Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Kopf- und Halschirurgie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. T. Hoffmann

Klinische Prognosemarker für Patienten mit Oropharynx-Karzinomen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Chiara Franziska Steiger

Stuttgart

2021

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Simon Laban

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Frank Wilde

Tag der Promotion: 27.10.2022

Teile dieser Dissertation sind erschienen in Cancers

Vahl J M, Wigand M C, Denkinger M, Dallmeier D, Steiger C, Welke C, Kuhn P, Idel C, Doescher J, Von Witzleben A, Brand M, Marienfeld R, Möller P, Theodoraki M, Greve J, Schuler P J, Brunner C, Hoffmann T K, Laban S: Increasing Mean Age of Head and Neck Cancer Patients at a German Tertiary Referral Center. Cancers, 13: 832-842 (2021)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Anatomische Grundlagen 1

1.2 Hintergrund, Epidemiologie und Inzidenz 1

1.3 Ätiologie 2

1.3.1 Risikofaktoren der HPV-unabhängigen Kanzerogenese 2

1.3.2 HPV-induzierte Karzinogenese 4

1.4 Diagnostik 5

1.5 Tumor-Klassifikation 6

1.5.1 Übersicht TNM-Klassifikation Version 7 und Version 8 7

1.5.2 Vergleich TNM-Klassifikation Version 7 mit Version 8 10

1.6 Therapie 11

1.6.1 Chirurgische Therapie 12

1.6.2 Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie 13

1.7 Etablierte klinische Prognosemarker 15

1.8 Zielsetzung 16

2 Material und Methoden 17

2.1 Patientenkohorte 17

2.2 Datenerhebung 18

2.3 Statistische Auswertung 19

3 Ergebnisse 22

3.1 Aufbau und Analyse der Patientenkohorte 22

3.1.1 HPV-Status 22

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung 23

3.1.3 Tumorlokalisation 25
3.1.4 Noxenabusus 26
3.1.5 Therapie 30
3.1.6 Tumorklassifikation 32
3.2 Krankheitsverlauf und Überlebensanalyse 41
3.2.1 Nachbeobachtung 41
3.2.2 Zweitmalignom im Kopf-Hals-Bereich 41
3.2.3 Rezidivanalyse 41
3.2.4 Überlebensanalysen 44
3.2.5 Multivariate Analyse der klinischen Prognosemarker 55
4 Diskussion 57
5 Zusammenfassung 68
6 Literaturverzeichnis 70
Danksagung 83
Lebenslauf 84

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
BSC	*Best Supportive Care*
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
c	Klinisch (Präfix der TNM-Klassifikation)
ca.	circa
cl	Zentiliter
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d. h.	das heißt
DFS	*Disease-free Survival*
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	*Epidermal Growth Factor Receptor*
ENE	*extranodal extension* = kapselüberschreitendes Wachstum
G	*Grading* = Differenzierungsgrad
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
HNSCC	*head and neck squamous cell carcinoma*
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard Ratio
i. d. R.	in der Regel
ICD	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*
ISH	In-Situ-Hybridisierung
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Lymphgefäßinvasion
l	Liter
LK	Lymphknoten

m	männlich
M.	Musculus
MFS	*Metastasis-free Survival*
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
n. a.	nicht anwendbar
ND	*Neck Dissection*
Nll.	Nodi
o. g.	oben genannt
OPSCC	*oropharyngeal squamous cell carcinoma*
OS	*Overall Survival*
p	pathologisch
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD1	*Programmed cell death protein 1*
PET	Positronenemissionstomographie
Pn	Perineurale Invasion
py	*Pack Years*
R	Residualtumor
RCT	Radiochemotherapie
RND	Radikale Neck Dissection
RT	Radiotherapie
s. o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
SND	Selektive Neck Dissection
Tab.	Tabelle
Tis	Tumor in situ
TNM	T = Tumor, N = Node/Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen
UICC	*Union Internationale Contre le Cancer*
V	Veneninvasion
V.	Vena
vs.	versus
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

Der Pharynx (Rachen, Schlund) schließt sich an die Mundhöhle an und ist die Kreuzungsstelle der Luft- und Speisewege.
Die Vorderwand des Pharynx besitzt drei Öffnungen, die ihn in drei Abschnitte gliedert: Nasopharynx, Oropharynx und Laryngopharynx [9].
Kranial erstreckt sich der Oropharynx bis zum Unterrand der Choanen. Die Begrenzung wird hier durch die Ebene des Gaumensegels (Velum palatinum) gebildet. Kaudal liegt die Grenze am Oberrand der Epiglottis im Bereich des Zungengrundes. Die Vorderwand des Oropharynx wird von den Gaumenbögen (Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus) und dem Zungengrund gebildet. An dieser Grenze zur Mundhöhle (Isthmus faucium) liegen die paarigen Gaumentonsillen (Tonsilla palatina) in der Fossa tonsillaris zwischen den beiden Gaumenbögen [38]. Die beiden Gaumenbögen bilden die laterale Begrenzung. Des Weiteren befinden sich im Oropharynx Teile des Waldeyer-Rachenrings und die unpaarige Zungengrundtonsille (Tonsilla lingualis), die am Zungengrund lokalisiert ist. Zum Oropharynx zählen der weiche Gaumen, der Zungengrund, die Gaumenbögen, die Valleculae epiglotticae, die Rachenhinterwand und die beiden Gaumentonsillen [25].

1.2 Hintergrund, Epidemiologie und Inzidenz

Mehr als 90 % aller malignen Neoplasien im Kopf- und Halsbereich sind Plattenepithelkarzinome. Mit jährlich ca. 650.000 neuen Fällen ist das Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom die sechsthäufigste Tumorart bei Männern weltweit [59][103][113]. Die 5-Jahres-Überlebensrate variiert zwischen 20 % und 90 %, abhängig vom Tumorstadium und der Lokalisation des Primärtumors [113]. Im Jahr 2020 wurden ca. 98.000 neue Fälle von Oropharynxkarzinomen diagnostiziert [100]. Karzinome der Tonsillenregion sind nach dem Larynx die zweithäufigste Tumorlokalisation in Deutschland [59]. In einer Studie aus Dänemark wurde zwischen 1978 und 2007 eine sechsfache Zunahme der Inzidenzraten für Tonsillenkarzinome bei Patienten im Alter unter 60 Jahren aufgezeigt [16].

