

Aus der
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Sven Otto

Zusammenhang zwischen CD36-Expression und Lymphknotenmetastasierung
beim oralen Plattenepithelkarzinom

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

vorgelegt von
Anastasia Evgen'evna Eckerl, geb. Kasintsova

aus
Moskau

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. Dr. Florian Probst
Mitberichtersteller: PD Dr. Bernd Uhl
PD Dr. Franziska Walter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Selgai Haidari

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Epidemiologie und Ätiologie.....	4
1.2	Klassifikation.....	5
1.2.1	TNM-Klassifikation.....	5
1.2.2	Stadieneinteilung	6
1.2.3	Histologisches Grading.....	6
1.2.4	R-Klassifikation.....	7
1.3	Therapie	7
1.3.1	Halslymphknotenausräumung	8
1.4	Prognose	10
1.5	Pathogenese der Lymphknotenmetastasierung	11
1.5.1	Epithelial-mesenchymale Transition	12
1.5.2	Krebsstammzellenkonzept.....	13
1.6	CD36.....	14
1.6.1	Molekularstruktur von CD36.....	14
1.6.2	CD36: Vorkommen und Funktion im gesunden Gewebe.....	15
1.6.3	CD36: Rolle in der Metastasierung	16
1.7	Zielsetzung und Fragestellung.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.2	Datenerhebung.....	20
2.3	Pathohistologisches Verfahren zum Nachweis von CD36	21
2.3.1	Tissue-Micro-Array Herstellung	21
2.3.2	Immunhistochemische Färbemethodik.....	22
2.3.3	Auswertung der immunhistochemischen Färbung	22
2.4	Statistik	24
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	27
3.1.1	Alter und Geschlechtsverteilung.....	28
3.1.2	Tumorlokalisation.....	30

3.1.3 T-Status.....	30
3.1.4 N-Status	32
3.1.5 M-Status.....	33
3.1.6 Differenzierungsgrad	34
3.2 Multivariate Analysen zur Untersuchung des Einflusses des CD36-Expressionsmusters auf die Lymphknotenmetastasierung	37
3.3 Überlebenszeitanalyse	39
3.3.1 Analyse des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens	39
3.3.2 Cox-Regressionsanalyse	40
4 Diskussion.....	42
5 Zusammenfassung	50
6 Literaturverzeichnis	52
7 Abkürzungsverzeichnis	57
8 Abbildungsverzeichnis	58
9 Tabellenverzeichnis	59
10 Danksagung.....	60
11 Affidativ	61
12 Publikationsliste.....	62

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Etwa 5 % aller malignen Tumorerkrankungen manifestieren sich im Bereich der Mundhöhle (1). Maligne Tumore der Mundhöhle gehören weltweit zu den sieben häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen bei Männern (2) und zu den vierzehn häufigsten bösartigen Tumorerkrankungen bei Frauen (3). Plattenepithelkarzinome machen 95 % der malignen Tumoren der Mundhöhle aus und sind damit die häufigste Tumorentität in diesem Bereich (1, 2, 4).

Die Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen liegt weltweit zwischen 200.000 und 350.000 Neuerkrankungen pro Jahr (5), mit jährlich etwa 10.000 registrierten Fällen in Deutschland (6). Am häufigsten sind Männer im Alter von 55 bis 65 und Frauen im Alter von 50 bis 75 Jahren betroffen (1, 2).

Die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle umfasst verschiedene Risikofaktoren. Das Erkrankungsrisiko ist 6-mal höher bei chronischem Tabak- oder Alkoholabusus und steigt um das 30-fache, wenn beide Faktoren kombiniert werden (7-9). Zu den weiteren Risikofaktoren zählt eine unausgewogene Ernährung mit einem übermäßigen Konsum von Fleisch und gebratenen Lebensmitteln (10-12). Mangelnde Mundhygiene, Bakterienbesiedlung und chronische Entzündungen in der Mundschleimhaut begünstigen ebenfalls die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (13).

Plattenepithelkarzinome können in jedem Bereich der Mundhöhle auftreten, wobei die häufigsten Lokalisationen der vordere und seitliche Mundboden, die Retromolarregion, der Gaumenbogen und der seitliche Rand der Zunge sind (14).

1.2 Klassifikation

1.2.1 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient als Grundlage zur Kategorisierung der Mundhöhlenkarzinome. Das TNM-Schema bietet eine anatomiebasierte Klassifikation, die darauf abzielt, eine individualisierte Therapieplanung zu ermöglichen, eine angemessene Prognoseeinschätzung vorzunehmen und den effizienten Austausch von Informationen zu unterstützen (14). Diese Klassifikation erfasst die Größe und das Infiltrationsverhalten des Primärtumors, das Vorhandensein von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen und das Auftreten von Fernmetastasen. In dieser Klassifikation repräsentiert „T“ die Tumorgröße, „N“ den Status der Lymphknotenbeteiligung und „M“ die Fernmetastasierung (13, 15). Der diagnostische Sicherheitsfaktor (C-Faktor) beschreibt, auf Grundlage welcher diagnostischen Verfahren die TNM-Formel ermittelt wurde (13).

An dieser Stelle sei anzumerken, dass die in dieser Arbeit untersuchte Patientenkohorte den Zeitraum von 2010 bis 2015 umfasst und basierend auf der 7. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation klassifiziert wurde. Im Jahr 2016 erschien die 8. Auflage, die im Gegensatz zur 7. Auflage zusätzlich die Infiltrationstiefe für das T-Stadium und die extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen für das N-Stadium berücksichtigt (16, 17).

Im Falle einer chirurgischen Tumorsektion und/oder einer Lymphknotenentfernung bietet die pTNM-Klassifikation (p für Pathologie) eine postoperative histopathologische Einteilung, die sich von der prätherapeutischen TNM-Klassifikation unterscheiden kann (13).

1.2.2 Stadieneinteilung

Auf Basis des TNM-Schemas der UICC erfolgt die Stadieneinteilung der Mundhöhlenkarzinome (15), was in der Tabelle 1 dargestellt ist (Tabelle 1).

	Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b			
N0	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IVa	Stadium IVb	Stadium IVc	M0	
N1	Stadium III								
N2	Stadium IVa								
N3	Stadium IVb								
N0-3	Stadium IV c							M1	

Tabelle 1: Tumorstadien der Mundhöhlenkarzinome (15)

1.2.3 Histologisches Grading

Die histologische Klassifizierung des Tumorgewebes anhand des Differenzierungsgrades beurteilt die Aggressivität eines Tumors unter Berücksichtigung folgender Parameter, darunter die zelluläre Variabilität in Form und Größe, mitotische Aktivität, das Auftreten von Nekrosen und die Gesamtzellzahl (Tabelle 2) (15).

G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3/4	Schlecht differenziert
Gx	Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Tabelle 2: Histologisches Grading (15)

1.2.4 R-Klassifikation

Zur Beurteilung des Vorhandenseins oder Fehlens von Residualtumorgewebe nach einer chirurgischen Intervention wird die R-Klassifikation angewendet. Sie dient als Indikator für den Therapieerfolg und trägt zur weiteren Planung der Behandlung bei (Tabelle 3) (15).

R0	Kein Residualtumor
R1	Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
R2	Residualtumor makroskopisch nachweisbar

Tabelle 3: R-Klassifikation (15)

1.3 Therapie

Die Therapie eines Mundhöhlenkarzinoms erfordert eine interdisziplinäre Herangehensweise und die Entscheidung bezüglich des Behandlungskonzeptes soll individuell unter Einbeziehung der im Rahmen eines Tumorboards beteiligten Fachgebiete (Radiologie, Strahlentherapie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Onkologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pathologie) getroffen werden (6).

In der Tumorthherapie werden grundsätzlich zwei Ansätze verfolgt: der kurative und der palliative. Bei dem kurativen Ansatz wird die vollständige Beseitigung des Tumors möglichst ohne funktionelle und ästhetische Beeinträchtigung sowie unter Vermeidung von Rezidiven erzielt (6). Die palliative Therapie hingegen verfolgt das Ziel, das Leiden des Patienten zu lindern, wenn keine Aussicht auf vollständige Heilung besteht. Hierbei geht es darum, die Lebensqualität zu erhalten und wichtige Körperfunktionen wie Atmen, Kauen, Schlucken und Sprechen so lange wie möglich aufrechtzuerhalten (18).

Im Rahmen einer kurativen Behandlung stehen folgende therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung (6):

- Alleinige chirurgische Resektion
- Alleinige Strahlentherapie
- Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie
- Kombination aus chirurgischer Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie

Als Monotherapie wird die Chemotherapie nur palliativ eingesetzt (14).

1.3.1 Halslymphknotenausräumung

In 20 – 40 % der Fälle tritt bei Mundhöhlenkarzinomen trotz eines klinisch und bildgebend unauffälligen Befundes eine okkulte Metastasierung auf (19). Aus diesem Grund stellt die Halslymphknotenausräumung (Neck Dissection) einen wichtigen Bestandteil der Therapie dar.

Die klinisch etablierte Klassifikation der zervikalen Lymphknoten nach Robbins gliedert diese in sechs anatomische Level (Abbildung 1) (20).

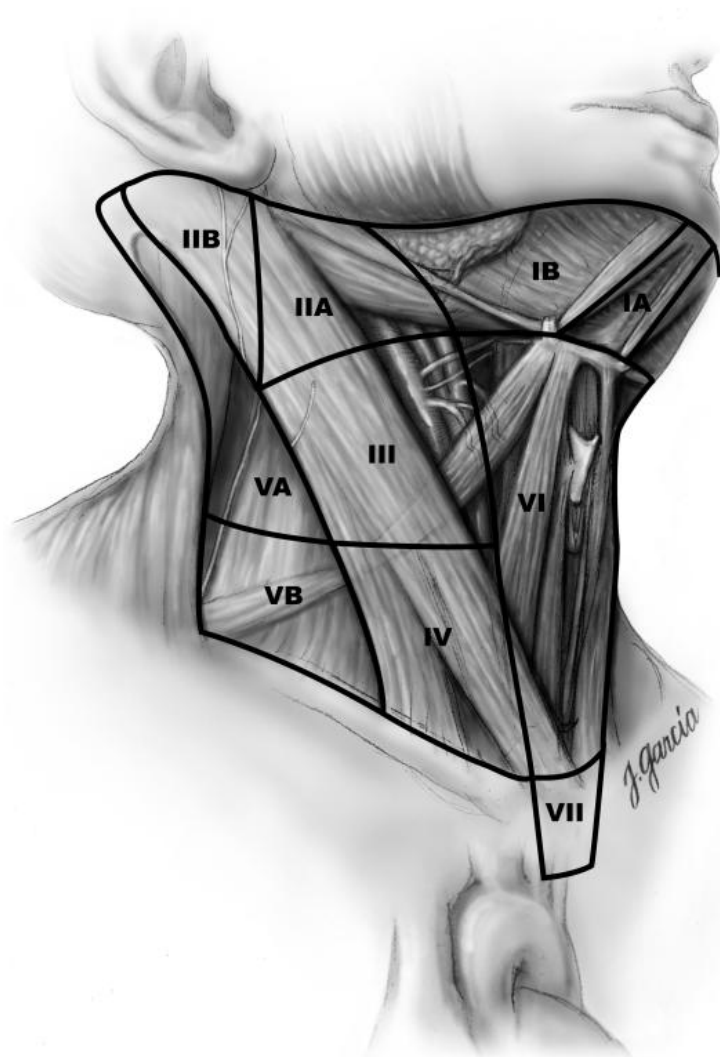


Abbildung 1: Schematische Darstellung der für die Neck Dissection relevanten Ebenen des Halses und des oberen Mediastinums (21). Die Verwendung der Abbildung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Marry Ann Liebert, Inc., publishers

Je nach Ausmaß der Lymphknotenausräumung werden folgende Arten der Neck Dissection beschrieben (20): radikale, modifizierte radikale, selektive und erweiterte Neck Dissection.

Unter elektiver Neck Dissection versteht man eine prophylaktische Lymphknotenausräumung, wenn der klinische und der bildmorphologische Lymphknotenstatus unauffällig sind (cN0) (13). Bei Mundhöhlenkarzinomen sind in der Regel Level I–III betroffen, während die Betroffenheitswahrscheinlichkeit für Level V selten ist (22, 23).

Somit wird bei der elektiven Neck Dissection meist die Entfernung von Level I–III ipsilateral empfohlen (22, 24). Bei Zungenkarzinomen kann häufiger die Beteiligung von Level IV auftreten, sodass dessen Ausräumung in Betracht gezogen werden kann (25).

1.4 Prognose

Das Alter, der allgemeine Gesundheitszustand, die Tumorgröße, das Grading und der Status der Resektionsränder sind Risikofaktoren, die den Krankheitsverlauf und die Prognose bei einem oralen Plattenepithelkarzinom beeinflussen (26, 27). Die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate, unabhängig vom Stadium, beträgt 52,4 % (13, 26). Eine höhere Zuordnung gemäß der TNM-Klassifikation korreliert signifikant mit einer ungünstigeren Prognose (28-30).

Die Lymphknotenmetastasierung spielt eine wichtige Rolle in der prognostischen Einschätzung des Krankheitsverlaufs (26, 31-33). In der Literatur werden 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit pN0-Status etwa dreifach höher im Vergleich zu Patienten mit pN+-Status angegeben (32). Die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das kapselüberschreitende Wachstum führen zusätzlich zur

Verschlechterung der Prognose und Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit (32, 34, 35). Das Risiko eines Rezidivs nach Abschluss der Therapie ist beim Lymphknotenbefall ebenfalls erhöht (26, 36). Es stellt sich somit die Frage, welchen zugrundeliegenden Mechanismen der Prozess der Lymphknotenmetastasierung unterliegt, warum nicht alle malignen Zellen dazu befähigt sind und ob es Gemeinsamkeiten in denjenigen Zellen gibt, die in der Lage sind, die Metastasierungskaskade zu durchlaufen.

1.5 Pathogenese der Lymphknotenmetastasierung

Die Metastasierung ist ein Prozess, bei dem Tumorzellen vom Primärtumor absiedeln und sich zu entfernten Organen ausbreiten (37). Die mehrstufige Kaskade der Lymphknotenmetastasierung umfasst eine Reihe aufeinanderfolgender Schritte, die wie folgt beschrieben werden können (37-39):

- Initiierung des Tumorwachstums im Primärtumor
- Lymphangiogenese
- Ablösung einzelner Tumorzellen oder Zellverbände aus dem umgebenden Gewebe des Primärtumors
- Invasion in benachbarte Lymphgefäße durch interzelluläre Lücken im Endothel
- Anpassung der abgelösten Tumorzellen an den Strömungsdruck innerhalb der Lymphbahn und das Überleben in diesem Umfeld
- Eintritt in den subkapsulären Sinus des Lymphknotens durch afferente Lymphgefäße
- Invasion ins Parenchym des Lymphknotens
- Proliferation und Dissemination zu anderen Lymphknoten

Nicht alle Tumorzellen sind in der Lage diese Metastasierungskaskade zu durchlaufen (37). Allgemein lässt sich feststellen, dass Tumoren, bei denen die Zellen frühzeitig Anzeichen einer epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) aufweisen, ein erhöhtes Risiko für Metastasierung haben (40).

