin, A.; Lacroix, L.; Casiraghi, O.; Janot, F. et al. (2008): Quantitative methylation analyses of resection margins predict local recurrences and disease-specific deaths in patients with head and neck squamous cell carcinomas. In: *British journal of cancer* 99 (2), S. 357–363. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604478.
184. Termine, N.; Panzarella, V.; Falaschini, S.; Russo, A.; Matranga, D.; Lo Muzio, L.; Campisi, G. (2008): HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 19 (10), S. 1681–1690. DOI: 10.1093/annonc/mdn372.
185. Tirelli, G.; Piovesana, M.; Gatto, A.; Tofanelli, M.; Biasotto, M.; Boscolo Nata, F. (2015): Narrow band imaging in the intra-operative definition of resection margins in oral cavity and

- oropharyngeal cancer. In: *Oral oncology* 51 (10), S. 908–913. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.07.005.
186. Todd, R.; Hinds, P. W.; Munger, K.; Rustgi, A. K.; Opitz, O. G.; Suliman, Y.; Wong, D. T. (2002): Cell cycle dysregulation in oral cancer. In: *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists* 13 (1), S. 51–61.
187. van Belle, S. J.-P.; Cocquyt, V. (2003): Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 47 (1), S. 1–11.
188. van de Pol, S. M. G.; Doornaert, P. A. H.; Bree, R. de; Leemans, C. R.; Slotman, B. J.; Langendijk, J. A. (2006): The significance of anemia in squamous cell head and neck cancer treated with surgery and postoperative radiotherapy. In: *Oral oncology* 42 (2), S. 131–138. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.06.021.
189. Vaupel, P.; Kallinowski, F.; Okunieff, P. (1989): Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. In: *Cancer research* 49 (23), S. 6449–6465.
190. Vermorcken, J. B.; Mesia, R.; Rivera, F.; Remenar, E.; Kawecki, A.; Rottey, S. et al. (2008): Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. In: *The New England journal of medicine* 359 (11), S. 1116–1127. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
191. Vermorcken, J. B.; Trigo, J.; Hitt, R.; Koralewski, P.; Diaz-Rubio, E.; Rolland, F. et al. (2007): Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (16), S. 2171–2177. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7447.
192. Villiers, E. M. de; Weidauer, H.; Otto, H.; Zur Hausen, H. (1985): Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. In: *International journal of cancer* 36 (5), S. 575–578.
193. Vu, A.; Farah, C. S. (2016): Narrow band imaging: clinical applications in oral and oropharyngeal cancer. In: *Oral diseases* 22 (5), S. 383–390. DOI: 10.1111/odi.12430.
194. Wagner, S.; Wittekindt, C.; Sharma, S. J.; Wuerdemann, N.; Juttner, T.; Reuschenbach, M. et al. (2017): Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. In: *British journal of cancer*. DOI: 10.1038/bjc.2017.132.
195. Washington University of Medicine (2003): ACE-27 Evaluation. Online verfügbar unter <http://www.hoofdhalsskanker.info/wpavl/wp-content/uploads/ACE-27.pdf>, zuletzt geprüft am 16.05.2017.
196. Weber, A.; Schmid, K. W.; Tannapfel, A.; Wittekind, C. (2010): Neuerungen der TNM-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren. In: *Der Pathologe* 31 (5), S. 339–343. DOI: 10.1007/s00292-010-1302-5.
197. Webinger, J.; Keller, D.; Budrich, B. (2014): Wie schreibe ich eine Doktorarbeit? Leitfaden für Mediziner und Zahnmediziner. Aufl. 2014. Berlin: Springer Berlin (Springer-Lehrbuch).
198. Weinberger, P. M.; Yu, Z.; Haffty, B. G.; Kowalski, D.; Harigopal, M.; Brandsma, J. et al. (2006): Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (5), S. 736–747. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.3335.