In Deutschland werden zwischen 30 % und 50 % der Oropharynxkarzinomen durch das Humane Papillomavirus (HPV) verursacht [63]. Andere Studien bspw. aus den USA zeigen eine Inzidenz von 70 % an HPV-positiven Oropharynxkarzinomen [24]. Mit einer Prävalenz von über 90 % handelt es sich bei den Oropharynxkarzinomen um den HPV Typ 16 [43]. Unter den Oropharynxkarzinomen tritt dieser am häufigsten bei Karzinomen in der Tonsillenregion und am Zungengrund auf [1][43][56]. Es lässt sich ein allgemeiner Anstieg innerhalb der jüngeren Altersgruppen beobachten [24]. Grund hierfür könnte ein verändertes Sexualverhalten sein. Denn mit der Anzahl an Sex- sowie Oralsexpartnern steigt das Risiko, an einem HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom zu erkranken [33][97]. HPV-positive HNSCCs haben ein besseres Gesamtüberleben und eine bessere Prognose als HPV-negative HNSCCs, obwohl sie bei Diagnosestellung häufiger Lymphknotenmetastasen aufweisen [24][29][35]. Da die Lymphe des Oropharynx hauptsächlich in Lymphknoten der Levels II-IV abfließt, sind diese am häufigsten von Lymphknotenmetastasen betroffen. Es können aber auch Metastasen in den latero- und retropharyngealen Lymphknoten vorkommen [92].
HPV-positive HNSCCs sprechen generell besser auf die Therapie an [82]. Das 5-Jahres-Überleben HPV-positiver Kopf-Hals-Karzinome (HNSCC) im Stadium III-IV liegt bei >80 %, das der HPV-negativen nur bei ca. 40 % [4]. Ursache dafür ist einerseits, dass Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen in der Regel jünger sind und einen besseren Gesundheitszustand aufweisen. Andererseits können deshalb aggressivere Therapien angewendet werden und die Rate der Therapieabbrüche sinkt [11]. Fraglich ist auch, ob bei diesen Patienten eine Feldkanzerisierung vorliegt [60].

1.3 Ätiologie

1.3.1 Risikofaktoren der HPV-unabhängigen Kanzerogenese

Die Entstehung von HNSCC ist meist auf das Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren zurück zu führen. Dabei zählen Alkohol- und Tabakkonsum zu den exogenen Hauptrisikofaktoren [19][40]. Für beide Substanzen wurde ein von der Dosis abhängiger Effekt festgestellt, wobei sich dieser bei gleichzeitigem Konsum eher synergistisch als additiv zu verhalten scheint [16]. Patienten, die mehr als 25

alkoholische Getränke in der Woche konsumieren, haben ein 5fach erhöhtes Risiko, an einem Pharynxkarzinom zu erkranken, verglichen mit Patienten ohne Alkoholkonsum. Bei Rauchern mit mehr als 45 Pack Years (py) ist dieses Risiko verglichen mit Nichtrauchern um fast das 7fache erhöht [5]. Bei kombiniertem Alkohol- und Tabakkonsum zeigten Castellsagué et al. ein 13fach erhöhtes Risiko, an einem oralen Karzinom zu erkranken [22].

Karzinogene sind Stoffe, die die Entstehung von Krebs auslösen oder fördern können. Sie hinterlassen „Fingerabdrücke“ in Form spezifischer Mutationen. Dabei ist die p53-Genmutation die häufigste genetische Veränderung [19]. Das p53-Protein ist ein Tumorsuppressor und kann durch seine Aktivität den Zellzyklus und damit die Zellproliferation kontrollieren.

Die krebserregenden Substanzen im Tabakrauch lösen eine Mutation des Tumorsuppressor-Gens p53 aus [19].

Chronischer Alkoholkonsum ist ebenfalls ein Hauptrisikofaktor bei Mund- und Rachenkrebs. Dabei scheint eine toxische Wirkung von Ethanol und/oder seinem Metaboliten Acetylaldehyd auf die Schleimhaut und die daraus resultierende gesteigerte Zellregeneration eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung zu spielen. Acetylaldehyd interferiert mit der Synthese und Reparatur der DNA [107]. Chronischer Alkoholkonsum verursacht eine Atrophie der Mundschleimhaut, was zu einer erhöhten Anfälligkeit des Schleimhautepithels für chemische Karzinogene führen kann [73]. Außerdem verursacht Alkohol Zellschäden in der Schleimhaut und wirkt als Lösungsmittel für andere Karzinogene [19].

Je mehr Tabak konsumiert wird und je länger der Zeitraum, in dem dieser konsumiert wird, desto höher ist das Risiko, an einem HNSCC zu erkranken [2]. Art und Menge des konsumierten Kanzerogens spielen eine Rolle genauso wie die Expositionsdauer und Differenzierung der Zielzellen. Während der Kanzerogenese entstehen Zellen, die den jeweiligen Bedingungen besser angepasst sind, wodurch es zu einer Selektion kommt. Dies führt zu einer Weiterentwicklung des Carcinoma in situ bis hin zum metastasierenden Karzinom [107].

Strahlenbelastung, schlechte Mundhygiene, chronische Entzündungen, Schadstoffexposition, erblich bedingte Prädisposition und falsche Ernährung sind weitere Risikofaktoren [74][93][107]. Mangelernährung scheint eine besonders wichtige Rolle zu spielen, da die bspw. in Gemüse und Obst enthaltenen Antioxidantien in der Lage sind, freie Radikale wieder in einen stabilen Zustand zu

überführen und somit deren DNA-schädigende und karzinogene Wirkung zu unterbinden. Somit kann das Krebsrisiko gesenkt werden [94].

1.3.2 HPV-induzierte Karzinogenese

Bereits vor 40 Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen HPV und Mundkrebs vermutet [101]. In den vergangenen Jahrzenten wurde eine steigende Inzidenz oropharyngealer Karzinome, vor allem bei jüngeren Patienten ohne Alkohol- oder Tabakanamnese, beobachtet. Dies ist auf eine persistierende Infektion mit dem HPV zurück zu führen [39]. Das Forschungsinteresse an diesem eigenständigen Risikofaktor hat erheblich zugenommen, da das HPV-assoziierte HNSCC eine deutlich bessere Prognose aufweist als klassischer Tabak- und Alkohol-assoziierter Krebs [90].