1.5.1 Epithelial-mesenchymale Transition

Die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) wurde erstmal 1982 in der Arbeit von Elizabeth Hay beschrieben (41). Die epithelial-mesenchymale Transition stellt einen physiologischen Vorgang dar, bei dem die epithelialen Zellen die Fähigkeit erlangen, die Eigenschaften der mesenchymalen Zellen anzunehmen (42). Der mesenchymale Zellphänotyp ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Migrationsfähigkeit, Invasionsfähigkeit und erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Apoptose (42).

Die epithelial-mesenchymale Transition spielt eine bedeutende Rolle in den zellulären Prozessen der Embryogenese (EMT Typ 1), der Wundheilung (EMT Typ 2) und der Metastasierung (EMT Typ 3) (43).

EMT Typ 3 initiiert das invasive und das metastasierende Verhalten der epithelialen Tumoren durch Verlust der epithelialen Eigenschaften, Zellpolarität sowie durch Aktivierung bestimmter mesenchymaler Gene (43).

Die epithelial-mesenchymale Transition ist ein reversibler Prozess (44). Die Reversion der mesenchymalen Zellen in einen epithelialen Zustand wird als mesenchymal-epitheliale Transition (MET) bezeichnet und geht mit der epithelialen Redifferenzierung einher, was den Verlust des mesenchymalen Zellphänotyps der invasiven Krebszellen bedeutet (45).

Diese Erkenntnis wurde durch Untersuchungen von Zellen der sekundären Tumorkolonien gewonnen, die aus dem EMT-Prozess hervorgegangen waren und histopathologisch dem Primärtumor ähnelten (43). Diese Zellen wiesen keinen mesenchymalen Phänotyp mehr auf (43). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die undifferenzierten, invasiven Krebszellen im Vergleich zu den redifferenzierten Metastasen eine verringerte Proliferationsrate aufwiesen (45).

Die mesenchymal-epitheliale Transition ist somit an der Rückumwandlung einer Metastase in einen epithelialen Tumor und an der Tumorkolonisation beteiligt (40).

1.5.2 Krebsstammzellenkonzept

Die Tumorzellen weisen eine Heterogenität auf, wobei nur eine spezifische Population von Zellen, die als Krebsstammzellen bezeichnet wird, die Fähigkeit zur exzessiven Proliferation besitzt (46).

Die Krebsstammzellen (KSZ) weisen Eigenschaften auf, die denen adulten Stammzellen ähneln (47). Hierzu zählen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung, die Kapazität zur Generierung neuer Gewebe (sowohl normaler als auch abnormer Art) sowie das Vorhandensein von Zellsubpopulationen mit unterschiedlichem Proliferationspotential (47).

Diese gemeinsamen charakteristischen Merkmale lassen darauf schließen, dass Stammzellen als Ausgangspunkt maligner Tumoren fungieren können (48).

Diese Erkenntnis widerspricht nicht der Rolle von Mutation und anschließender Selektion im Metastasierungsprozess (49), sondern deutet vielmehr darauf hin, dass Stammzellen die Zielzellen genetischer Veränderungen darstellen (40).

Des Weiteren besteht eine Korrelation zwischen dem Prozess der epithelial-mesenchymalen Transition und der Entstehung von Krebsstammzellen (50). Metastasierende Zellen, die den EMT-Prozess durchlaufen haben, erlangen vermehrt Eigenschaften der Selbsterneuerung, ähnlich denen von Stammzellen (50). Somit spielt die EMT nicht nur eine Rolle bei der Dissemination von Krebszellen (51), sondern auch bei der Akquisition ihres Selbsterneuerungspotenzials (50).

1.6 CD36

Die Identifikation spezifischer Biomarker, die einen zusätzlichen prognostischen Nutzen bei der frühzeitigen Erkennung von Lymphknotenmetastasen bieten, bleibt ein kontinuierlicher Forschungsschwerpunkt (52).

Diese Arbeit analysiert die Rolle des Fettsäurerezeptors CD36 im Prozess der Lymphknotenmetastasierung.

1.6.1 Molekularstruktur von CD36

CD36, auch als Thrombozytenglykoprotein 4 bezeichnet, ist ein hochglykolysiertes, von dem Gen CD36 kodiertes Transmembranprotein (Molekulargewicht 53 kDa, bestehend aus 472 Aminosäuren) (53). Es gehört zu der Klasse B Scavenger-Rezeptoren und ist ein weit verbreitetes Oberflächenprotein (54).

Die Molekularstruktur von CD36 beinhaltet zwei Transmembrandomänen: eine große extrazelluläre Domäne und einen kleineren intrazellulären Abschnitt (55). Die intrazelluläre Domäne hat eine wichtige Funktion bei der Lokalisation von CD36 in speziellen hydrophoben Bereichen der Zellmembran (sogenannten Lipid Rafts) (56). Die extrazelluläre Domäne von CD36 ist N-glykosyliert und setzt sich aus 2 hydrophoben Regionen zusammen, die dazu dienen, hydrophobe Moleküle

zu binden (57). Zu den Liganden von CD36 gehören Thrombospondin-1; langkettige Fettsäuren; oxLDL; Plasmodium falciparum infizierte Erythrozyten; anionische Phospholipide; apoptotische Zellen; Kollagen I und IV (55, 58).

1.6.2 CD36: Vorkommen und Funktion im gesunden Gewebe

CD36 wird auf der Oberfläche von verschiedenen Zelltypen, einschließlich Monozyten, Thrombozyten und Endothelzellen exprimiert (59).

Zu den Funktionen von CD36 gehören: Regulierung der Angiogenese, Induktion der Apoptose, Förderung der Thrombozytenaggregation und die Beteiligung am Lipoproteinstoffwechsel (60).

Eine wichtige Rolle von CD36 liegt in seiner Fähigkeit zur Erkennung und Bindung von Apoptosekörperchen, was zu deren Phagozytose und Clearance führt (61, 62). Zur Aufrechterhaltung der physiologischen Sehfunktion ist Phagozytose der äußeren Stäbchensegmente der Retina (ROS), die vom retinalen Pigmentepithel täglich abgestoßen werden, notwendig (55). Dabei ist CD36 an der Erkennung der aus anionischen Phospholipiden bestehenden ROS-Membran beteiligt (63).

Des Weiteren ist CD36 in der Erkennung und Clearance von Erythrozyten involviert, die mit Plasmodium falciparum infiziert sind oder sich aufgrund von Sichelzellanämie deformiert haben (64, 65).

Im Eierstock wurde CD36 auf den serösen ovarialen Epithelzellen nachgewiesen. Hier trägt CD36 zur Regulation der Angiogenese durch Bindung an Thrombospondin-1 bei (66).

CD36 spielt ebenfalls eine Rolle bei der Aufnahme und Transport von langkettigen Fettsäuren in Zellen mit hoher metabolischer Kapazität, darunter in Adipozyten, Herz- und Skelettmuskelzellen (53). Beispielsweise, wird CD36 in

Endosomen der Skelettmuskelzellen gespeichert und kann bei Bedarf zur Zellmembran transportiert werden, um somit die Fettsäureaufnahme zu erhöhen (67).

1.6.3 CD36: Rolle in der Metastasierung

Krebszellen zeigen eine gesteigerte Lipidstoffwechselaktivität, um den erhöhten Energiebedarf zur Bewältigung der beschleunigten Zellproliferation und der Metastasierungskaskade zu decken (68, 69). Die Fettsäuren dienen unter anderem als Energielieferanten für Krebszellen, um ihr malignes Potenzial aufrechtzuerhalten (70). Durch gesteigerte Fettsäureoxidation und Adenosintriphosphat(ATP)-Produktion sind metastasierende Zellen unter anderem in der Lage, Anoikis (eine Form des programmierten Zelltods (71)) zu umgehen (72, 73).

Die Beta-Oxidation, ein biochemischer Abbauprozess von Fettsäuren, stellt eine der wesentlichen Quellen für die ATP-Produktion dar (74). Dieser katabolische Prozess findet in der Mitochondrienmatrix statt, wo langkettige Fettsäuren in Acetyl-CoA umgewandelt werden (74). Anschließend wird das Acetyl-CoA vollständig im Citratzyklus und in der Elektronentransportkette oxidiert, um ATP zu generieren (74).

Im mesenchymalen Phänotyp der immortalisierten epithelialen Brustzellen, der sich aus der epithelial-mesenchymalen Transition ableitete, zeigte sich im Vergleich zum epithelialen Phänotyp eine gesteigerte Beta-Oxidation (75). Es wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Induktion der Beta-Oxidation in Kolonkarzinomzellen durch Co-Kultivierung mit Adipozyten und der Initiierung des EMT-Prozesses festgestellt (76). Dies deutet auf eine Wechselwirkung zwischen der Beta-Oxidation und dem Prozess der epithelial-mesenchymalen Transition hin.

Die Pathogenität der Beta-Oxidation als Energielieferant in der Krebsprogression ist nicht primär auf Mutationen von Beta-Oxidationsenzymen und deren Regulatoren, wie beispielsweise Fettsäuretransportprotein CD36, zurückzuführen, sondern vielmehr auf deren Überexpression (74, 77).

Es besteht eine Korrelation zwischen erhöhter CD36-Expression und der Aktivierung der epithelial-mesenchymalen Transition (78). CD36 fördert den EMT-Prozess zumindest teilweise über den TGF- β -Signalweg, indem es zu einer verminderten Expression epithelialer Marker führt, wie zum Beispiel E-Cadherin, und zur Überexpression mesenchymaler Marker, wie zum Beispiel Vimentin (79). Dies führt zum Verlust der Zelladhäsion, wodurch die Zellen ein invasives, metastasierendes Potenzial erlangen (43).

Die Rolle von CD36 in der Krebsprogression wurde bereits in verschiedenen Krebsarten nachgewiesen, darunter Brust- (80, 81), Prostata- (82), Eierstock- (69), Magen- (83) und Kolonkarzinome (84) sowie Glioblastome (85), hepatozelluläre Karzinome (86) und orale Plattenepithelkarzinome (77).

In seiner Studie untersuchte Pascual et al. das CD36-vermittelte Metastasierungspotenzial von oralen Plattenepithelkarzinomzellen in orthotopischen Mausmodellen. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die Blockade von CD36 durch neutralisierende Antikörper in Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (PECM) zu einer Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen führt (77). Dies verdeutlichte die Abhängigkeit der Lymphknotenmetastasierung von oralen Plattenepithelkarzinomen von der Fettsäureaufnahme über CD36.

Eine separate Untersuchung ergab eine gesteigerte Zellproliferation bei CD36-positiven PECM-Zellen (87). Eine erhöhte Expression von Ki-67, einem zellulären Marker für Proliferation, wurde in den CD36-positiven Zellen im Vergleich zu den CD36-negativen Zellen festgestellt (87).

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

1. Die retrospektive Analyse der CD36-Expression in Gewebeproben von Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom.
2. Die Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen der CD36-Expression und klinisch-pathologischen Patientendaten.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Besteht eine Assoziation zwischen dem Nachweis von CD36 in den Tumorgewebsproben und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen?
2. Kann der Nachweis von CD36 als prognostischer Biomarker dienen und sich als zusätzlicher diagnostischer Test für Tumorpatienten eignen?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte retrospektiv, basierend auf der Analyse von 83 Patienten mit der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms, welche zwischen 2010 und 2015 an der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und mit kurativer Absicht behandelt wurden.

Die Einschlusskriterien für das vorliegende Patientenkollektiv waren:

- 1) Eine histopathologisch gesicherte Erstdiagnose von oralem Plattenepithelkarzinom
- 2) Eine Tumorresektion an der Klinik und Poliklinik der MKG der LMU München
- 3) Follow-up von mindestens 60 Monaten
- 4) Vorhandensein von histopathologischen Tumorgewebeblöcken der entnommenen Resektate

Ausschlusskriterien für das vorliegende Patientenkollektiv waren:

- 1) Patienten mit einer anderen malignen Erkrankung im Kopf- und Halsbereich in der Vorgeschichte zum damaligen Zeitpunkt
- 2) Patienten mit einer bereits stattgefundenen Radio- und/oder Chemotherapie zum damaligen Zeitpunkt
- 3) Patienten mit einer bereits stattgefundenen Antikörpertherapie zum damaligen Zeitpunkt

Die Studie von Haidari et. al. (88), an der die Autorin der vorliegenden Dissertation maßgeblich mitgewirkt hat, weist inhaltliche Überschneidungen mit dieser Arbeit auf. Diese Überschneidungen betreffen insbesondere Teile des Material- und Methodikabschnittes sowie einige Ergebnisse.

2.2 Datenerhebung

Folgende Daten wurden für jeden Patienten anhand der Patientenakten aus dem chirurgischen Archiv sowie aus der elektronischen Patientendokumentation der SAP-Software (Systemanalyse Programmentwicklung) erfasst:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Tumorlokalisation
- Datum des ersten operativen Resektionstermins
- Rezidiv
- Gesamtüberlebensdauer

Aus den histopathologischen Berichten des pathohistologischen Instituts der LMU München wurden folgende Daten erhoben:

- Tumorgröße (T)
- Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)
- Fernmetastasen (M)
- Grading (G)
- Befund der Resektionsränder
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten
- Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Lymphgefäßinvasion (L)
- Venengefäßinvasion (V)

Alle Gewebeproben wurden gemäß den Angaben der International Union Against Cancer (UICC) TNM-Klassifikation von 2017 klassifiziert.

Datenerfassung bezüglich:

- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- BMI
- Cholesterinwerte
- Triglyzeridwerte
- Vorhandensein von Hypercholesterinämie
- Einnahme von Cholesterin- bzw. Lipidsenkern

zum Zeitpunkt des ersten operativen Resektionstermins erwies sich aufgrund der Retrospektivität der Studie und unzureichender Dokumentation als unvollständig.

CD36-Expression wurde anhand von Ergebnissen immunhistologischer Färbungen erfasst.

2.3 Pathohistologisches Verfahren zum Nachweis von CD36

2.3.1 Tissue-Micro-Array Herstellung

Die Rekrutierung von zugehörigen Gewebeproben erfolgte aus dem pathohistologischen Institut der LMU München. Um die immunhistologische Färbung ressourcenschonend sowie möglichst unter standardisierten Färbbedingungen und somit unter besserer Vergleichbarkeit durchführen zu können, wurde im pathohistologischen Institut der LMU München das von Kononen im Jahr 1998 vorgestellte (89) TMA-Verfahren eingesetzt.