199. Westra, W. H.; Taube, J. M.; Poeta, M. L.; Begum, S.; Sidransky, D.; Koch, W. M. (2008): Inverse relationship between human papillomavirus-16 infection and disruptive p53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 14 (2), S. 366–369. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1402.
200. Wilczynski, S. P.; Lin, B. T.; Xie, Y.; Paz, I. B. (1998): Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. In: *The American journal of pathology* 152 (1), S. 145–156.
201. Winter, H.; Meimarakis, G.; Hoffmann, G.; Hummel, M.; Rüttinger, D.; Zilbauer, A. et al. (2008): Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? In: *Annals of surgical oncology* 15 (10), S. 2915–2926. DOI: 10.1245/s10434-008-0001-4.
202. Winters, R.; Trotman, W.; Adamson, C. S. C.; Rajendran, V.; Tang, A.; Elhosseiny, A.; Evans, M. F. (2011): Screening for human papillomavirus in basaloid squamous carcinoma: utility of p16(INK4a), CISH, and PCR. In: *International journal of surgical pathology* 19 (3), S. 309–314. DOI: 10.1177/1066896910380683.
203. Wittekind, C. (2013): Neue Entwicklungen in der Klassifikation maligner Tumorerkrankungen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (20), S. 1054–1058. DOI: 10.1055/s-0033-1343108.
204. Wittekindt, C.; Gultekin, E.; Weissenborn, S. J.; Dienes, H. P.; Pfister, H. J.; Klussmann, J. P. (2005): Expression of p16 protein is associated with human papillomavirus status in tonsillar carcinomas and has implications on survival. In: *Advances in oto-rhino-laryngology* 62, S. 72–80. DOI: 10.1159/000082474.
205. Woolgar, J. A. (2006): Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. In: *Oral oncology* 42 (3), S. 229–239. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.05.008.
206. Xu, J.; Gimenez-Conti, I. B.; Cunningham, J. E.; Collet, A. M.; Luna, M. A.; Lanfranchi, H. E. et al. (1998): Alterations of p53, cyclin D1, Rb, and H-ras in human oral carcinomas related to tobacco use. In: *Cancer* 83 (2), S. 204–212.
207. Zengel, P.; Ihrler, S.; Mollenhauer, M.; Baumeister, P.; Panzer, M. (2014): Oropharynx-tumoren. In: "Manual Kopf-Hals-Malignome". Mast, G., Tumorzentrum München (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München, 5. Auflage 2014.
208. Zenner, H. P. (2008): Praktische Therapie von HNO-Krankheiten: Operationsprinzipien, konservative Therapie, Chemo- und Radiotherapie, Arzneimitteltherapie, physikalische Therapie, Rehabilitation, psychosoziale Nachsorge. 2. Aufl.: Schattauer, Stuttgart.
209. Zhang, X.; Reichart, P. A. (2007): A review of betel quid chewing, oral cancer and precancer in Mainland China. In: *Oral oncology* 43 (5), S. 424–430. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2006.08.010.
210. Zolkind, P.; Uppaluri, R. (2017): Checkpoint immunotherapy in head and neck cancers. In: *Cancer metastasis reviews*. DOI: 10.1007/s10555-017-9694-9.