Bei den Humanen Papillomaviren handelt es sich um kleine bekapselte Viren mit einer zirkulären, doppelsträngigen DNA, die zur Familie der Papillomaviridae gehören. Mittlerweile sind über 200 HPV-Subtypen bekannt [6]. HPV sind epithelspezifisch, d. h. sie können ausschließlich Epithelzellen und i. d. R. kein anderes Gewebe infizieren. Eine Einteilung der Viren nach Schleimhaut- oder Hauttypen hat sich bewährt. Mukotrope Viren lassen sich noch unterteilen in Viren mit hohem onkogenen und niedrig transformierendem Potenzial, die sogenannten „high-risk-“ und „low-risk-“ Typen [60]. Zu den Hochrisikotypen zählen die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 und 70. Bei ca. einem Drittel aller Oropharynxkarzinome findet sich DNA von HR-HPV [60]. In fast 87 % der Fälle handelt es sich dabei um HPV-Typ 16, seltener können die HPV-Typen 18 und 33 nachgewiesen werden [102]. Low-risk-HPV-Infektionen, also Infektionen mit bspw. HPV-Typen 6 und 11, können zur Entstehung von benignen Schleimhautläsionen, wie Condylomata acuminata und Papillomen, führen [8]. Sie können aber auch symptomlose Infektionen verursachen, die letztendlich vom Immunsystem behoben werden. Eine besonders hohe Prävalenz HPV-positiver Oropharynxkarzinome findet sich im Bereich der Tonsillen, des Gaumens und des Zungengrundes [12][54][58]. Dies liegt vermutlich daran, da das sich hier befindliche Kryptenepithel nur ein- bis zweischichtig ist und deshalb die mitotisch aktive Basalzellschicht leichter infiziert werden kann. Außerdem stellt die Krypte ein Virusreservoir dar.

Unter physiologischen Bedingungen spielt das Tumorsuppressor-Protein p16 eine wichtige Rolle bei der Regulation der Zellteilung. Wird p16 exprimiert, wird der Zellzyklusarrest eingeleitet. Somit hat p16 unter physiologischen Bedingungen einen antiproliferativen Effekt. Nach der onkogenen Transformation durch HR-HPV ist in den transformierten Zellen der anti-proliferative Effekt von p16 aufgehoben. Daraus resultiert eine ungesteuerte Zellteilung, genetische Instabilität und es kommt gleichzeitig zu einer Überexpression von p16. Bei noxeninduzierten Kopf-Hals-Karzinomen kommt es durch bspw. Hypermethylierung des Promotors zu einer p16-Inaktivierung, was bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen nicht stattfindet [57].

1.4 Diagnostik

Um die Größe, Ausdehnung und Lokalisation eines Primarius sowie Halslymphknotenmetastasen festzustellen, werden verschiedene bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Sonographie und/oder Positronenemissionstomographie (PET) und PET-CT angewendet. Zusätzlich wird eine diagnostische Panendoskopie mit Biopsie-Entnahme durchgeführt, um eine histologische Diagnosesicherung zu erhalten, die Tumorausdehnung abschätzen zu können und Zweitkarzinome auszuschließen. Denn gerade bei Rauchern kann es durch Noxenexposition zur Schädigung der Schleimhaut in benachbarten Arealen kommen und so können sich durch die Feldkanzerisierung gleichzeitig Präkanzerosen und Zweitkarzinome bilden.
Um Fernmetastasen bspw. in Lunge oder Leber ausschließen zu können, werden weitere bildgebende Verfahren wie CT/PET-CT, Skelettszintigraphie, Sonographie des Abdomens und Röntgen-Thorax angewendet.

Um eine HPV-Infektion zu diagnostizieren, sollte ein kombinierter Nachweis von HPV-DNA und p16-Überexpression stattfinden [86]. Ein alleiniger Nachweis von p16 mittels Immunhistochemie ohne gleichzeitige HPV-Diagnostik kann zu falsch positiven Ergebnissen führen, denn dieser Surrogatmarker hat zwar eine hohe Sensitivität, aber eine Spezifität von nur 80-100 % [78][86]. Die Tumore sind dann HPV-negativ, zeigen aber trotzdem eine HPV-typische p16-Expression. Grund dafür kann ein Defekt im p16-Signalweg sein, was zu einer unkontrollierten p16-

Expression führt, wie bspw. bei einer Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins [91] oder Mutationen in *NSD1* oder dem für p16 codierenden Gen *CDKN2A* [70][83]. Solch eine HPV-unabhängige p16-Überexpression kommt bei ca. 5 % der Oropharynxkarzinome vor [85].

Der direkte Nachweis von Virusgenom findet mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) oder der In-situ-Hybridisierung (ISH) statt. Vorteilig ist, dass je nach Test der genaue Virustyp und ggf. eine Mischinfektion festgestellt werden kann. Zu den Nachteilen gehören der größere technische Aufwand, der mit einem größeren Zeitaufwand verbunden ist, sowie die höheren Kosten [78].

Es wurde gezeigt, dass HPV-positive Karzinome mit schwacher p16-Expression nur eine geringe HPV-Viruslast aufweisen, somit also eine karzinogene relevante HPV-Infektion eher unwahrscheinlich ist [57].

1.5 Tumor-Klassifikation

1943-1952 entwickelte P. Denoix das TNM-System zur „Klassifikation der malignen Tumoren“ [112]. Es wird seither von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weitergeführt. Das weltweit anerkannte Klassifikationssystem bildet eine einheitliche Sprache aller Onkologen verschiedener Nationen. Seit 2017 ist die 8. Version gültig.

Durch das System wird die anatomische Ausbreitung des Tumors beschrieben. Diese beruht auf der Ausbreitung des Primärtumors T, dem Fehlen oder Vorhandensein und Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen N [112] und dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen M [112].

Es wird unterschieden zwischen der klinischen und der pathologischen TNM-Klassifikation. Die prätherapeutische klinische Klassifikation (oder auch cTNM) ergibt sich aus klinischen Untersuchungen, bildgebenden Verfahren, Endoskopie usw. [112]. Sie wird vor allem auch bei Patienten, die eine primäre Radiotherapie oder Radiochemotherapie erhalten, verwendet.

Durch die postoperative pathologische Klassifikation (oder auch pTNM) kann die zunächst aufgestellte klinische Klassifikation ergänzt oder abgeändert werden.