2.3.2 Immunhistochemische Färbemethodik

Die immunhistologische Färbung erfolgte automatisiert mit dem VENTANA-Benchmark-XT-Gerät (Ventana Medical Systems) unter Anwendung des XT ultraView-DAB-Detektionskits (Ventana Medical Systems) (Tabelle 4).

Vorbehandlungsphase	Entparaffinierung und Erhitzung unter Einsatz von <i>p</i> ProTaq EDTA-Pufferlösung; Konzentration: 1 mM; pH-Wert 8,0; Hersteller: Quartett; Produktnummer: 400500192
Inkubation	Primärantikörper: CD36; Herkunft: Mouse; Klonalität: monoklonal; Klon: OT13F4; Verdünnung: 1:50; Hersteller: OriGene Technologies GmbH, Herford, Germany; Inkubationszeit: 60 min bei Raumtemperatur
Detektionssystem	ImmPRESS Anti-Mouse IgG Polymer Kit (Fa.Vector, MP-7402)
Chromogen	DAB + (Fa.Agilent Technologies, K3468)
Gegenfärbung	Hematoxylin Gill's Formula (Fa.Vector, H-3401)

Tabelle 4: Immunhistochemisches Protokoll

2.3.3 Auswertung der immunhistochemischen Färbung

Die Auswertung der immunhistochemischen Färbung erfolgte mittels Lichtmikroskopie. Der Zusammenhang zwischen den klinischen und pathologischen Befunden blieb unbekannt, um die verblindete Durchführung der Auswertung gewährleisten zu können.

Die semiquantitative Auswertung basierte auf der Beurteilung der Intensität der membranständigen Färbung im Sinne eines braunen Präzipitats des DAB- (3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid) Chromogens (Abbildung 2).

Zur einheitlichen Interpretation des CD36-Expressionsverhaltens wurde folgende Kategorisierung festgelegt (Tabelle 5).

Score 0	keine Expression nachweisbar
Score 1	schwache Expression nachweisbar
Score 2	moderate Expression nachweisbar
Score 3	starke Expression nachweisbar

Tabelle 5: Score Einteilung des CD36-Expressionsverhaltens

Die Score Einteilung 0 und 1 wurde unter niedriger CD36- Expressionsrate sowie die Score Einteilung 2 und 3 unter hoher CD36-Expressionsrate zusammengefasst.

Die Farbescores wurden anschließend mit erhobenen klinischen und histopathologischen Befunden in Microsoft Excel tabellarisch zusammengeführt.

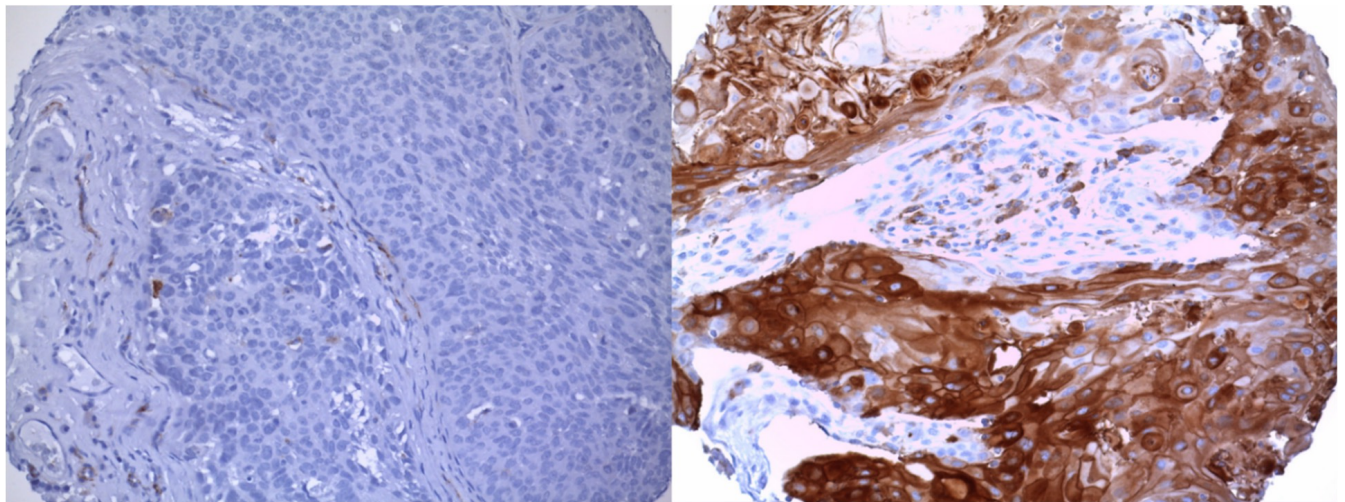


Abbildung 2: Auswertung der gefärbten histologischen Schnitte bezüglich des CD36-Expressionsverhaltens, basierend auf der Intensität des braunen Präzipitats des DAB-Chromogens (88). Links: niedrige CD36-Expressionsrate, rechts: hohe CD36-Expressionsrate

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms R software Version 4.0.3 (R Core Team (2020)). Für die Erstellung bestimmter Abbildungen wurde zusätzlich die Statistiksoftware SPSS V. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet.

Für die metrische Variable „Alter zum Zeitpunkt der OP“ (berechnet als Differenz zwischen dem Geburtsdatum und dem Operationsdatum) wurden der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD), der Median sowie das 95 %-Konfidenzintervall (KI) ermittelt. Zur Analyse kategorialer Variablen wurden relative und absolute Häufigkeiten bestimmt.

Daraufhin erfolgte der Vergleich der Patientengruppen mit niedriger und hoher CD36-Expression mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder des Fisher-Exakt-Tests, abhängig von der Zellanzahl in der Kreuztabelle, um die Testvoraussetzungen zu erfüllen. Um die Voraussetzung der Normalverteilung

für den t-Test zu überprüfen, wurde die metrische Variable „Alter zum Zeitpunkt der Operation“ mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Da die Normalverteilungsannahme bestätigt wurde, kam der t-Test zur Anwendung.

Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen den unabhängigen Studienvariablen (Alter, Geschlecht, T-Stadium, CD36-Expression und Grading) und dem primären Studien-Outcome (N-Stadium N0 vs. N+) zu untersuchen. Dabei ließ sich die Wahrscheinlichkeit eines positiven N-Stadiums (N+) in Abhängigkeit von den genannten Prädiktoren bestimmen. Die Stärke des Zusammenhangs wurde durch die Berechnung der Odds Ratios (ORs) und 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) der unabhängigen Variablen quantifiziert. Ein Odds Ratio größer als 1 ließ darauf schließen, dass die jeweilige Variable mit einem erhöhten Risiko für ein positives N-Stadium (N+) assoziiert war.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den unabhängigen Variablen (Alter zum Zeitpunkt der Tumoresektion, Grad der CD36-Expression, Tumorgröße) und der abhängigen ordinalen Variable (N-Stadium) wurde mittels ordinaler Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Modellierung wurde die Proportional-Odds-Logit-Regression (POLR) verwendet, implementiert durch die Funktion polr aus dem R-Paket MASS in der statistischen Software R. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen den unabhängigen Variablen und dem Risiko eines höheren N-Stadiums wurde anhand von ORs und 95 %-KIs quantifiziert.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewendet, um den Zusammenhang zwischen der CD36-Expression (hoch vs. niedrig) und dem progressionsfreien Überleben zu analysieren. Patienten wurden als progressionsfrei definiert, wenn

sie zum jeweiligen Analysezeitpunkt die Progression noch nicht erlebt haben. Bei fehlenden Verlaufsdaten erfolgte eine Zensierung.

Um den Einfluss der CD36-Expression auf die Überlebenszeit unter Einbeziehung anderer Faktoren zu analysieren, wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell angewendet.

Alle Ergebnisse wurden anhand eines Signifikanzniveaus von 0,05 bewertet und bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektives

Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv von 83 Patienten wurde auf die Verteilung der CD36-Expression (niedrige versus hohe CD36-Expression) untersucht. Die Scores 0 und 1 wurden als niedriges CD36-Expressionsmuster, die Scores 2 und 3 als hohes CD36-Expressionsmuster definiert. Ein hohes CD36-Expressionsmuster wurde bei 38 von 83 (45,8 %) Patienten nachgewiesen. Bei 45 von 83 (54,2 %) Patienten lag dementsprechend ein niedriges CD36-Expressionsmuster vor (Abbildung 3).

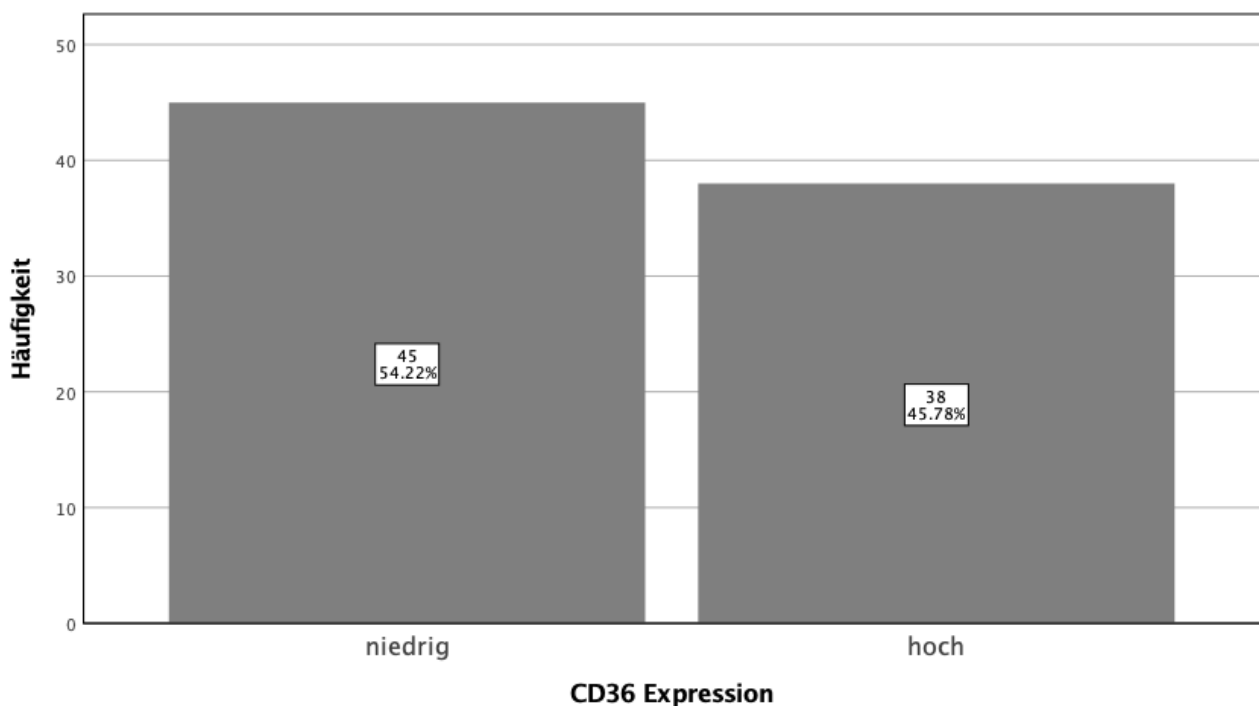


Abbildung 3: Verteilung des CD36-Expressionsmusters im untersuchten Patientenkollektiv

3.1.1 Alter und Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 33 (40 %) Frauen und 50 (60 %) Männern zusammen. Das mittlere Alter des Patientenkollektivs betrug $64,6 \pm 16,5$ Jahre (Median: 64,1; 95 %-KI: 60,98–68,19) (Abbildung 4). In der Gruppe mit niedriger CD36-Expression betrug das Alter bei OP im Mittel $63,7 \pm 16,5$ Jahre (Median: 63,9; 95 %-KI: 58,78–68,70), während die Gruppe mit hoher CD36-Expression ein mittleres Alter von $65,6 \pm 16,7$ (Median: 66,4; 95 %-KI: 60,10–71,06) aufwies. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,708$) (Abbildung 5).

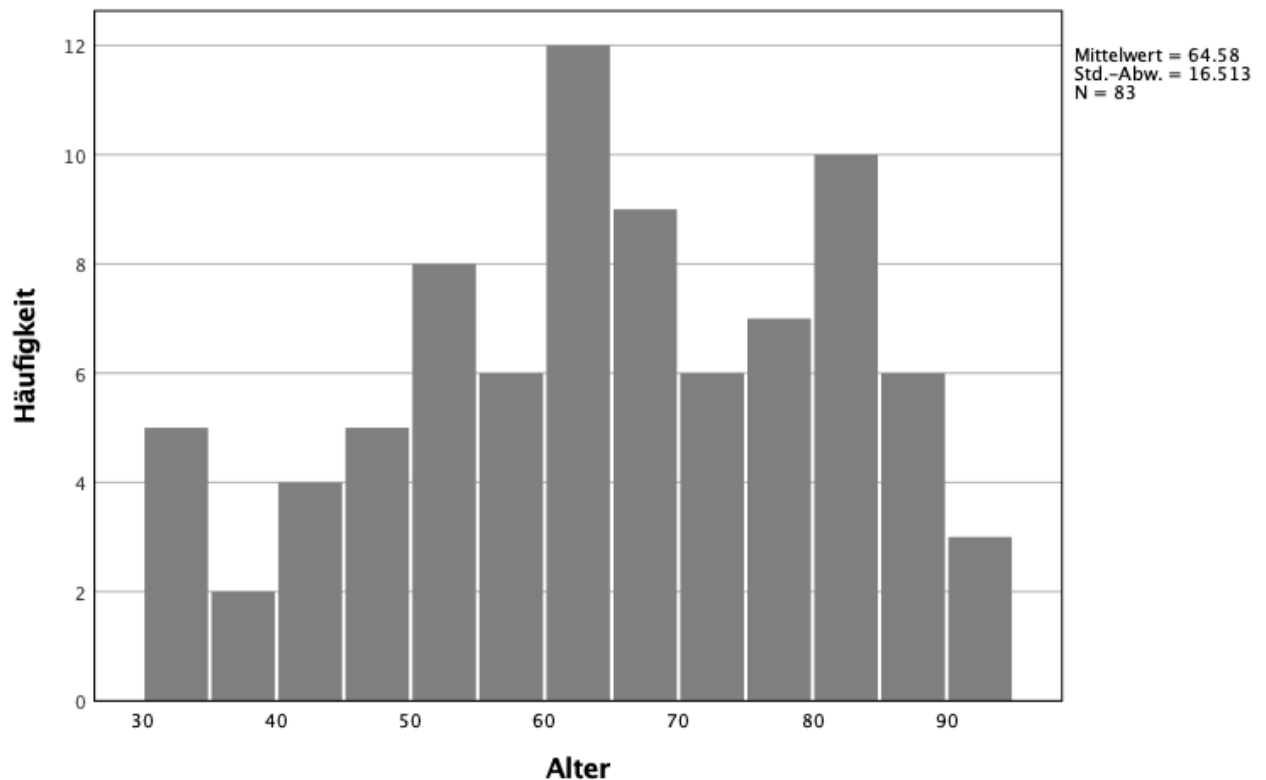


Abbildung 4: Histogramm der Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv

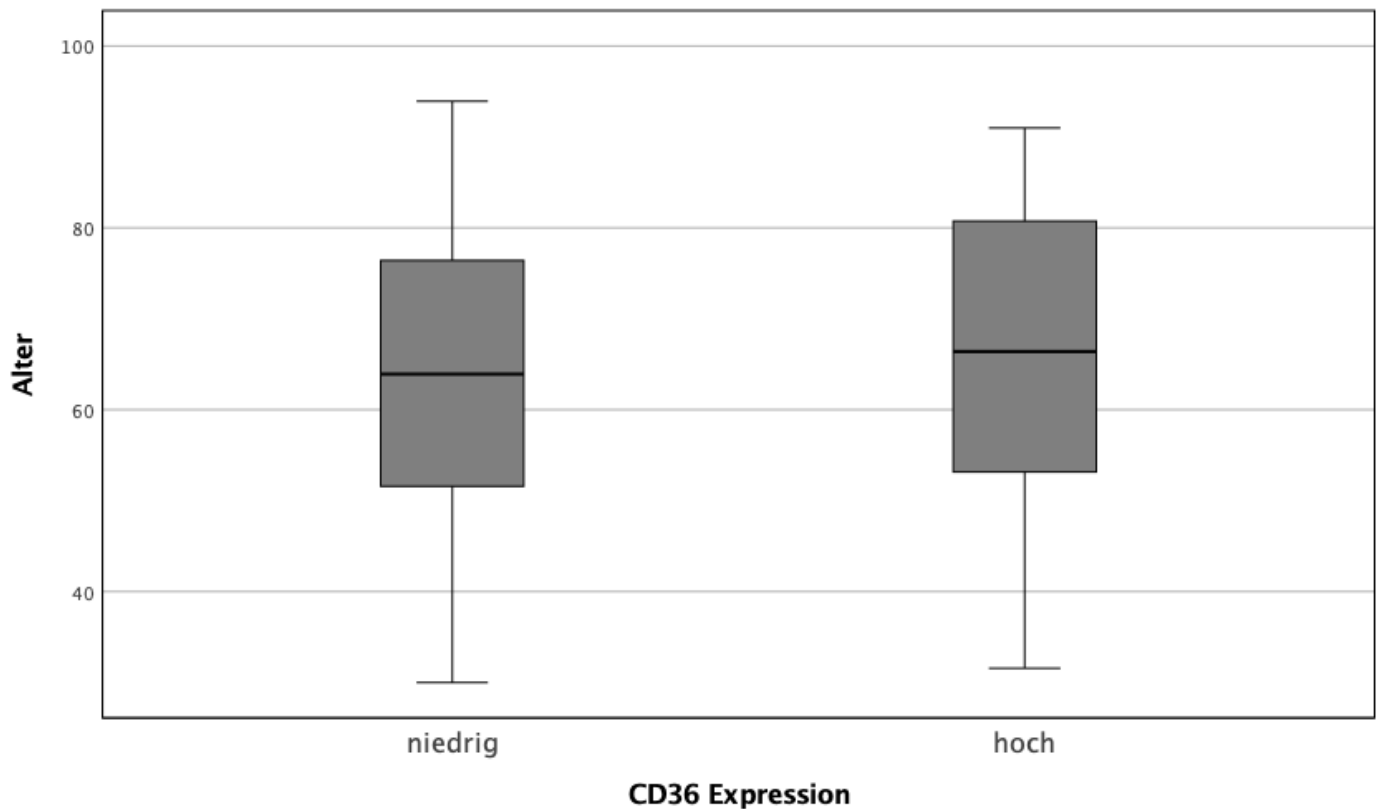


Abbildung 5: Vergleich des Alters bei der Operation zwischen der Gruppe mit niedriger versus hoher CD36-Expression. Box-Plot-Darstellung. t-Test: $p = 0,708$

Bei der Gruppe der Frauen wiesen 17 (20,5 %) eine niedrige und 16 (19,3 %) eine hohe CD36-Expression auf. Bei 22 (26,6 %) Männern wurde eine hohe, bei 28 (33,7 %) eine niedrige CD36-Expression festgestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,688$) zwischen der Geschlechtsverteilung und der CD36-Expression nachgewiesen werden (Abbildung 6).

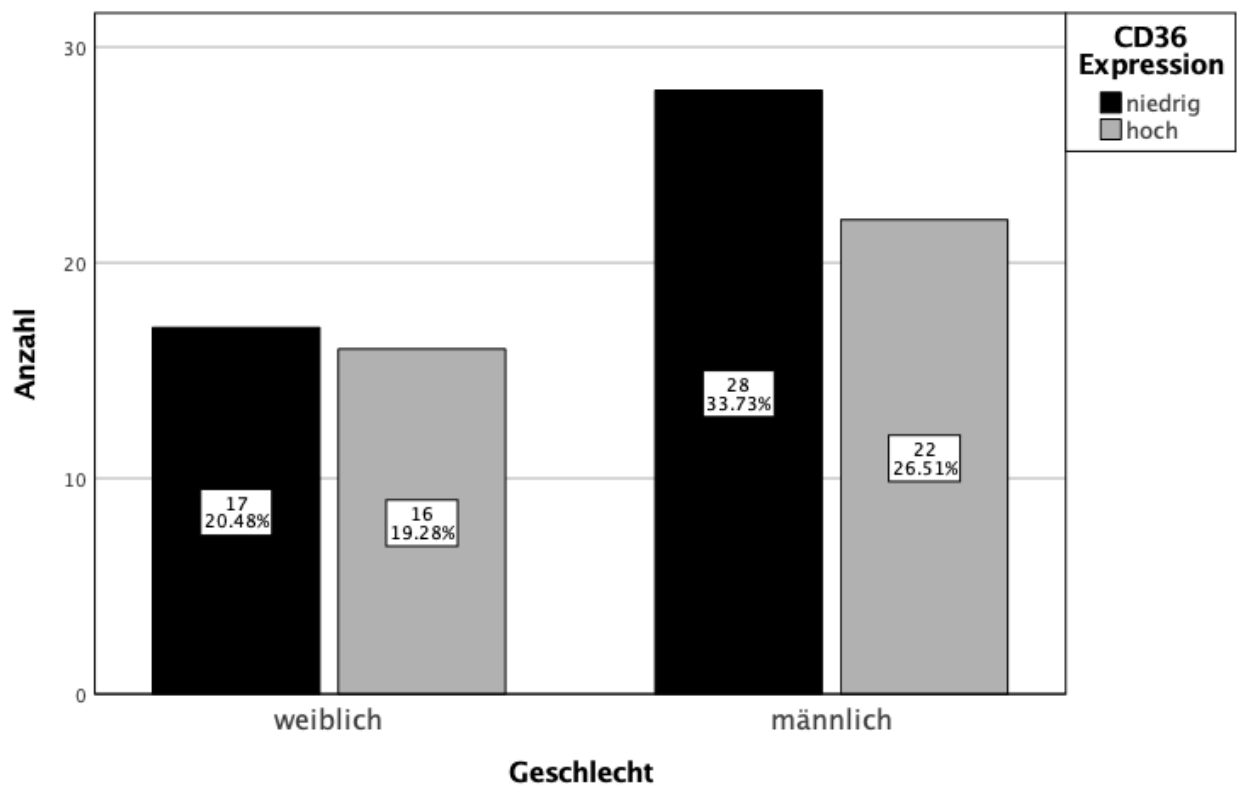


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der CD36-Expression.
Pearson's χ^2 -Test. $p = 0,688$

3.1.2 Tumorlokalisation

Die häufigste Lokalisation des oralen Plattenepithelkarzinoms im untersuchten Patientenkollektiv war der Processus alveolaris mandibulae (29/83, 34,9 %) und der Mundboden (19/83, 22,9 %). Das Plattenepithelkarzinom der Zunge wurde in 18,1 % der Fälle diagnostiziert. Der Processus alveolaris maxillae und der Hartgaumen waren in 14,5 % der Fälle, der Weichgaumen in 9,6 % der Fälle betroffen.

3.1.3 T-Status

Die meisten der untersuchten Tumoren wurden mit 34 % (28/83) dem T1-Stadium zugeordnet, gefolgt vom T4-Stadium mit 29 % (24/83). Das T2-Stadium wurde in 23 % (19/83) und das T3-Stadium in 14 % (12/83) der Fälle diagnostiziert

Die Tumoren des Stadiums T1 wiesen in 7 Fällen (8,4 %) eine hohe und in 21 Fällen (25,3 %) eine niedrige CD36-Expression auf. In 15 Fällen der Tumore des Stadiums T4 (18,1 %) konnte eine hohe und in 9 Fällen (10,8 %) eine niedrige CD36-Expression festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verteilung des T-Stadiums und der CD36-Expression war nachweisbar ($p = 0,046$) (Abbildung 7). So zeigten Tumore des Stadiums T1 häufiger eine niedrigere CD36-Expression und Tumore des Stadiums T4 häufiger eine hohe CD36-Expression.

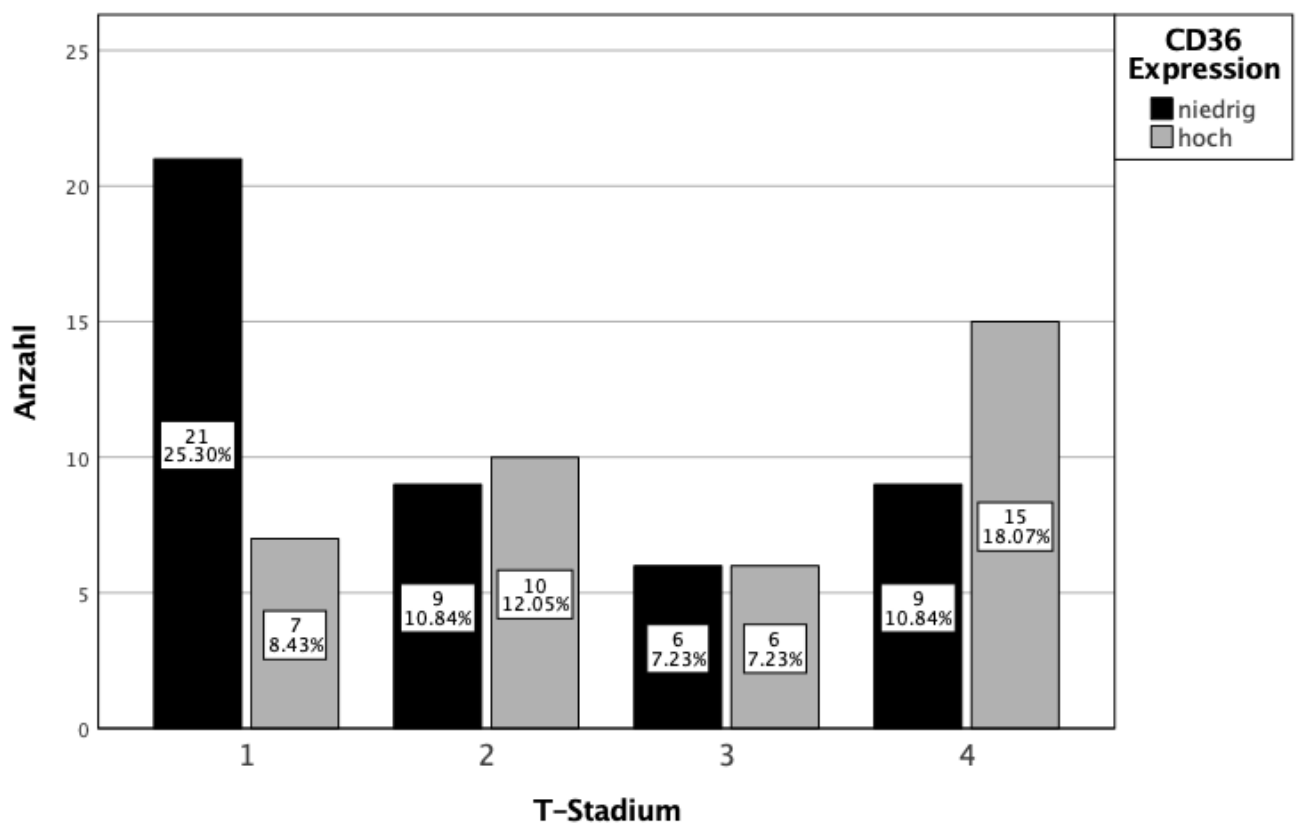
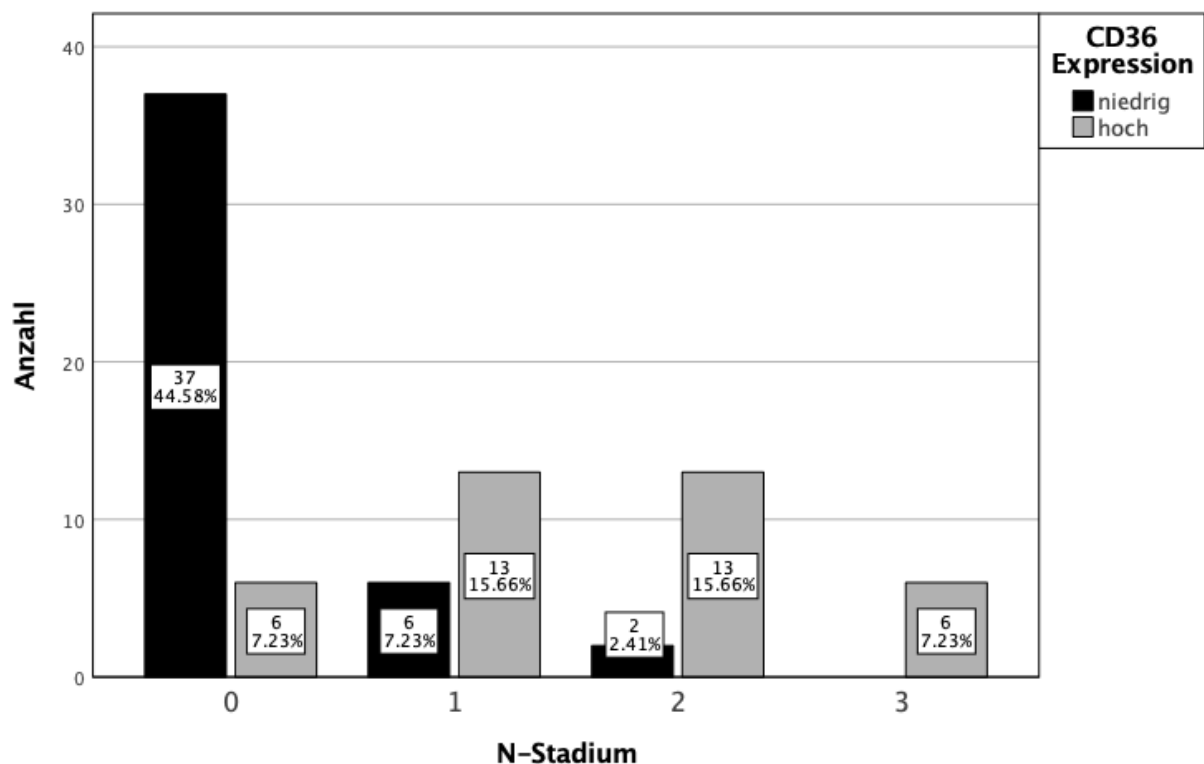


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und der CD36-Expression. Pearson's Chi²-Test. $p = 0,046$.