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1 - Globale Inzidenzraten von Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx innerhalb der männlichen Bevölkerung. Altersstandardisierte Rate (Weltstandard), Inzidenz pro 100.000 Einwohner pro Jahr. (Parkin et al. 2001).....	6
Abbildung 2 – Geschlechtsverteilung innerhalb unseres Patientenkollektivs.....	24
Abbildung 3 – Normalverteilung der Altersgruppen im p16- und p16+ Patientenkollektiv.....	25
Abbildung 4 – Medianes Alter der p16- und p16+ Kohorte ohne signifikante Unterschiede.....	25
Abbildung 5 - Verteilung der Tumore auf die verschiedenen Lokalisationen im Oropharynx .....	26
Abbildung 6 - pN-Status bei Erstdiagnose mit Häufung des Status „pN+“ in der p16+ Kohorte .....	28
Abbildung 7 – pN-Stadien bei Erstdiagnose mit Neigung zu fortgeschritteneren Stadien in der p16+ Gruppe .....	29
Abbildung 8 – Grading der Karzinome mit signifikant schlechterer Differenzierung der p16+ Kohorte. 30	
Abbildung 9 - Histopathologische Differenzierung der Tumore mit vergleichsweise starker Häufung des basaloiden Subtyps in der p16+ Kohorte.....	31
Abbildung 10 - Durchführung einer Strahlentherapie in Abhängigkeit vom p16-Status.....	33
Abbildung 11 - Zusammenhänge des R-Status bzw. der ENE mit der Durchführung einer Chemotherapie .....	34
Abbildung 12 - Signifikante Assoziation zwischen p16-Status und Durchführung einer Chemotherapie.....	34
Abbildung 13 - Rauchgewohnheit der Kohorte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung .....	35
Abbildung 14 - Assoziation des p16-Status mit dem Tabakkonsum der Patienten .....	35
Abbildung 15 - Konsumierte Pack Years der Raucher beider p16-Gruppen im Vergleich.....	36
Abbildung 16 - Darstellung des Alkoholkonsums des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	36
Abbildung 17 - Signifikante Zusammenhänge zwischen p16-Status und Alkoholkonsum .....	37
Abbildung 18 - Konsumierte UPD mit signifikanter Differenz zwischen der p16- und p16+ Kohorte .....	37
Abbildung 19 - Alter beim ersten Geschlechtsverkehr der p16- und p16+ Kohorte ohne signifikante Differenzen .....	38
Abbildung 20 - Signifikant erhöhter Mittelwert bisheriger Sexualpartner bzw. Oralsexpartner der p16+ Patienten im Vergleich zur p16- Kohorte.....	38
Abbildung 21 - Größere Neigung der p16+ Kohorte zum Praktizieren von Oralverkehr im Vergleich zur p16- Gruppe.....	39
Abbildung 22 - Höhere Prävalenz von STDs im p16+ Kollektiv .....	39
Abbildung 23 - Signifikant höherer BMI in der p16+ Kohorte im Vergleich zur p16- Gruppe .....	40
Abbildung 24 - Signifikant höheres Körpergewicht und höhere Körpergröße der p16+ Patienten im Vergleich zu den p16- Patienten .....	40
Abbildung 25 - Vergleichsweise niedrigere BMI-Werte der „Jemals-Trinker“ und der derzeitigen Raucher .....	41
Abbildung 26 - Prozentuale Verteilung der ASA-Klassen .....	42
Abbildung 27 - Lebensalter der Patienten in Abhängigkeit von der ASA-Klasse .....	42
Abbildung 28 - Verteilung der p16- und p16+ Patienten auf die verschiedenen ASA-Stadien.....	43
Abbildung 29 - Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen ASA-Klasse und Tabakk- bzw. Alkoholkonsum .....	43
Abbildung 30 - Prozentuale Verteilung der ACE-27-Stufen 0 bis 3 .....	44
Abbildung 31 - Lebensalter der Patienten in Abhängigkeit von der ACE-27-Einstufung.....	44
Abbildung 32 - Verteilung der beiden p16-Gruppierungen auf die verschiedenen Stufen des ACE-27-Index .....	45
Abbildung 33 - Relation des Tabakkonsum-Status zum ACE-27-Index.....	46

Abbildung 34 - Abhängigkeit des Komorbiditäts-Index von der Anzahl der Pack Years.....	46
Abbildung 35 - Assoziation des Alkoholkonsums zum ACE-27-Index .....	47
Abbildung 36 - Höhere Rate an Komorbiditäten bei steigendem täglichem Alkoholkonsum .....	47
Abbildung 37 - Anteil präoperativ anämischer Patienten in der weiblichen und männlichen Kohorte ..	48
Abbildung 38 - Signifikanter Einfluss des p16-Status auf das Vorhandensein einer präoperativen Anämie .....	48
Abbildung 39 - Übersicht von Hb, Hkt und RBC in Abhängigkeit von p16-Status und Geschlecht .....	49
Abbildung 40 - Zusammenhang zwischen Anämie und Tabakkonsum-Status bzw. konsumierten Pack Years.....	50
Abbildung 41 - Signifikante Assoziation zwischen Anämie und Status bzw. Menge des Alkoholkonsums .....	50
Abbildung 42 - Signifikante Zusammenhänge zwischen ACE-27-Index und Anämie-Status .....	51
Abbildung 43 - Übersicht der ASA-Klassen in Abhängigkeit vom Anämie-Status .....	51
Abbildung 44 - Erythrozytenanzahl in Abhängigkeit von Geschlecht und Tabakkonsum-Status .....	52
Abbildung 45 - Hämoglobin bzw. Hämatokrit in Abhängigkeit von Geschlecht und Alkoholkonsum- Status .....	52
Abbildung 46 - Erythrozytenanzahl in Abhängigkeit von Geschlecht und Alkoholkonsum-Status.....	53
Abbildung 47 - Auftreten von Krebsrezidiven in unserer Studienkohorte .....	54
Abbildung 48 - Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer präoperativen Anämie; p=0,042.....	54
Abbildung 49 - Einfluss der perineuralen Invasion auf das DFS; p=0,001.....	55
Abbildung 50 - Rezidivfreie Überlebensdauer in Abhängigkeit vom Resektionsstatus des Karzinoms; p=0,009 .....	55
Abbildung 51 - Rezidivfreies Überleben der Patienten mit bzw. ohne Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie im Vergleich; p<0,001 .....	56
Abbildung 52 - Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer präoperativen Anämie; p=0,004 .....	57
Abbildung 53 - Überlebensdauer in Abhängigkeit von einer etwaigen perineuralen Invasion; p<0,001	58
Abbildung 54 - Überlebenskurven je nach Status der Resektionsränder; p=0,014 .....	58
Abbildung 55 - Überlebenskurve der p16-negativen und p16-positiven Patienten im Vergleich; p=0,009 .....	58
Abbildung 56 - Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung; p=0,014.....	59