Weitere prognostisch relevante Parameter sind das histopathologische Grading G, die Veneninvasion V, die Lymphgefäßinvasion L, die perineurale Invasion Pn, die Beurteilung des Vorhandenseins/Fehlens eines Residualtumors R nach der

Resektion sowie die Beurteilung eines kapselüberschreitenden Wachstums nach Entfernung einer Lymphknotenmetastase (ENE).

1.5.1 Übersicht TNM-Klassifikation Version 7 und Version 8

Primärtumor T

Bei der T-Klassifikation Version 7 und Version 8 sind die pathologische und die klinische Einteilung jeweils gleich. Bei den p16-negativen Karzinomen entspricht die Klassifikation Version 7 der Version 8 bezüglich des Primärtumors. T4a und T4b in Version 7 werden bei p16-positiven Karzinomen in Version 8 zu T4 zusammengefasst.

Tabelle 1: T-Klassifikation der Oropharynxkarzinome nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Node/Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen) der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Version 7 sowie der p16-negativen Oropharynxkarzinome nach dem TNM-System der UICC Version 8 [112]

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert in Nachbarstrukturen wie Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, M styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert in Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die Arteria carotis interna

Regionäre Lymphknoten N

Bei der N-Klassifikation Version 7 sind die klinische und die pathologische Einteilung gleich. Auch bei den p16-negativen Karzinomen sind die pathologische und klinische Einteilung in Version 8 gleich und relativ ähnlich zur Version 7. Die N-Klassifikation der p16-positiven Karzinome wurde in der Version 8 im Vergleich zur Version 7 stark vereinfacht.

Tabelle 2: N-Klassifikation der Oropharynxkarzinome nach dem TNM-System (Tumor, Lymphknoten- und Fernmetastasen) der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Version 7 sowie der p16-negativen Oropharynxkarzinome nach der UICC Version 8 nach [112]

	Version 7	**Version 8 p16-**
NX	Regionäre LK (Lymphknoten) können nicht beurteilt werden	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären LK-Metastasen	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne ENE (extranodal extension)
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem LK, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne ENE
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung	Metastase(n) in multiplen ipsilateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne ENE
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne ENE
N3	Metastase(n) in LK, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung	N3a: Metastase(n) in einem LK, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne ENE N3b: Metastase(n) in einem LK mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit ENE oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen LK mit ENE

Tabelle 3: Klinische und pathologische N-Klassifikation der p16-positiven Oropharynxkarzinome nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Node/ Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen) der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Version 8 nach [112]

	klinisch	**pathologisch**
NX	Regionäre LK (Lymphknoten) können nicht beurteilt werden	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären LK-Metastasen	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen LK, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung	Metastase(n) in bis zu 4 LK
N2	Metastasen in kontralateralen oder bilateralen LK, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung	Metastase(n) in 5 oder mehr LK
N3	Metastasen in LK, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung	

Fernmetastasen M

Tabelle 4: M-Klassifikation der Oropharynxkarzinome nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Node/Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen) der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Version 7 und Version 8 [112]

MX	Fernmetastase(n) nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

UICC-Stadieneinteilung

Die UICC-Stadieneinteilung in Version 7 und der p16-negativen Karzinomen in Version 8 sind identisch. Klinische und pathologische Einteilung der p16-positiven Karzinome zeigen Unterschiede in der Version 8.

Tabelle 5: UICC-Stadieneinteilung (Union Internationale Contre le Cancer) der Oropharynxkarzinome nach dem TNM-System (T = Tumor, N = Node/ Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen) der UICC Version 7 sowie der p16-negativen Oropharynxkarzinome Version 8 (klinisch und pathologisch) [112]

Stadium 0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stadium IVB	T4b	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6: klinische UICC-Stadieneinteilung (Union Internationale Contre le Cancer) der p16-positiven Oropharynxkarzinome Version 8 [112]

Stadium 0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stadium III	T1, T2, T3, T4	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 7: pathologische UICC-Stadieneinteilung (Union Internationale Contre le Cancer) der p16-positiven Oropharynxkarzinome Version 8 [112]

Stadium 0	Tis (Tumor in situ)	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1	M0
Stadium III	T3, T4	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.5.2 Vergleich TNM-Klassifikation Version 7 mit Version 8

Seit 2017 ist die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation gültig, die vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) erstellt wurde und von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) auch für Europa übernommen wurde. Sie integriert den HPV-Status sowie die extranodale Ausbreitung (ENE) von Lymphknotenmetastasen in die N-Stadien, da sich diese in den letzten Jahren als wichtige Prognosefaktoren herausgestellt haben. Eine zentrale Änderung im Vergleich zur 7. Version ist die Trennung der Oropharynxkarzinome in HPV-assoziierte Erkrankungen (HPV+) und nicht HPV-assoziierte Erkrankungen (HPV-). Bei den p16-positiven Oropharynxkarzinomen jedoch konnte kein signifikanter Überlebensnachteil bei extranodaler Ausbreitung festgestellt werden, weshalb die ENE nicht in der Stadieneinteilung berücksichtigt wird.

Bei den p16-negativen Oropharynxkarzinomen hat sich im Vergleich zur 7. Version der TNM-Klassifikation wenig geändert [32]. Die Klassifikation der Lymphknotenmetastasen der neuen Version ist ähnlich wie die alte, es wurde jedoch neben der Größe und betroffenen Seite der LK-Metastase, die extranodale Ausbreitung mit einbezogen [32].

Die Einteilung für die p16-positiven Oropharynxkarzinome wurde im Vergleich zu den p16-negativen Karzinomen komplett überarbeitet. Kann kein Primarius nachgewiesen werden, wird er als T0 eingestuft. Bei den p16-positiven Karzinomen muss zwischen der klinischen und pathologischen Einteilung bei den LK-Metastasen unterschieden werden, die Einteilung der Primärtumoren unterscheidet sich aber nicht. T1-T3 weicht nicht von der alten Einteilung ab, T4 wird jedoch nicht mehr weiter unterteilt.