3.1.4 N-Status

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen 40 Patienten (48,2 %) einen positiven N-Status (N1, N2, N3) auf. Hierbei war das häufigste N-Stadium das Stadium N1 (n = 19; 22,9 %), gefolgt von N2 (n = 15; 18,1 %) und N3 (n = 6; 7,2 %).

Während lediglich bei 6 Patienten (7,2 %) mit einem N0-Status eine hohe CD36-Expression nachgewiesen wurde, waren es 13 Patienten (15,7 %) im Stadium N1, 13 Patienten (15,7 %) im Stadium N2 und alle 6 Patienten im Stadium N3 (7,2 %). Insgesamt zeigte sich bei den Fällen mit positivem Lymphknotenstatus (N-Stadium 1, 2 oder 3) in 32 Fällen (38,6 %) eine hohe CD36-Expression (Abbildung 8). Beim statistischen Test zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem N-Stadium und der CD36-Expression ($p < 0,001$) in der univariaten Analyse.



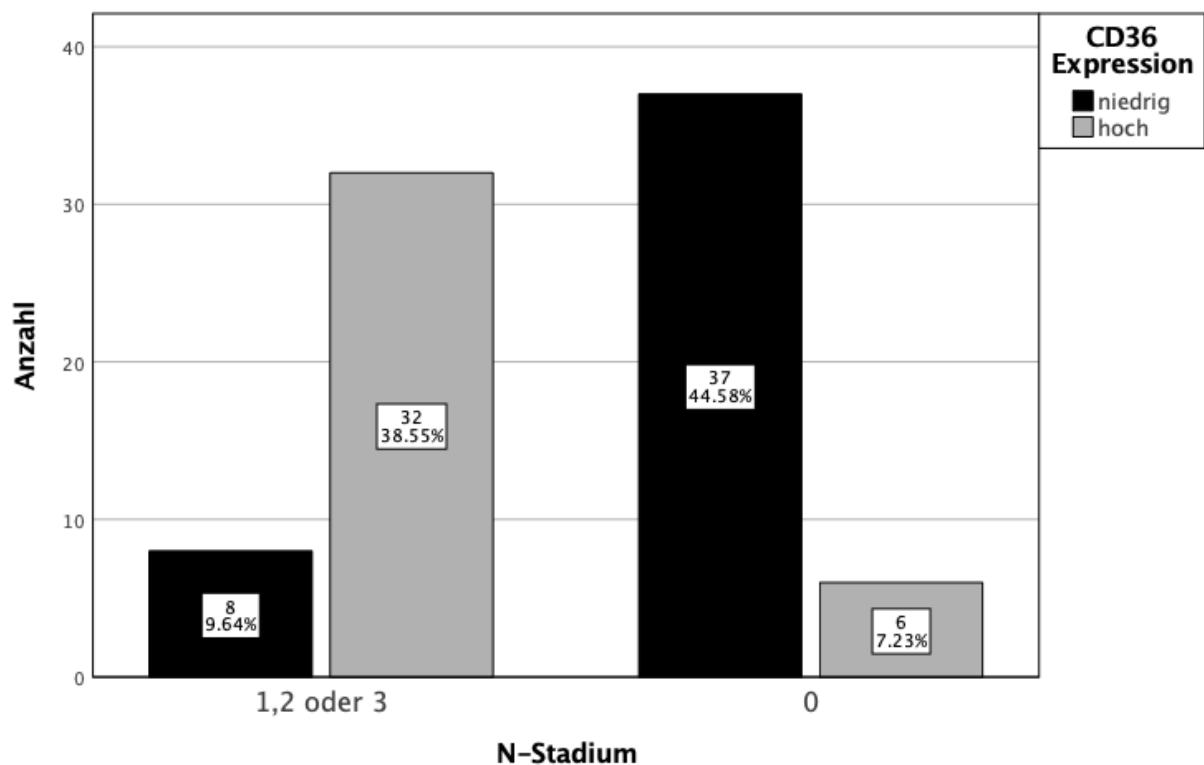


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der CD36-Expression und der Lymphknotenmetastasierung. Pearson's Chi²-Test. $p < 0,001$

Die Sensitivität des CD36-Biomarkers bezüglich des Auftretens der Lymphknotenmetastasierung betrug 80 %; dessen Spezifität 86 %. Der positive Vorhersagewert von hoher CD36-Expression bezüglich des pN+-Status (N-Stadium 1, 2 oder 3) lag bei 84 %. Der negative Vorhersagewert von niedriger CD36-Expression bezüglich des pN0-Status lag bei 82 %.

3.1.5 M-Status

Lediglich bei 5 von 83 Patienten (6,0 %) des gesamten Patientenkollektivs konnte zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Fernmetastase diagnostiziert werden. Bei allen 5 Patienten mit Stadium M1 stammen die Fernmetastasen von einem oralen Plattenepithelkarzinom mit hoher CD36-Expression (Abbildung 9). Aufgrund der fehlenden Zellzahl für das M-Stadium 1 bei der Gruppe mit niedriger CD36-Expression wurde der exakte Test nach Fisher angewendet, um den

Zusammenhang zwischen dem M-Stadium und der CD36-Expression statistisch zu überprüfen. Hierbei war der Zusammenhang zwischen dem M-Stadium und der CD36-Expression statistisch signifikant ($p = 0,017$).

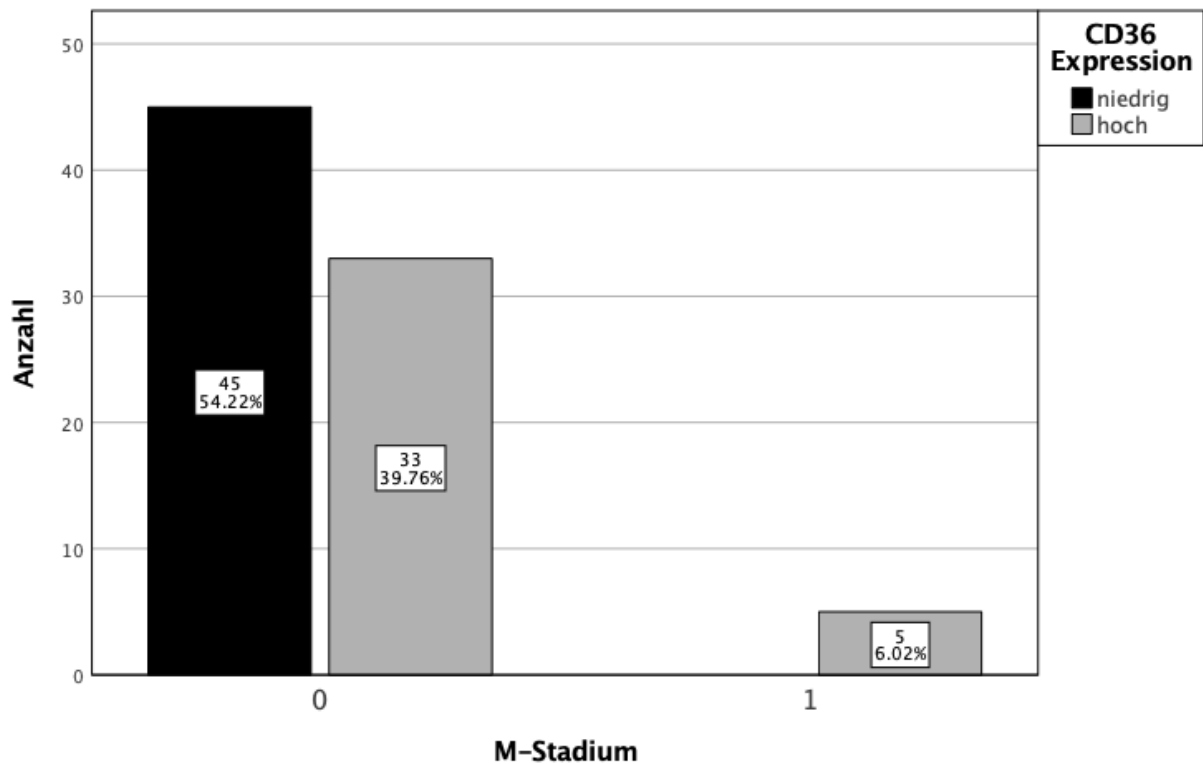


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem M-Stadium und der CD36-Expression. Exakter Test nach Fisher. $p = 0,017$

3.1.6 Differenzierungsgrad

Einen hohen Differenzierungsgrad (G1) wiesen 16 von 83 (19,3 %) untersuchten Tumoren auf. Mäßig differenziert (G2) waren 52 von 83 (62,7 %) Tumoren. Dem Stadium G3 waren 15 von 83 (18,1 %) Tumoren zugeordnet. Hoch differenzierte Tumoren wiesen in 2 Fällen (2,4 %) eine hohe und in 14 Fällen (16,9 %) eine niedrige CD36-Expression auf. Schlecht differenzierte Tumore des Stadiums G3 zeigten in 10 Fällen (12,1 %) ein hohes und in 5 Fällen (6,0 %) ein niedriges CD36-Expressionsmuster. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und der CD36-Expression konnte festgestellt werden ($p = 0,006$).

(Abbildung 10). So zeigte die Gruppe hoher Differenzierung (G1) häufiger ein niedriges CD36-Expressionsmuster, während die Gruppe mit schlechter Differenzierung (G3) häufiger ein hohes CD36-Expressionsmuster aufwies.

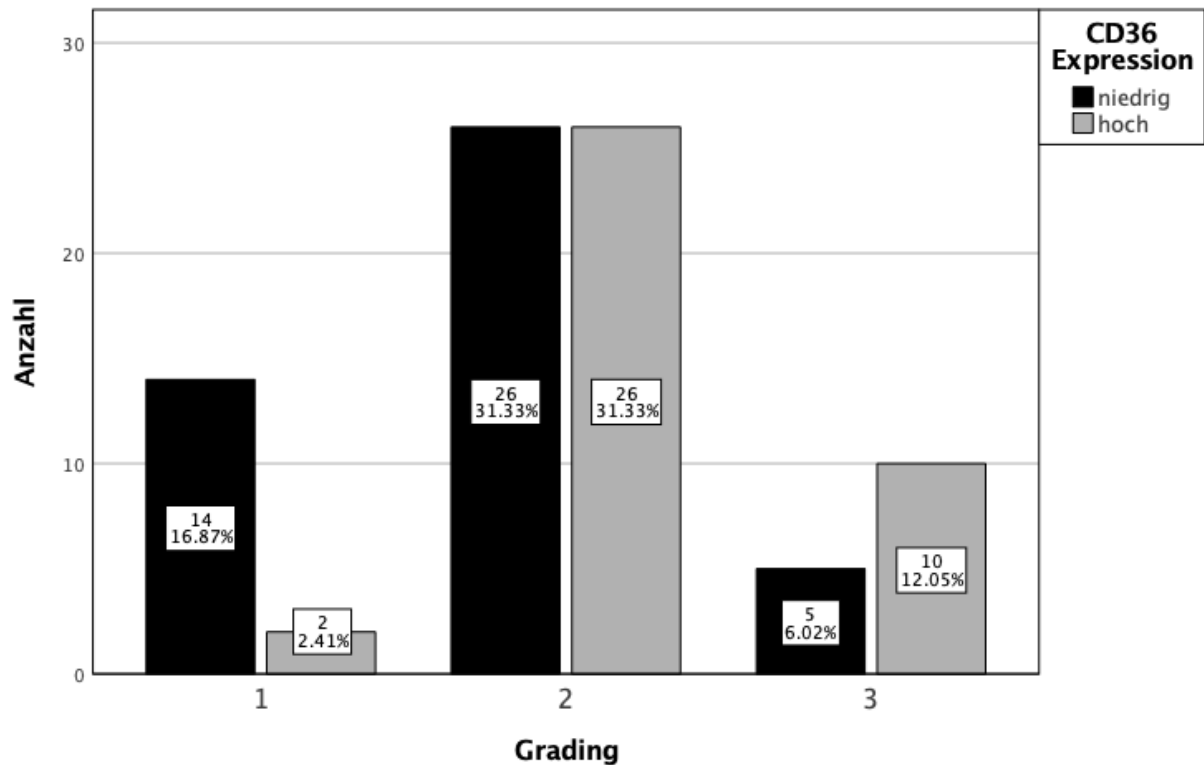


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Grading und der CD36-Expression. Exakter Test nach Fisher. $p = 0,017$

Tabelle 6 zeigt die vergleichende Statistik der Studienvariablen (univariate Analyse) zwischen den beiden Studiengruppen (niedriges versus hohes CD36-Expressionsmuster).