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1 - TNM-Klassifikation von Oropharynxkarzinomen.....	11
Tabelle 2 - UICC-Tumorstadien von Oropharynxkarzinomen.....	12
Tabelle 3 - Charakteristika von HPV-positiven und HPV-negativen HNSCC.....	18
Tabelle 4 - Zusammenfassung der histopathologischen Tumorcharakteristika in Assoziation zum p16-Status.....	27
Tabelle 5 - Verteilung der BMI-Kategorien auf die p16- und p16+ Patienten.....	41
Tabelle 6 - Für die Einstufung der Anämie relevante Blutwerte im Vergleich zwischen der p16-negativen und p16-positiven Kohorte, unterteilt in weibliche und männliche Subgruppe.....	49

# Anhang

## Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index. Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems. In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
	Severe Decompensation	Moderate Decompensation	Mild Decompensation
<b>Cardiovascular System</b>			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP <90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥ 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
<b>Respiratory System</b>			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> CO <sub>2</sub> retention (pCO <sub>2</sub> > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO <sub>2</sub> < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
<b>Gastrointestinal System</b>			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers( ≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Evaluationsbogen für die Erhebung des ACE-27-Index der Washington University of Medicin (2003), Teil 1

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
<b>Renal System</b>			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
<b>Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)</b>			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
<b>Neurological System</b>			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
<b>Psychiatric</b>			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
<b>Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)</b>			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDS or no treatment
<b>Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)</b>			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4 <sup>+</sup> < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV <sup>+</sup> w/o h/o AIDS defining illness. CD4 <sup>+</sup> > 200/μL
<b>Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)</b>			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
<b>Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)</b>			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
<b>Body Weight</b>			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

**OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.)**      **0**      **1**      **2**      **3**      **9**  
    **None**      **Mild**      **Moderate**      **Severe**      **Unknown**

## Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich noch einmal all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich während der Anfertigung meiner Dissertationsschrift begleitet und unterstützt haben.

Allen voran gilt mein herzlicher Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. P. Baumeister, der mir nicht nur das hochinteressante Thema überlassen und die Fragestellung gemeinsam mit mir erarbeitet hat, sondern mich während meiner gesamten Arbeit stets professionell, engagiert und freundlich betreut hat und immer wieder zahlreiche wertvolle Ideen und Anregungen hatte, ohne die diese Arbeit nicht zu dem Werk geworden wäre, welches sie heute ist.

Ein besonderer Dank geht natürlich auch an Herrn Dr. C. Jacobi für die zusätzliche sachkundige Betreuung meiner Arbeit und die vielen bereichernden Gespräche zum tieferen Verständnis der Thematik und für die hilfreichen Ratschläge zur effizienten Erarbeitung der benötigten Daten. Auch für die konstruktiven Ideen und Vorschläge nach Durchsicht meiner Dissertationsschrift bedanke ich mich recht herzlich.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinem Freund für die emotionale Unterstützung während meines gesamten Studiums und im Speziellen während der Arbeit an meiner Dissertation danken. Sie hatten immer ein offenes Ohr für meine Sorgen und haben mich ermutigt, wenn ich mich einer Herausforderung nicht gewachsen fühlte.

## Eidstattliche Versicherung

---

Rauch, Josepha

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Analyse möglicher Faktoren für die bessere Prognose p16-positiver primär operativ behandelter oropharyngealer Plattenepithelkarzinome verglichen mit p16-negativen Karzinomen**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.11.2017

Josepha Rauch