Bei der pathologischen Einteilung der HPV-positiven Karzinomen wird die extranodale Ausbreitung nicht berücksichtigt, entscheidend ist hier die Anzahl der befallenen Lymphknoten. Auch die Größe der Lymphknotenmetastasen hat keinen negativen Einfluss auf die Prognose [32]. Daher hat sich die pathologische N-Klassifikation auf die Stadien N0-N2 beschränkt.
Die klinische Einteilung der Lymphknoten richtet sich weiterhin nach der Größe und Halsseite, wurde jedoch auf die Stadien N0-N3 vereinfacht, wobei N1 für Metastasen in ipsilateralen LK kleiner 6 cm; N2 für Metastasen in kontralateralen und bilateralen LK kleiner 6 cm sowie N3 für Metastasen in LK größerer Ausbreitung als 6 cm steht.

Die Stadieneinteilung p16-negativer Oropharynxkarzinome unterscheidet sich nicht von der Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation Version 7. Des Weiteren gibt es keinen Unterschied zwischen der pathologischen und der klinischen Stadieneinteilung.
Bei der Stadieneinteilung der p16-positiven Oropharynxkarzinome unterscheidet man zwischen der pathologischen und der klinischen Einteilung. Das Stadium IV wird nicht mehr in IVA, IVB und IVC unterteilt und kann nur durch das Vorliegen von Fernmetastasen erreicht werden.
Die Stadieneinteilung ist im Vergleich zur Version 7 deutlich abgeschwächt, ins Stadium I fällt bereits T2 und N1, in Stadium II T3 sowie N2 in Kombination mit T1 oder T2 und im Stadium III finden sich schon LK-Metastassen im Stadium N2. Die klinische Stadieneinteilung ist sogar noch weiter abgeschwächt, hier fallen ins Stadium III bereits LK-Metastasen der Kategorie N3.

1.6 Therapie

Bei der Behandlung von Oropharynxkarzinomen wird zwischen einem kurativen Behandlungskonzept, das also auf die vollständige Heilung abzielt, und einem palliativen Behandlungskonzept, das darauf abzielt, Schmerzen zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern, unterschieden.
Um eine möglichst optimale individuelle Therapie für jeden Patienten zu finden, setzen sich Fachärzte aus unterschiedlichen Fachrichtungen im interdisziplinären

Tumorboard zusammen. Grundlage der Therapie bilden die Chirurgie, Radiotherapie, Chemotherapie sowie die Immuntherapie.
Bei der primären Therapieentscheidung steht vor allem im Vordergrund, ob eine residualtumorfreie Resektion (R0) möglich ist. Davon hängt auch die Entscheidung ab, ob eine primär chirurgische Therapie angestrebt wird, was bei einer möglichen R0-Resektabilität die erste Wahl ist [30].
Derzeit wird ein multimodaler Therapieansatz für lokal fortgeschrittene HNSCC empfohlen, der aus einer Kombination aus Operation und Radio(chemo)therapie oder Radioimmuntherapie besteht [103]. Die Therapieempfehlungen zur Behandlung des Oropharynxkarzinoms sind weltweit jedoch sehr heterogen.
In einer Studie von Sinha et al. konnte aufgezeigt werden, dass es bei Vorliegen von einer extrakapsulären Tumorausbreitung bei Lymphknotenmetastasen p16-positiver Oropharynxkarzinome keinen Unterschied des krankheitsassoziierten Überlebens bei adjuvanter Radiotherapie im Vergleich zu Radiochemotherapie gibt [96]. Die Therapie von Patienten mit Oropharynxkarzinomen erfolgt aber derzeit trotzdem unabhängig vom HPV-Status, da es dafür noch keine ausreichende Evidenz gibt [91].
Bei der Wahl der Therapie steht neben den onkologischen Ergebnissen vor allem der Wunsch der Patienten und deren Lebensqualität im Vordergrund.

1.6.1 Chirurgische Therapie

Die primär chirurgische Therapie schließt die Resektion des Primärtumors mit ggf. Rekonstruktion des entstandenen Gewebedefekts und die ein- oder beidseitige Neck Dissection bei zervikalen Lymphknotenmetastasen ein. Wird bei der ersten Operation keine R0-Situation erreicht, sollte wenn möglich nachreseziert werden, denn eine unmittelbare Nachresektion nach primärer R1-Situation mit anschließendem R0-Status stellt keinen Nachteil zu einer primären R0-Resektion dar [65]. Es sollte bei der Tumorresektion ein Sicherheitsabstand von mindestens 0,5 cm angestrebt werden, um auch makroskopisch nicht erkennbare Tumorausläufer vollständig zu entfernen und um das Risiko eines Rezidivs zu minimieren [31].
Bei der Neck Dissection werden die abführenden Lymphwege und Halslymphknoten entfernt. Es wird zwischen einer elektiven, die prophylaktisch bei

primärer cN0-Situation angewendet wird, und einer kurativen Neck Dissection, die bei cN+-Situation angewendet wird, unterschieden [31].
Der Umfang der Neck Dissection bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich richtet sich in der Regel nach dem Ausmaß der betroffenen Lymphknotenlevels und der Lokalisation des Primarius.
Die SND (Selektive Neck Dissection) ist die am häufigsten durchgeführte Form der Neck Dissection. Sie wird einseitig angewendet bei einer cN0-Situation, wenn die Tumorgröße höchstens in das Stadium T2 fällt und der Tumor auch nur einseitig lokalisiert ist (Level IIa-IV, ggf. V), denn bei diesen Karzinomen zeigen die histologischen Präparate in bis zu 24 % der Fälle Mikrometastasen [71]. Die SND wird beidseitig angewendet, wenn der Tumor in der Nähe der Mittellinie liegt oder sie überschreitet [31].
Liegt nach abgeschlossener multimodaler Primärtherapie ein Rezidiv vor, kann nach Möglichkeit eine Salvagechirurgie in Erwägung gezogen werden. Diese sollte in einem Zeitfenster von 4 Monaten, beginnend 1 Monat nach Therapieende stattfinden, um stärkere Wundheilungsstörungen aufgrund der Spättoxizität zu umgehen [31].
Der Vorteil bei der chirurgischen Tumorentfernung ist die histopathologische Aufbereitung des Präparats, was bei einer primären Bestrahlung nicht möglich ist. Die operative Entfernung eines Tumors bringt aber die Gefahr mit sich, dass anatomische Strukturen verletzt und es zu funktionellen Einschränkungen kommen kann. Außerdem muss oft eine vorübergehende Tracheotomie erfolgen, wo es ebenfalls zu Wundheilungsstörungen kommen kann.