Klinischer Status	N	Gesamtanzahl N = 83	niedrige CD36- Expression N = 45	hohe CD36- Expression N = 38	p-Wert
Alter (zum Zeitpunkt der Tumorresektion) [Jahre]	83	64 (60,98-68,19)	64 (58,89-68,70)	66 (60,10-71,06)	0,708
Geschlecht	83				
weiblich		33 (40%)	17 (38%)	16 (42%)	0,688
männlich		50 (60%)	28 (62%)	22 (58%)	
Tumorgroße	83				
T1		28 (34%)	21 (47%)	7 (18%)	0,046
T2		19 (23%)	9 (20%)	10 (26%)	
T3		12 (14%)	6 (13%)	6 (16%)	
T4		24 (29%)	9 (20%)	15 (39%)	
Lymphknotenmetastasen	83				
N0		43 (52%)	37 (82%)	6 (16%)	<0,001
N1		19 (23%)	6 (13%)	13 (34%)	
N2		15 (18%)	2 (4.4%)	13 (34%)	
N3		6 (7.2%)	0 (0%)	6 (16%)	
Fernmetastasen	83				
M0		78 (94%)	45 (100%)	33 (87%)	0,017
M1		5 (6.0%)	0 (0%)	5 (13%)	
Differenzierungsgrad	83				
G1		16 (19%)	14 (31%)	2 (5.3%)	0,006
G2		52 (63%)	26 (58%)	26 (68%)	
G3		15 (18%)	5 (11%)	10 (26%)	

Tabelle 6: Vergleichende Analyse der klinisch-pathologischen Charakteristika des Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom CD36-Expressionsmuster. Für das Alter sind der Median und das 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Für die kategorialen Variablen sind Häufigkeit und % angegeben

3.2 Multivariate Analysen zur Untersuchung des Einflusses des CD36-Expressionsmusters auf die Lymphknotenmetastasierung

Es wurde eine logistische Regressionsanalyse mit N-Status (pN0 vs. pN+) als binäre abhängige Variable und mit klinisch-pathologischen Merkmalen: CD36-Expression (niedrig vs. hoch); Alter zum Zeitpunkt der chirurgischen Resektion; Geschlecht (weiblich vs. männlich); T-Klassifikation (T1, T2, T3, T4); Differenzierungsgrad (G1, G2, G3) als unabhängige Variablen durchgeführt (Tabelle 7). Die logistische Regressionsanalyse bestätigte einen Zusammenhang zwischen der CD36-Expressionsstärke und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (OR = 44,7; 95 %-KI: 10,0–316; $p < 0,001$). Ein hoher CD36-Expressionsgrad ging damit im Vergleich zu einem niedrigen Expressionsgrad mit einer 44,7-fach höheren Wahrscheinlichkeit eines N+-Status einher. In der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse konnte außerdem festgestellt werden, dass ein Differenzierungsgrad von G3 im Vergleich zu einem Grad G1 mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen N+-Status einhergeht (OR = 47,3; 95-% KI: 4,01–1,015; $p = 0,005$). Für die anderen Studienvariablen (Alter, Geschlecht und Tumorgröße) zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Klinischer Status	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
CD36-Expression			
Niedrige CD36-Expression			
Hohe CD36-Expression	44,7	10,0-316	<0,001
Alter (zum Zeitpunkt der Tumorresektion) [Jahre]	0,99	0,94-1,03	0,500
Geschlecht			
weiblich			
männlich	2,61	0,66-12,6	0,200
Tumorgröße			
T1			

Klinischer Status	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
T2	0,92	0,11-6,51	0,900
T3	0,57	0,06-4,66	0,600
T4	0,36	0,05-2,17	0,300
Differenzierungsgrad			
G1			
G2	3,17	0,51-28,6	0,200
G3	47,3	4,01-1,015	0,005

Tabelle 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse mit N-Status (+ versus -) als binäre abhängige Variable

Weiterhin wurde eine ordinale Regressionsanalyse mit dem N-Stadium als abhängige Variable durchgeführt (Tabelle 8). Die ordinale Regressionsanalyse ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der CD36-Expression und dem N-Stadium. Eine hohe CD36-Expression erhöhte die Wahrscheinlichkeit eines Upstaging des N-Stadiums um das 23,6-fache mit einem Konfidenzintervall 8.07–78.7 ($p < 0,001$). Für die anderen Studienvariablen zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Klinischer Status	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
CD36-Expression		
Niedrige CD36-Expression		
Hohe CD36-Expression	23,6	8,07-78,7
Alter (zum Zeitpunkt der Tumorresektion) [Jahre]	0,99	0,96-1,02
Tumorgröße		
T1		
T2	1,43	0,36-5,52
T3	1,32	0,30-5,52
T4	1,55	0,41-5,83

Tabelle 8: Ergebnisse der ordinalen Regressionsanalyse mit N-Stadium als abhängige Variable

3.3 Überlebenszeitanalyse

3.3.1 Analyse des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurde die Analyse des progressionsfreien Überlebens für eine hohe und niedrige CD36-Expression durchgeführt (Abbildung 11). Nach 12 Monaten Follow-up waren 86,6 % (39/45) der Patienten mit niedrigem CD36-Expressionsmuster und 76,3 % (29/38) der Patienten mit hohem CD36-Expressionsmuster noch „at risk“ (haben daher das Event, also die Progression, noch nicht erlebt). Nach weiteren 12 Monaten Follow-up (d. h. nach 24 Monaten) waren 84,4 % (38/45) der Patienten mit niedriger CD36-Expression und nur 57,9 % (18/38) der Patienten mit hoher CD36-Expression noch „at risk“. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups waren 31 von 45 Patienten (68,9 %) mit niedriger CD36-Expression noch „at risk“ und damit progressionsfrei, während in der Gruppe mit hoher CD36-Expression nur 13 von 38 (34,2 %) noch „at risk“ und damit progressionsfrei waren. Das anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnete mittlere Überleben des gesamten Patientenkollektivs lag bei 49,02 Monaten (95 %-KI: 43,17–54,88). Im Vergleich zur Patientengruppe mit hoher CD36-Expressionsrate (mittleres Überleben: 32,55 Monate; 95 %-KI: 25,08–40,02) wiesen die Patienten mit einem niedrigen CD36-Expressionsmuster (mittleres Überleben: 41,48 Monate; 95 %-KI: 36,49–46,47) ein längeres progressionsfreies Überleben auf. Der Unterschied wurde mithilfe des Log-Rank-Tests überprüft. Hierbei konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

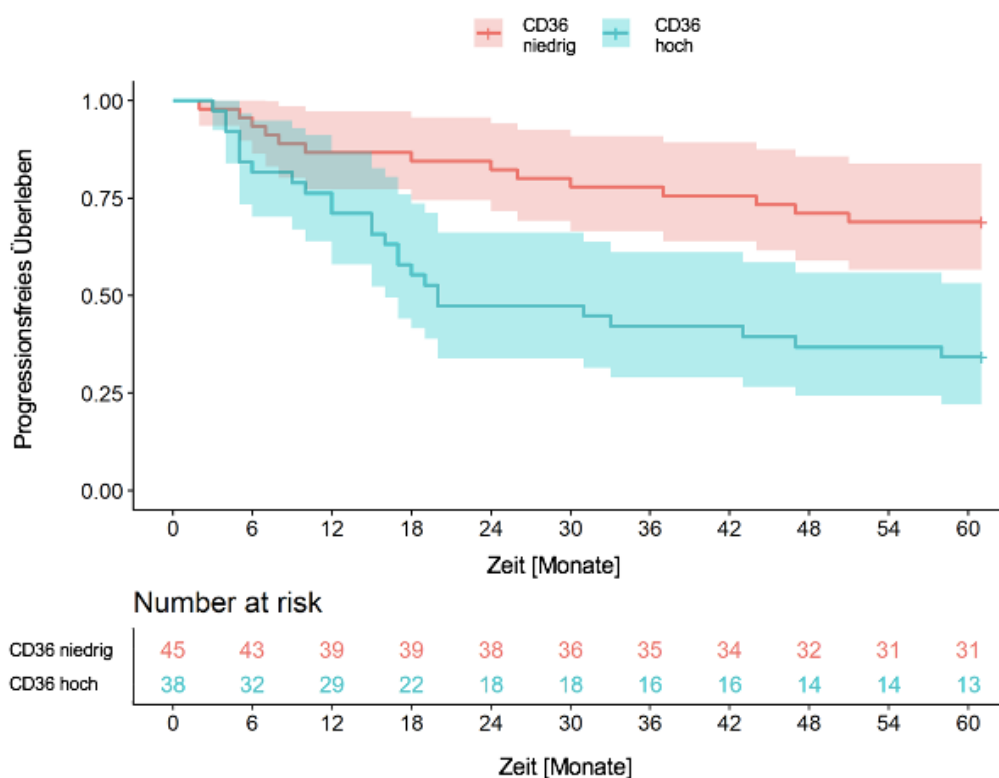


Abbildung 11: Graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom CD36-Expressionsmuster nach der Kaplan-Meier-Methode (88). Anzahl der Patienten unter Risiko, gibt die Anzahl der Patienten an, die zu dem angegebenen Zeitraum noch am Leben waren. Log-Rank-Test. $p < 0,001$

3.3.2 Cox-Regressionsanalyse

Der Einfluss der klinisch-pathologischen Variablen (CD36, Geschlecht, Alter, T-Stadium, N-Stadium, Grading) auf die Überlebenszeit wurde mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse ermittelt (Tabelle 9). Es konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen N-Stadium, Alter und Geschlecht und dem progressionsfreien Überleben gezeigt werden. Im Vergleich zum N0-Stadium zeigten N1 mit $HR = 2,42$ (95 %-KI: 0,91–6,42; $p = 0,076$), N2 mit $HR = 4,42$ (95 %-KI: 1,55–12,6; $p = 0,006$) und N3 mit $HR = 8,12$ (95 %-KI: 1,67–39,4; $p = 0,009$) deutlich erhöhte Hazard Ratios. Männliche Patienten zeigten im Vergleich zu Frauen ein 2,59-fach erhöhtes Risiko eines Events ($HR = 2,59$, 95 %-KI: 1,15–5,86; $p = 0,022$). Jedes weitere Lebensjahr erhöhte das Risiko des

Events um 5 % (HR = 1,05, 95 %-KI: 1,02–1,08; $p < 0,001$). Keine der anderen unabhängigen Variablen wies einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben auf. Insbesondere zeigte die CD36-Expression keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (HR = 1,35; 95 %-KI: 0,55–3,55, $p = 0,500$).

Klinischer Status	HR	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
CD36-Expression			
Niedrige CD36-Expression			
Hohe CD36-Expression	1,35	0,55-3,35	0,500
Alter (zum Zeitpunkt der Tumorresektion) [Jahre]	1,05	1,02-1,08	<0,001
Geschlecht			
weiblich			
männlich	2,59	1,15-5,86	0,022
Tumorgroße			
T1			
T2	1,20	0,41-3,50	0,700
T3	2,36	0,82-6,76	0,110
T4	1,92	0,72-5,13	0,200
Lymphknotenmetastasen			
N0			
N1	2,42	0,91-6,42	0,076
N2	4,42	1,55-12,6	0,006
N3	8,12	1,67-39,4	0,009
Differenzierungsgrad			
G1			
G2	1,54	0,52-4,58	0,400
G3	0,99	0,26-3,75	0,900

Tabelle 9: Ergebnisse der COX-Regressionsanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Studienvariablen auf das progressionsfreie Überleben

4 Diskussion

Ca. 5 % aller bösartigen Tumoren treten in der Mundhöhle auf, wobei Plattenepithelkarzinome mit einem Anteil von 95 % die häufigste Form darstellen (1, 2, 4).

Die Klassifikation der Mundhöhlenkarzinome erfolgt anhand des TNM-Schemas, das darauf abzielt, eine individualisierte Therapie und Risikoeinschätzung vorzunehmen (14, 15). Die lymphogene Metastasierung stellt dabei einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen führt zu einem invasiveren Therapievorgehen, da die Prognose in solchen Fällen erheblich beeinträchtigt ist. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit pN0-Status sind etwa dreimal höher im Vergleich zu Patienten mit pN+-Status, und das Rezidivrisiko nach abgeschlossener Therapie ist beim Lymphknotenbefall ebenfalls erhöht (26, 32, 34-36). In 20–40 % der Fälle tritt bei Mundhöhlenkarzinomen trotz eines klinisch und bildgebend unauffälligen Befundes eine okkulte Metastasierung auf (19). Die herkömmliche TNM-Klassifikation ermöglicht keine Vorhersage des Risikos für Lymphknotenmetastasen und berücksichtigt nicht die biologische Tumorerheterogenität. Daher ist es von besonderer Relevanz, weitere prognostische Faktoren zu identifizieren, die eine präzisere Tumorcharakterisierung und eine verbesserte Risikoeinschätzung ermöglichen.

Ziel dieser Arbeit bestand in der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem CD36-Expressionsgrad in oralen Plattenepithelkarzinombiopsaten und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasierung und somit der Eignung von CD36 als möglicher prognostischer Biomarker für Patienten mit oralen Plattenepithelkarzinomen.

Es erfolgte die Rekrutierung von insgesamt 83 Patienten, die nach der Erstdiagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden und für mindestens 60 Monate an Untersuchungen teilnahmen.

Unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers erfolgte eine immunhistochemische Färbung der zugehörigen Tumorgewebeblöcke und anschließende Kategorisierung hinsichtlich des CD36-Expressionsverhaltens. Die gewonnenen immunhistochemischen Befunde wurden mit den erhobenen klinisch-pathologischen Daten zusammengeführt und statistischer Analyse unterzogen.

Bei insgesamt 38 Patienten (45,8 %) wurde eine erhöhte CD36-Expression nachgewiesen. In den anderen bereits veröffentlichten Studien betrug die CD36-Expressionsrate 19 % im Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (90) und 73 % im Zervixkarzinom (79). Das unterschiedliche CD36-Expressionsverhalten ist unter anderem auf unterschiedliche Tumorbiologie, differierende immunhistochemische Nachweismethoden und unterschiedliche Einschlusskriterien beim Patientenkollektiv zurückzuführen.

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen 40 Patienten (48,2 %) einen N+-Status (N1, N2, N3) auf. Bei 13 Patienten (15,7 %) im Stadium N1, 13 Patienten (15,7 %) im Stadium N2 und bei allen 6 Patienten im Stadium N3 (7,2 %) wurde eine erhöhte CD36-Expression nachgewiesen. In der Gruppe der Patienten im N0-Stadium wurde lediglich bei 6 Patienten (7,2 %) eine erhöhte CD36-Expression festgestellt. Es konnte somit in der univariaten Analyse ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der CD36-Expressionsrate und der Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden (Pearson's Chi²-Test. $p < 0,001$). In unserem Patientenkollektiv ging ein hoher CD36-Expressionsgrad

im Vergleich zu einem niedrigen Expressionsgrad mit einer 44,7-fach höheren Wahrscheinlichkeit eines N⁺-Status einher (OR = 44,7; 95 %-KI: 10,0–316; $p < 0,001$).

Vergleichbare Studien bestätigten ebenfalls einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen der CD36-Expression und der Lymphknotenmetastasierung.

So zeigten Yoshida et al. in ihrer Untersuchung einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen CD36-Überexpression und der Progression des T-Status beim Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (90). In einer weiteren Studie von Deng et al. zur CD36-Expression im Zervixkarzinom konnte zusätzlich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der CD36-Expression und der Tumordifferenzierung nachgewiesen werden (79). Ähnliche Ergebnisse konnten in unserer Patientenkohorte erzielt werden. Die univariate Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Verteilung des T-Stadiums und der CD36-Expression ($p = 0,046$), in dem die Tumore des Stadiums T4 häufiger eine hohe CD36-Expression aufwiesen als die Tumore des Stadiums T1. Ebenso zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Grading und der CD36-Expression ($p = 0,006$), in dem die Tumore mit niedriger Differenzierung (G3) häufiger CD36-Überexpression zeigten als die Tumore mit hohem Differenzierungsgrad (G1).