1.6.2 Radiotherapie, Chemotherapie und Immuntherapie

Die Radiotherapie kann als kurative Primärtherapie für Tumoren des Oropharynx der UICC-Stadien I und II mit vergleichbaren Ergebnissen wie die chirurgische Resektion angewendet werden [27]. Sie kann aber auch als adjuvante Therapie eingesetzt werden nach chirurgischer Resektion fortgeschrittener Oropharynxkarzinome. Die Radiotherapie senkt das Rezidivrisiko und sollte nicht später als 6 Wochen nach der Operation beginnen [31]. Eine Kombination aus Radiotherapie und systemischer Chemotherapie kann entweder als primäre Radiochemotherapie oder als adjuvante Therapie nach chirurgischer Resektion

erfolgen. Gerade bei lokoregionär fortgeschrittenen, inoperable Tumore, die kurativ behandelt werden sollen, kann die primäre Radiochemotherapie eingesetzt werden. Am weitesten verbreitet ist dabei das Therapiekonzept, bei dem der Patient am Tag 1, 22 und 43 der Strahlentherapie Cisplatin verabreicht bekommt (100mg/m^2 KOF (Körperoberfläche)) [31]. Bei der adjuvanten Therapie führt die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen postoperativen Bestrahlung zu einer deutlichen Reduktion der Lokalrezidivrate [13][26] und bringt einen Überlebensvorteil von 6,5 % nach 5 Jahren [84]. Grund dafür ist die durch das Chemotherapeutikum entstandene erhöhte Strahlensensitivität der Zellen. Gerade die gleichzeitige Gabe von hochdosiertem Cisplatin in Kombination mit der Strahlentherapie ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem HNSCC wirksamer als die alleinige Bestrahlung und verursacht keine übermäßigen Nebenwirkungen [13]. Sollte eine Salvage-OP bei einem Rezidiv bzw. Lymphknotenbefall nicht mehr möglich sein, kann eine Systemtherapie angewendet werden. Als Erstlinientherapie gilt hierbei das EXTREME-Protokoll (Kombination aus Cetuximab und Cisplatin oder Carboplatin/5-FU) als Standard [31].
Eine Induktionschemotherapie, also der neoadjuvante Einsatz von Chemotherapeutika, hat sich bisher bei der Behandlung von Oropharynxkarzinomen noch nicht als Therapiestandard etabliert [31].
Die Chemotherapie spielt auch eine große Rolle bei der palliativen Therapie von inoperablen Rezidiven und Metastasen.

Bei der Therapie kommen immer häufiger monoklonale Antikörper zum Einsatz. Als besonders wirksam hat sich der EGFR-Antikörper Cetuximab herausgestellt, sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie als auch im Rahmen einer Monotherapie [105].
Cetuximab verstärkt auch die Wirkung vieler Chemotherapeutika wie bspw. die von Cisplatin [106]. Es ist wirksam bei rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und des Halses, die trotz platinhaltiger Therapie fortschreiten und kann in Kombination mit 5-FU und Cisplatin angewendet werden [10][14][105]. In der Erstlinientherapie verbessert die Zugabe von Cetuximab zu Cisplatin die Ansprechrate im Vergleich zur alleinigen Cisplatin-Therapie [20]. Die Gabe von Cetuximab additiv zur Bestrahlung bei Patienten mit lokal bzw. regional fortgeschrittener Erkrankung zeigt ebenfalls im Vergleich zur

alleinigen Bestrahlung eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens ohne Erhöhung der Toxizität [17].

Die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren finden bei rezidivierten und metastasierten Karzinomen als neuer Therapieansatz Anwendung [95]. Dabei sollen Tumorzellen gezielt bekämpft werden, indem die eingesetzten monoklonalen Antikörper das Immunsystem enthemmen und dieses dadurch vermehrt die Krebszellen angreift.
Die Checkpoint-Inhibitoren blockieren zelluläre Mechanismen, die einer Immunantwort entgegenwirken [91]. Für Nivolumab besteht seit 2017 die Zulassung als Zweitlinientherapie und für Pembrolizumab seit 2018 die Zulassung als Erstlinientherapie alleine oder in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie [31].

1.7 Etablierte klinische Prognosemarker

Die Prognose der Oropharynxkarzinome hängt im Wesentlichen vom Stadium und der Lokalisation des Tumors ab. Größere Tumore sind eher mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einem häufigeren Auftreten von Rezidiven und Lymphknotenmetastasen assoziiert [88]. Auch die Infiltrationstiefe, die Anzahl an Lymphknotenmetastasen sowie die extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastase sind entscheidend für die Prognose. Sind bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und das Gesamtüberleben verringert sich [55]. Ein weiterer wichtiger prognostischer Parameter ist der Status der Resektionsränder nach chirurgischer Entfernung. Bei Infiltration der Ränder verschlechtert sich das Überleben und das Risiko eines Rezidivs erhöht sich. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern beträgt 69 % verglichen mit 38 % für Patienten mit infiltrierten Rändern [15]. Auch das histopathologische Grading, die Lymphgefäß-, Venen- und die perineurale Invasion zählen zu bisher etablierten klinischen Prognosemarkern.

1.8 Zielsetzung

Die oben aufgeführten klinischen Prognosemarker etablierten sich bereits vor Aufkommen der Differenzierung nach dem HPV-Status. Daher ist bisher noch unklar, welchen Stellenwert die einzelnen klinischen Parameter unter Betrachtung des HPV-Status bei Oropharynxkarzinomen haben. Dieser Aspekt soll in der folgenden Arbeit näher beleuchtet werden. Außerdem soll der Einfluss der Prognosemarker auf das Gesamtüberleben ermittelt werden.

Patienten mit HPV-positiven Oropharynxkarzinomen leben signifikant länger als Patienten mit HPV-negativen Oropharynxkarzinomen [103] und haben ein um 28 % geringeres Risiko, an dem Tumor zu sterben [89]. Grund dafür ist ein besseres Ansprechen des Tumors auf Chemotherapie und Strahlentherapie und eine daraus resultierende bessere lokoregionäre Kontrolle [4].

Deshalb wird derzeit untersucht, ob aufgrund der deutlich besseren Prognose von HPV-positiven Patienten eine Deeskalation der Therapie durch Dosisreduktion der Radiotherapie oder Vermeidung von zusätzlicher Chemotherapie möglich ist, um die therapiebedinge Toxizität zu lindern und die Morbidität der Patienten zu reduzieren [86].