In Analogie zu den Ergebnissen vergleichbarer Studien konnte in der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung anderer Variablen kein statistisch signifikanter Einfluss der CD36-Expression auf das progressionsfreie Überleben gezeigt werden (HR = 1,35; 95%-KI: 0,55–3,55, $p = 0,500$). Vielmehr zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen N-Stadium, Alter und Geschlecht und dem progressionsfreien Überleben.

Aufgrund der geringen Metastasierungswahrscheinlichkeit der Oberkieferkarzinome ist es in der Fachwelt umstritten, ob eine elektive Neck Dissection bei N0-Oberkieferkarzinomen im Allgemeinen indiziert ist oder ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt sein kann (91-95). Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mundhöhlenkarzinomen spricht eine konsensbasierte Empfehlung aus, wonach bei cT1N0-Tumoren im Oberkiefer auf eine Neck Dissection verzichtet werden kann (6). Diese Empfehlung gilt, wenn der Tumor die Grenzen des Alveolarfortsatzes und des harten Gaumens nicht überschreitet, die Invasionstiefe unter 3 mm liegt, eine regelmäßige Nachsorge garantiert werden kann sowie die histologische Auswertung die T-Kategorie sicherstellt (6).

Trotz dieser Empfehlung fehlen jedoch prospektive randomisierte Studien, die klare Risikogrenzen festlegen können, ab denen eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden soll. Zudem schließt die erschwerte präoperative Bestimmung der Invasionstiefe eine allgemeine Empfehlung zum Verzicht auf elektive Neck Dissection aus (6).

In unserem Patientenkollektiv betrug die Sensitivität von CD36 bezüglich des Auftretens der Lymphknotenmetastasierung 80 %, die Spezifität 86 %. Damit könnte zukünftig die CD36-Expression eine präzisere Charakterisierung der Tumorbilogie ermöglichen und somit bei der Erstellung individueller Risikoprofile hilfreich sein. Diese Erkenntnisse könnten wiederum Therapieentscheidungen zur Notwendigkeit einer Lymphknotenausräumung bei cT1N0-Oberkieferkarzinomen unterstützen.

Die Assoziation zwischen der erhöhten CD36-Expression und dem gesteigerten Risiko für Lymphknotenmetastasierung lässt sich durch folgende Mechanismen erklären. Die epithelial-mesenchymale Transition spielt dabei eine wichtige Rolle in der Dissemination von Krebszellen (40). Hierbei erlangen epitheliale Zellen mesenchymale Eigenschaften, was zu einem invasiven und metastasierenden

Verhalten führt, das durch erhöhte Migrations- und Invasionsfähigkeit sowie gesteigerte Resistenz gegenüber Apoptose gekennzeichnet ist (42, 43, 51).

Ein Zusammenhang zwischen der CD36-Expression und der epithelial-mesenchymalen Transition wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. In der Studie von Deng et al. zur Rolle der CD36-Expression im Zervixkarzinom konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer verminderten Expression von E-cadherin (einem epithelialen Marker der EMT) sowie einer erhöhten Expression von Vimentin (einem mesenchymalen Marker der EMT) und CD36-Überexpression festgestellt werden (79). In der Studie von Sakurai et al. zu oralen Plattenepithelkarzinomen konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden (87). Nath et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die CD36-Expression eng mit der Induktion des epithelial-mesenchymalen Übergangs beim hepatozellulären Karzinom (HCC) assoziiert ist (86).

In Anbetracht des gesteigerten Energiebedarfs von Krebszellen bei Zellproliferation und Metastasierung wurde in aktuellen Studien der metabolische Einfluss von Fettsäuren als potenzielle Energielieferanten untersucht. Die Analyse der Rolle des Lipidmetabolismus in der Progression des Prostatakarzinoms zeigte eine erhöhte Fettsäureaufnahme in den Prostatakrebszellen (82). Die Deletion von CD36 führte in Tiermodellen zur Verlangsamung der Prostatakrebsprogression (82). Ebenso wurde beobachtet, dass eine gesteigerte Fettsäureaufnahme durch CD36 zur Induktion der EMT im hepatozellulären Karzinom führt (86).

Die Studie von Pascual et al. zeigte, dass Palmitinsäure und eine fettreiche Ernährung das metastasierende Potenzial von Krebszellen in einer CD36-abhängigen Weise steigern (77). Zusätzlich wurde in Mausmodellen festgestellt, dass die Blockierung von CD36 durch neutralisierende Antikörper die Metastasierung von

Mundhöhlenkrebs hemmt (77). Die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf den Menschen bleibt jedoch unklar.

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass eine wechselseitige Beziehung zwischen der Expression von CD36 und Ernährungsfaktoren existieren könnte. Nach der Definition der American Society of Clinical Oncology stellt Übergewicht einen der Risikofaktoren für Krebssterblichkeit dar (96). Eine ausgewogene mediterrane Ernährung, reich an Gemüse, Früchten, Olivenöl und mehrfach ungesättigten Fettsäuren, zeigt nachweislich eine signifikante Reduktion des Risikos für die Entwicklung eines Mundhöhlenkarzinoms (97-100).

Das wenig erforschte, jedoch klinisch relevante Gebiet der prä- und postoperativen Ernährungseinflüsse auf die Lymphknotenmetastasierung könnte als Grundlage für zukünftige therapeutische Interventionen dienen. Dies könnte einen Beitrag zur Beeinflussung der Tumorprogression und Prognose leisten.

Im Folgenden werden die Limitationen dieser Arbeit kritisch analysiert.

Primär ist zu beachten, dass die vorliegende Studie einem retrospektiven Studiendesign unterliegt, was unvermeidlich mit bekannten Limitationen einhergeht und einen geringeren Evidenzgrad impliziert. Aufgrund dieser retrospektiven Herangehensweise konnten nicht sämtliche relevante Daten vollständig erfasst werden. Somit konnte die Bewertung des Zusammenhangs zwischen der CD36-Expression und dem BMI, als Indikator für Fettsäureaufnahme, aufgrund der unvollständigen Datenlage nicht beurteilt werden.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass vergleichbare Studien keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Ausmaß der epithelial-mesenchymalen Transition im hepatozellulären Karzinom aufweisen (86). Diese Beobachtung legt nahe, dass der BMI möglicherweise keine verlässliche Messgröße für die individuelle Fettsäureaufnahme darstellt.

Eine weitere limitierende Größe dieser Arbeit ist die begrenzte Fallzahl, auch wenn diese im Durchschnittsbereich im Vergleich zu anderen Studien zu diesem Thema liegt.

Eine zusätzliche Schwäche besteht darin, dass alle Patienten in unserer Studienkohorte eine chirurgische Intervention erforderten, was auf einen tendenziell schwereren Krankheitsverlauf hindeutet. Des Weiteren ist anzumerken, dass regelmäßige Follow-up-Termine wahrscheinlicher bei Patienten sind, die auf kontinuierliche Überwachung angewiesen sind. Dies könnte dazu geführt haben, dass eher Patienten mit einem schwerwiegenderen Krankheitsverlauf in die Studie eingeschlossen wurden. Infolgedessen besteht die Möglichkeit, dass die beobachtete Korrelation zwischen der CD36-Expression und der Lymphknotenmetastasierung in unserer Patientenkohorte ausgeprägter ist als bei der Gesamtheit aller Patienten mit dem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.

Trotz der Limitationen retrospektiver Studien bezüglich prognostischer Aussagen legen die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass die CD36-Expression potenziell eine risikobasierte Beurteilung in Bezug auf die Lymphknotenmetastasierung bei oralen Plattenepithelkarzinomen ermöglichen könnte. In Kombination mit anderen Risikofaktoren könnte die CD36-Expression somit die Therapieentscheidungen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Neck Dissection unterstützen.

Um diese Schlussfolgerungen zu validieren, sind weitere prospektive Studien mit größerer Fallzahl erforderlich. Eine Analyse der zugrunde liegenden Mechanismen, durch die CD36 zur Lymphknotenmetastasierung von oralen Plattenepithelkarzinomen beitragen könnte, ist von großem klinischem Interesse. Dies könnte potenziell neue therapeutische Ansätze aufzeigen. Relevant wäre die Untersuchung, ob die Blockade von CD36 durch neutralisierende Antikörper erfolgversprechend ist und inwiefern dies die Lymphknotenmetastasierung beeinflusst.

Die Analyse der Rolle der externen Fettsäureaufnahme in der prä- und postoperativen Ernährung und deren potenziellen Einfluss auf die Lymphknotenmetastasierung könnte neue non-invasive Behandlungskonzepte für die klinische Praxis aufzeigen.

5 Zusammenfassung

Das Auftreten der lymphogenen Metastasierung beim oralen Plattenepithelkarzinom gilt als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren, da es mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einer etwa dreimal niedrigeren 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit pN0-Stadium assoziiert ist (25,33-35).

Die herkömmliche TNM-Klassifikation ermöglicht jedoch keine präzise Einschätzung des Lymphknotenmetastasierungsrisikos, was die Identifikation weiterer prognostischer Faktoren erforderlich macht.

Diese Studie hatte zum Ziel, die Korrelation zwischen dem CD36-Expressionsgrad und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei oralen Plattenepithelkarzinomen zu untersuchen.

Insgesamt wurden 83 Patienten mit der Diagnose eines oralen Plattenepithelkarzinoms eingeschlossen, welche zwischen 2010 und 2015 an der Klinik und Poliklinik der MKG der LMU München mit kurativer Absicht behandelt wurden. Es erfolgte retrospektive Datenerhebung anamnestischer, klinischer und pathohistologischer Parameter. Mithilfe immunhistochemischer Färbemethodik wurden die zugehörigen Tumorgewebeblöcke anhand des CD36-Expressionsverhaltens kategorisiert. Die erhobenen Daten wurden anschließend einer statistischen Analyse unterzogen.

Eine erhöhte CD36-Expression wurde bei 38 (45,8 %) von 83 Patienten nachgewiesen. 40 Patienten (48,4 %) wiesen einen N+-Status (N1, N2, N3) auf. Bei 32 von 40 Patienten (38,6 %) mit N+-Status lag eine erhöhte CD36-Expression vor, während lediglich bei 6 von 43 (7,2 %) Patienten mit einem N0-Status erhöhte CD36-Expression festgestellt wurde. Die statistische Analyse zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der CD36-

Expressionsrate und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (Pearson's Chi²-Test, $p < 0,001$). Die Überexpression von CD36 war in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu einem niedrigen Expressionsgrad mit einem 44,7-fach höheren Risiko für Lymphknotenmetastasierung assoziiert (OR = 44,7; 95%-KI: 10,0–316; $p < 0,001$).

Der identifizierte Zusammenhang zwischen der CD36-Expression und dem Auftreten von lymphogener Metastasierung lässt darauf schließen, dass CD36 in Zukunft unterstützend bei Therapieentscheidungen und als potenzielles Ziel für neue spezifische therapeutische Ansätze agieren könnte. Weitere prospektive Studien sind jedoch erforderlich, um diese Schlussfolgerungen zu validieren und den genauen Mechanismus, durch den CD36 zur Lymphknotenmetastasierung beiträgt, zu verstehen.

6 Literaturverzeichnis

1. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. Results of the DOSAK tumor register. Mund Kiefer Gesichtschir. 2000;4 Suppl 1:216-25.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 5.überarbeitete, aktualisierte Ausgabe ed. Saarbrücken2006.
3. de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. Head Neck. 2010;32(3):357-67.
4. Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RC. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(7):751-8.
5. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. Oral Oncol. 1997;33(5):302-12.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Langversion 3.0, Registernummer: 007/100OI 2021 [Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/>].
7. Altieri A, Bosetti C, Talamini R, Gallus S, Franceschi S, Levi F, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. Br J Cancer. 2002;87(11):1227-9.
8. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes & Control: CCC. 2002;13(10):957-64.
9. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. 1999;94(10):1551-73.
10. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12(10):1091-4.
11. Bosetti C, Talamini R, Levi F, Negri E, Franceschi S, Airoldi L, et al. Fried foods: a risk factor for laryngeal cancer? Br J Cancer. 2002;87(11):1230-3.
12. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs DR, Jr., La Vecchia C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. Eur J Clin Nutr. 2000;54(6):487-9.
13. Ehrenfeld M, Joachim P, Jundt G, Waldhart E. Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, editors. Spezielle Chirurgie: Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung. 3 ed. Stuttgart: Thieme; 2002. p. 99-182.
14. Holtmann H, Hackenberg B, Wilhelm B. BASICS Mund-, Kiefer-und Plastische Gesichtschirurgie. München: Elsevier GmbH; 2015.
15. Wittekind C, Meyer H-J. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. ed. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
16. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? Virchows Arch. 2018;472(4):519-31.
17. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):122-37.
18. Metelmann H-R, Kaduk W. Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. In: Hans-Henning-Horch, editor. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4 ed. München Jena: Urban&Fischer; 2007. p. 670-743.

19. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(48):829-35.
20. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):751-8.
21. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1153-8.
22. Shah J, Candela F, Poddar A. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *The American journal of surgery.* 1990;160(4):405-9.
23. Cole I, Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Australian New Zealand journal of surgery.* 1997;67(12):860-5.
24. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, Yen TC, Wang HM, et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer.* 2008;112(5):1066-75.
25. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19(1):14-9.
26. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *The Laryngoscope.* 2005;115(4):629-39.
27. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42(3):229-39.
28. Carinci F, Pelucchi S, Farina A, De Franciscis G, Calearo C. Extension as a prognostic factor in oropharyngeal cancer: largest mucosal dimension compared with number of (sub)sites involved. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998;36(6):440-5.
29. Yamazaki H, Inoue T, Teshima T, Tanaka E, Koizumi M, Kagawa K, et al. Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control? *Anticancer Res.* 1998;18(2b):1261-5.
30. Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Kosugi S, Tanabe T, Hatakeyama K. Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg.* 2002;87(1):38-44.
31. Hemprich A, Müller RP. Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1989;18(1):39-42.
32. Tankéré F, Camproux A, Barry B, Guedon C, Depondt J, Gehanno P. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases. *Laryngoscope.* 2000;110(12):2061-5.
33. Amit M, Yen TC, Liao CT, Binbaum Y, Chaturvedi P, Agarwal JP, et al. Clinical nodal stage is a significant predictor of outcome in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically negative neck metastases: results of the international consortium for outcome research. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3575-81.
34. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol.* 2003;39(2):130-7.
35. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, et al. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer.* 2003;97(6):1464-70.
36. Rodrigo JP, Martínez P, Allonca E, Alonso-Durán L, Suárez C, Astudillo A, et al. Immunohistochemical markers of distant metastasis in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas. *Clin Exp Metastasis.* 2014;31(3):317-25.
37. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer.* 2003;3:453-8.

38. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer*. 2003;98(2):413-23.
39. Carr I. Lymphatic metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1983;2(3):307-17.
40. Zöller M. Zellinvasion und Metastasierung. In: Hiddemann W, Bartram C, editors. *Die Onkologie*. 2 ed. Heidelberg: Springer; 2010. p. 308-24.
41. Greenburg G, Hay ED. Epithelia Suspended in Collagen Gels Can Lose Polarity and Express Characteristics of Migrating Mesenchymal Cells. *The Journal of Cell Biology*. 1982;95(1):333-9.
42. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1776-84.
43. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420-8.
44. Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, et al. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(18):10356-61.
45. Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, Stemmler MP. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression. *Embo j*. 2021;40(18):e108647.
46. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CHM, Jones DL, et al. Cancer Stem Cells—Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Research*. 2006;66(19):9339-44.
47. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414:105+.
48. Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab Invest*. 1994;70(1):6-22.
49. Pathak S. Cytogenetic abnormalities in cancer: with special emphasis on tumor heterogeneity. *Cancer and Metastasis Reviews*. 1990;8(4):299-318.
50. Mani SA, Guo W, Liao M-J, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*. 2008;133(4):704-15.
51. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15(6):740-6.
52. Troeltzsch M, Haidari S, Boser S, Troeltzsch M, Probst FA, Ehrenfeld M, et al. What Factors Are Associated With Regional Recurrence After Operative Treatment of Oral Squamous Cell Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(12):2650-9.
53. Abumrad NA, El-Maghrabi MR, Amri EZ, Lopez E, Grimaldi PA. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36. *J Biol Chem*. 1993;268(24):17665-8.
54. Enciu AM, Radu E, Popescu ID, Hinescu ME, Ceafalan LC. Targeting CD36 as Biomarker for Metastasis Prognostic: How Far from Translation into Clinical Practice? *Biomed Res Int*. 2018;2018:7801202.
55. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2001;108(6):785-91.
56. Rios FJ, Ferracini M, Pecenin M, Koga MM, Wang Y, Ketelhuth DF, et al. Uptake of oxLDL and IL-10 production by macrophages requires PAFR and CD36 recruitment into the same lipid rafts. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76893.
57. Armesilla AL, Vega MA. Structural organization of the gene for human CD36 glycoprotein. *J Biol Chem*. 1994;269(29):18985-91.
58. Han J, Hajjar DP, Tauras JM, Nicholson AC. Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36. *J Lipid Res*. 1999;40(5):830-8.
59. Greenwalt DE, Lipsky RH, Ockenhouse CF, Ikeda H, Tandon NN, Jamieson GA. Membrane glycoprotein CD36: a review of its roles in adherence, signal transduction, and transfusion medicine. *Blood*. 1992;80(5):1105-15.

60. Zani IA, Stephen SL, Mughal NA, Russell D, Homer-Vanniasinkam S, Wheatcroft SB, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*. 2015;4(2):178-201.
61. Boullier A, Bird DA, Chang MK, Dennis EA, Friedman P, Gillotre-Taylor K, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:214-22; discussion 22-3.
62. Savill J, Hogg N, Haslett C. Macrophage vitronectin receptor, CD36, and thrombospondin cooperate in recognition of neutrophils undergoing programmed cell death. *Chest*. 1991;99(3 Suppl):6s-7s.
63. Ryeom SW, Sparrow JR, Silverstein RL. CD36 participates in the phagocytosis of rod outer segments by retinal pigment epithelium. *J Cell Sci*. 1996;109 (Pt 2):387-95.
64. McGilvray ID, Serghides L, Kapus A, Rotstein OD, Kain KC. Nonopsonic monocyte/macrophage phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes: a role for CD36 in malarial clearance. *Blood*. 2000;96(9):3231-40.
65. Sugihara K, Sugihara T, Mohandas N, Hebbel RP. Thrombospondin mediates adherence of CD36+ sickle reticulocytes to endothelial cells. *Blood*. 1992;80(10):2634-42.
66. Osz K, Ross M, Petrik J. The thrombospondin-1 receptor CD36 is an important mediator of ovarian angiogenesis and folliculogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):21.
67. Nickerson JG, Momken I, Benton CR, Lally J, Holloway GP, Han XX, et al. Protein-mediated fatty acid uptake: regulation by contraction, AMP-activated protein kinase, and endocrine signals. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5):865-73.
68. Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(11):732-49.
69. Ladanyi A, Mukherjee A, Kenny HA, Johnson A, Mitra AK, Sundaresan S, et al. Adipocyte-induced CD36 expression drives ovarian cancer progression and metastasis. *Oncogene*. 2018;37(17):2285-301.
70. Wang J, Li Y. CD36 tango in cancer: signaling pathways and functions. *Theranostics*. 2019;9(17):4893-908.
71. Taddei ML, Giannoni E, Fiaschi T, Chiarugi P. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases. *J Pathol*. 2012;226(2):380-93.
72. Buzzai M, Bauer DE, Jones RG, Deberardinis RJ, Hatzivassiliou G, Elstrom RL, et al. The glucose dependence of Akt-transformed cells can be reversed by pharmacologic activation of fatty acid beta-oxidation. *Oncogene*. 2005;24(26):4165-73.
73. Wang YN, Zeng ZL, Lu J, Wang Y, Liu ZX, He MM, et al. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes colorectal cancer cell metastasis by inhibiting anoikis. *Oncogene*. 2018;37(46):6025-40.
74. Ma Y, Temkin SM, Hawkrige AM, Guo C, Wang W, Wang XY, et al. Fatty acid oxidation: An emerging facet of metabolic transformation in cancer. *Cancer Lett*. 2018;435:92-100.
75. Halldorsson S, Rohatgi N, Magnusdottir M, Choudhary KS, Gudjonsson T, Knutsen E, et al. Metabolic re-wiring of isogenic breast epithelial cell lines following epithelial to mesenchymal transition. *Cancer Lett*. 2017;396:117-29.
76. Wen YA, Xing X, Harris JW, Zaytseva YY, Mitov MI, Napier DL, et al. Adipocytes activate mitochondrial fatty acid oxidation and autophagy to promote tumor growth in colon cancer. *Cell Death Dis*. 2017;8(2):e2593.
77. Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, Martin M, Castellanos A, Attolini CS, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature*. 2017;541(7635):41-5.
78. Nath A, Chan C. Genetic alterations in fatty acid transport and metabolism genes are associated with metastatic progression and poor prognosis of human cancers. *Sci Rep*. 2016;6:18669.
79. Deng M, Cai X, Long L, Xie L, Ma H, Zhou Y, et al. CD36 promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis in cervical cancer by interacting with TGF-beta. *J Transl Med*. 2019;17(1):352.
80. Dong L, Yuan Y, Opansky C, Chen Y, Aguilera-Barrantes I, Wu S, et al. Diet-induced obesity links to ER positive breast cancer progression via LPA/PKD-1-CD36 signaling-mediated microvascular remodeling. *Oncotarget*. 2017;8(14):22550-62.

81. Feng WW, Wilkins O, Bang S, Ung M, Li J, An J, et al. CD36-Mediated Metabolic Rewiring of Breast Cancer Cells Promotes Resistance to HER2-Targeted Therapies. *Cell Rep.* 2019;29(11):3405-20.e5.
82. Watt MJ, Clark AK, Selth LA, Haynes VR, Lister N, Rebello R, et al. Suppressing fatty acid uptake has therapeutic effects in preclinical models of prostate cancer. *Sci Transl Med.* 2019;11(478).
83. Jiang M, Wu N, Xu B, Chu Y, Li X, Su S, et al. Fatty acid-induced CD36 expression via O-GlcNAcylation drives gastric cancer metastasis. *Theranostics.* 2019;9(18):5359-73.
84. Rachidi SM, Qin T, Sun S, Zheng WJ, Li Z. Molecular profiling of multiple human cancers defines an inflammatory cancer-associated molecular pattern and uncovers KPNA2 as a uniform poor prognostic cancer marker. *PLoS One.* 2013;8(3):e57911.
85. Hale JS, Otvos B, Sinyuk M, Alvarado AG, Hitomi M, Stoltz K, et al. Cancer stem cell-specific scavenger receptor CD36 drives glioblastoma progression. *Stem Cells.* 2014;32(7):1746-58.
86. Nath A, Li I, Roberts LR, Chan C. Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2015;5:14752.
87. Sakurai K, Tomihara K, Yamazaki M, Heshiki W, Moniruzzaman R, Sekido K, et al. CD36 expression on oral squamous cell carcinoma cells correlates with enhanced proliferation and migratory activity. *Oral Dis.* 2020;26(4):745-55.
88. Haidari S, Tröltzsch M, Knösel T, Liokatis P, Kasintsova A, Eberl M, et al. Fatty Acid Receptor CD36 Functions as a Surrogate Parameter for Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(16).
89. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, Bärklund M, Schraml P, Leighton S, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nature medicine.* 1998;4(7):844-7.
90. Yoshida T, Yokobori T, Saito H, Kuriyama K, Kumakura Y, Honjo H, et al. CD36 Expression Is Associated with Cancer Aggressiveness and Energy Source in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(2):1217-27.
91. Cariati P, Cabello-Serrano A, Monsalve-Iglesias F, Fernandez-Solis J, Martinez-Lara I. Is a "watch and wait strategy" safe to manage clinically N0 squamous cell carcinoma of the upper jaw? *Curr Probl Cancer.* 2019;43(4):336-43.
92. Joosten M, de Bree R, Van Cann EM. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol.* 2017;66:87-92.
93. Kim GE, Chung EJ, Lim JJ, Keum KC, Lee SW, Cho JH, et al. Clinical significance of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the maxillary antrum. *Am J Otolaryngol.* 1999;20(6):383-90.
94. Park JH, Nam W, Kim HJ, Cha IH. Is elective neck dissection needed in squamous cell carcinoma of maxilla? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017;43(3):166-70.
95. Moratin J, Fuchs A, Zeidler C, Müller-Richter UDA, Brands RC, Hartmann S, et al. Squamous cell carcinoma of the maxilla: Analysis of clinicopathological predictors for disease recurrence and metastatic behavior. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(4):611-6.
96. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3568-74.
97. Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer.* 1999;80(3-4):614-20.
98. Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernández PB, Sánchez Hernández JJ, Grande AG, García AG, et al. Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain. *Head Neck.* 2002;24(9):830-40.
99. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, et al. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer.* 2002;100(3):355-60.
100. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer.* 2003;105(1):113-6.

7 Abkürzungsverzeichnis

UICC	Union for International Cancer Control
EMT	Epithelial-mesenchymale Transition
MET	Mesenchymal-epitheliale Transition
KSZ	Krebsstammzellen
ROS	äußere Stäbchensegmente der Retina
ATP	Adenosintriphosphat
PECM	Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
BMI	Body-Mass-Index
TMA	Tissue-Micro-Arrays
DAB	3,3'-Diaminobenzidin-tetrahydrochlorid
SD	Standardabweichung
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
KM	Kaplan-Meier

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der für die Neck Dissection relevanten Ebenen des Halses und des oberen Mediastinums (21)	9
Abbildung 2: Auswertung der gefärbten histologischen Schnitte bezüglich des CD36-Expressionsverhaltens, basierend auf der Intensität des braunen Präzipitats des DAB-Chromogens	24
Abbildung 3: Verteilung des CD36-Expressionsmusters im untersuchten Patientenkollektiv	27
Abbildung 4: Histogramm der Altersverteilung im untersuchten Patientenkollektiv	28
Abbildung 5: Vergleich des Alters bei der Operation zwischen der Gruppe mit niedriger versus hoher CD36-Expression. Box-Plot-Darstellung. t-Test: $p = 0,708$	29
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der CD36-Expression. Pearson's Chi2-Test. $p = 0,688$	30
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und der CD36-Expression. Pearson's Chi2-Test. $p = 0,046$	31
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der CD36-Expression und der Lymphknotenmetastasierung. Pearson's Chi2-Test. $p < 0,001$	32
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und der CD36-Expression. Exakter Test nach Fisher. $p = 0,017$	34
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem Grading und der CD36-Expression. Exakter Test nach Fisher. $p = 0,017$	35
Abbildung 11: Graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom CD36-Expressionsmuster nach der Kaplan-Meier-Methode	40

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorstadien der Mundhöhlenkarzinome (15).....	6
Tabelle 2: Histologisches Grading (15).....	6
Tabelle 3: R-Klassifikation (15)	7
Tabelle 4: Immunhistochemisches Protokoll.....	22
Tabelle 5: Score Einteilung des CD36-Expressionsverhaltens.....	23
Tabelle 6: Vergleichende Analyse der klinisch-pathologischen Charakteristika des Patientenkollektivs in Abhängigkeit vom CD36- Expressionsmuster	36
Tabelle 7: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse mit N-Status (+ versus -) als binäre abhängige Variable	37
Tabelle 8: Ergebnisse der ordinalen Regressionsanalyse mit N-Stadium als abhängige Variable	38
Tabelle 9: Ergebnisse der COX-Regressionsanalyse zur Untersuchung des Einflusses der Studienvariablen auf das progressionsfreie Überleben	41

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Dissertationsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. Florian Probst für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Leitung und damit für das mir geschenkte Vertrauen.

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Dr. Selgai Haidari, für die kompetente Betreuung, hilfreiche Ratschläge und den freundlichen, kollegialen Umgang.

Für die zahlreichen kompetenten sowie liebevollen Ratschläge danke ich meiner Freundin Sandra Hinderer.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinem Mann Florian, für die stetige Unterstützung und Ermutigung, die mich so durch manches Tief gebracht haben, bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Ihr seid das Wichtigste in meinem Leben.

11 Affidativ

Eckerl, Anastasia Evgen´evna

Name, Vorname

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

Zusammenhang zwischen CD36-Expression und Lymphknotenmetastasierung
beim oralen Plattenepithelkarzinom

selbständig 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.

Ort, Datum

München, 19.01.2026

Eckerl Anastasia Evgen´evna

Unterschrift Doktorandin

12 Publikationsliste

Haidari S, Tröltzsch M, Knösel T, Liokatis P, Kasintsova A, Eberl M, Ortner F, Otto S, Fegg F, Boskov M, Probst FA. Fatty Acid Receptor CD36 Functions as a Surrogate Parameter for Lymph Node Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2021 Aug 17;13(16):4125. doi: 10.3390/cancers13164125. PMID: 34439279; PMCID: PMC8391200.