Ein Teil der OPSCC Patienten würde basierend auf der neuen TNM-Klassifikation in absehbarer Zeit eine Therapiedeeskalation erhalten, welche für HPV-/p16+ - Patienten jedoch prognostisch nachteilig wäre. Doch selbst unter den HPV+/p16+ - Patienten gibt es einen Anteil von ca. 33 %, die eine Prognose vergleichbar mit HPV-negativen Patienten haben, da sie keine HPV-spezifische Immunantwort entwickelt haben [111]. Daher gilt es weitere Prognosemarker zu evaluieren, die klinisch einfach erhoben und in die Klassifikation einbezogen werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit soll auch der Anteil an Patienten, stratifiziert nach dem HPV-Status, definiert werden, bei dem die konventionelle Therapie versagt hat und die Lokalisation des Rezidivs untersucht werden.

Dabei soll ausgewertet werden, wie hoch der Anteil kurativ behandelbarer und palliativer Rezidive nach HPV-Status sowie primärer Behandlungsstrategie (Chirurgie vs. Radiotherapie) ist. Auch die Rezidivtherapie und deren prognostischer Kennzahlen in der klinischen Routine sollen genauer beleuchtet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkohorte

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurden insgesamt 271 Patienten mit histologisch gesichertem oropharyngealem Plattenepithelkarzinom erfasst, deren Erstdiagnose im Zeitraum von 01/2011 bis 12/2017 an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie der Universitätsklinik Ulm gestellt wurde oder die in diesem Zeitraum aufgrund eines Follow-Ups oder Rezidivs behandelt wurden. Es wurden insgesamt 222 Männer und 49 Frauen in die retrospektive Studie eingeschlossen.

Vor Beginn der Studie wurde das Forschungsvorhaben durch die Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und positiv bewertet (Antrag-Nr. 176/19).

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine gesicherte Diagnose des Plattenepithelkarzinoms durch histologische Untersuchung einer Gewebsprobe nach panendoskopischer Probeentnahme hatten.

Die ermittelten Patientendaten stammen aus der klinikinternen Datenbank (epA: elektronische Patientenakte + SAP-Software) und wurden zur statistischen Datenanalyse in eine Tabelle des Programms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 26) der Softwarefirma IBM eingetragen. Abgefragt wurden alle Patienten mit folgenden nach ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) verschlüsselten Diagnosen: C01 (bösartige Neubildung des Zungengrundes); C05.1 (bösartige Neubildung des weichen Gaumens); C05.2 (bösartige Neubildung der Uvula); C09.0 (bösartige Neubildung der Fossa tonsillaris); C09.1 (bösartige Neubildung der Gaumenbögen); C09.9 (bösartige Neubildung der Tonsillen); C10.0 (bösartige Neubildung der Vallecula epiglottica); C10.2 (bösartige Neubildung der Seitenwand des Oropharynx); C10.3 (bösartige Neubildung der Hinterwand des Oropharynx).

Die Patienten wurden mit dem Kürzel UL für Ulm + fortlaufender Nummer pseudonymisiert.

Das folgende Flussdiagramm gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der Patientenkohorte und zeigt auf, welche Patienten nicht in die Auswertung eingeschlossen wurden.

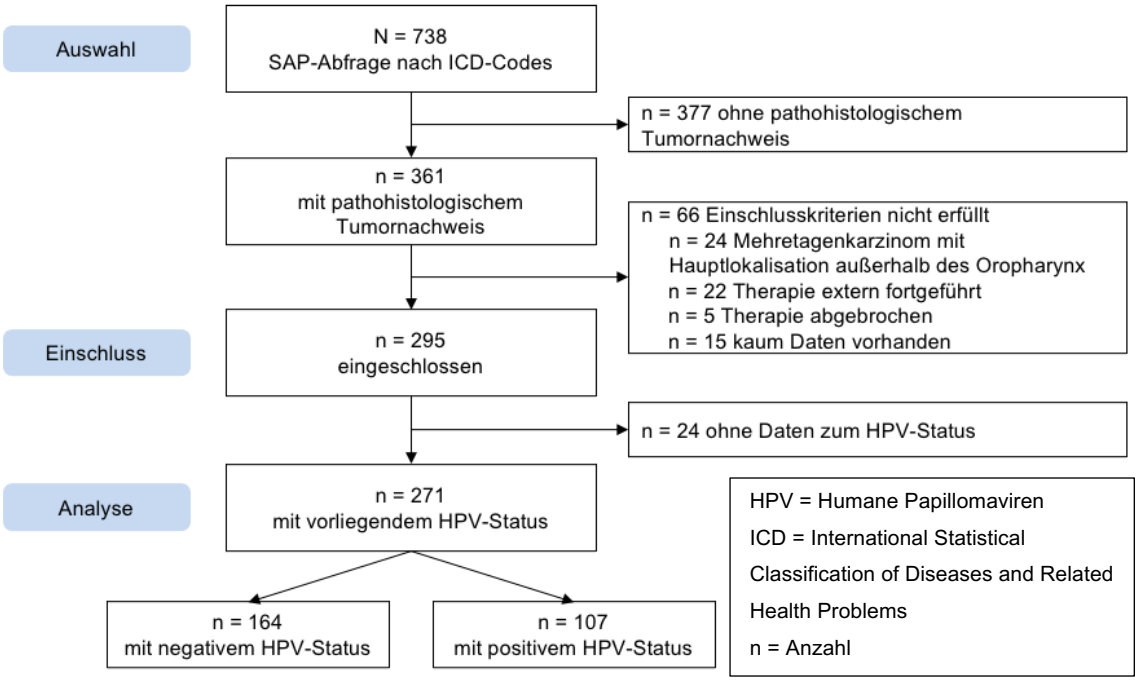


Abbildung 1: CONSORT-Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenkohorte (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

2.2 Datenerhebung

Bei allen Patienten wurden folgende Parameter erhoben:

- SAP-Nummer
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Alter bei der Diagnose
- Raucherstatus und Anzahl Pack Years (Packungen pro Tag x Konsumjahre)
- Alkoholkonsum und Getränke pro Woche
- HPV-DNA (vorhanden/ nicht vorhanden), HPV-Typ, HPV-Status, p16-Status
- Jeweils für die Erstdiagnose, eventuelle Rezidiv- und Zweitrezidivdiagnose: Tumorlokalisation; Diagnosedatum; T-, N-, M-, G-, R-, L-, V-, Pn-Status; Kapselüberschreitendes Wachstum der Lymphknotenmetastasen (ENE); Anzahl befallener Lymphknoten je Halsseite; Tumorstadium (TNM-Version je nach Diagnosejahr); Behandlungsintention (kurativ, palliativ); Primäre Therapie (primär radiotherapeutisch oder chirurgisch); chirurgische Therapie, Neck Dissection (mit Angabe der entfernten Halslymphknotenlevels auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite; sowie

Angabe der Anzahl der entfernten Lymphknoten auf beiden Seiten, Lymph Node Ratio (befallene LK/untersuchte LK)); adjuvante Therapie (radiotherapeutisch oder chemotherapeutisch); Bestrahlungsdosis (in Gray) und Ansprechen der Therapie (Complete Response, Partial Response, Stable Disease, Progressive Disease); Chemotherapie (Art der Zytostatika, Anzahl der Zyklen); Biopsie nach primärer RCT

- Therapie-Compliance (schwerwiegende Komplikationen oder gute Compliance mit abgeschlossener adjuvanter Therapie wie empfohlen)
- Ereignis nach der Erst-/ Rezidivbehandlung (Rezidiv/ Progression, Tod), Datum des Ereignisses
- Fernmetastasen, Lokalisation der Fernmetastasen und Diagnosedatum der Fernmetastasen
- Zweitmalignom, Art des Zweitmalignoms, Therapieintention des Zweitmalignoms (kurativ, palliativ), Diagnosedatum des Zweitmalignoms
- Datum der letzten Vorstellung/ letztes Follow-Up
- Tod und Todesdatum
- Gesamtüberleben, Zeit von der Erst- bis zur Rezidivdiagnose/ Progression, rezidivfreies/ progressionsfreies Überleben nach Erst- und Rezidivdiagnose
- Behandlungsdetails und Besonderheiten

Um ein Rezidiv handelt es sich dann, wenn dieses in einem Zeitraum von fünf Jahren nach Erstdiagnosedatum auftrat und sowohl histologisch, bezüglich der Tumorregion, als auch zeitlich vereinbar mit einem Rezidiv oder einer Metastase des Primärtumors war. Trat dieses nach einem Zeitraum von fünf Jahren nach Erstdiagnose, mit unterschiedlichem Histologietyp oder in einer anderen Region auf, die nicht mit dem Erstmalignom in Verbindung gebracht werden konnte, wurde dieses als Zweitkarzinom dokumentiert.

2.3 Statistische Auswertung

Um eine einheitliche Klassifikation für die Auswertung zu haben, wurde die TNM-Klassifikation Version 7 anhand o.g. Parametern in die Version 8 umcodiert. Zur übersichtlicheren Darstellung des T-Stadiums, N-Stadiums und UICC-Stadiums wurde zusätzlich eine Gruppierung in beginnende und fortgeschrittene Stadien

vorgenommen. Außerdem wurden für die Auswertung die UICC-Stadien IV, IVa, IVb, IVc zum Stadium IV zusammengefasst.

Alle erhobenen Merkmale wurden zunächst deskriptiv mittels Häufigkeiten im Falle kategorialer und unter Verwendung von Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum und Quartilen im Falle metrisch skalierter Variablen beschrieben.

Unterschiede von Merkmalsverteilungen nach HPV-Status wurden in Abhängigkeit des Skalenniveaus der jeweiligen Zielmerkmale mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. Fisher's Exact Tests oder t-Tests für unabhängige Stichproben auf ihre Signifikanz geprüft.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt, sodass alle Ergebnisse mit einem p-Wert unter 0,05 als statistisch signifikant gewertet wurden. Ein Signifikanzniveau von 0,05 bedeutet, dass die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % abgelehnt wird.

Die Überlebenszeitanalysen oder das progressionsfreie Überleben wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und anhand des Log-Rank-Tests verglichen [115]. Dabei wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die kurativ und primär chirurgisch behandelt wurden. Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde abschließend eine Cox-Regression berechnet. In der Cox-Regression wurden folgende Merkmale getestet: HPV-Status (positiv = Referenz), gruppiertes T-Stadium (T1/2 = Referenz), V-Status (V0 = Referenz), L-Status (L0 = Referenz), Pn-Status (Pn0 = Referenz), Differenzierungsgrad (G3 = Referenz), Geschlecht (weibliches Geschlecht = Referenz), R-Status (R0 = Referenz), Fernmetastasierung (nicht vorhanden = Referenz), Rezidiv (kein Rezidiv = Referenz) und gruppiertes N-Stadium (N1 = Referenz). Das Cox-Regressionsmodell wurde durch Rückwärtsselektion (Kriterium: $p \leq 0{,}10$) schrittweise reduziert.

Für das Gesamtüberleben (Overall Survival OS) der Patienten wurde der Zeitraum zwischen Diagnosedatum und Todesdatum des Patienten bzw. bis zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme/ des letzten Follow-Ups betrachtet.

Das rezidivfreie Überleben (Disease-free Survival DFS) nach der Erstbehandlung wurde als Zeitraum zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Datum der Rezidivdiagnose, bei Auftreten eines Rezidivs, bzw. dem Datum der letzten Kontaktaufnahme/ des letzten Follow-Ups bei einem rezidivfreien Verlauf, definiert.

Bei Patienten ohne Rezidiv, die aber verstorben waren, wurde das Todesdatum als Endzeitpunkt betrachtet.
Als metastasenfreies Überleben (Metastasis-free Survival MFS) wurde der Zeitraum zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Datum der Diagnose einer Metastase definiert. Bei Patienten, die metastasenfrei blieben, wurde der Zeitraum zwischen Datum der Erstdiagnose und dem Datum der letzten Kontaktaufnahme/ des Follow-Ups betrachtet.
Das mediane Alter in der Patientenkohorte lag bei ca. 61 Jahren. Um die Patienten in eine ältere und eine jüngere Gruppe zu unterteilen und somit Vergleiche bezüglich der Altersgruppen ziehen zu können, wurde ein Mediansplit durchgeführt.
Alle Berechnungen wurden anhand des Statistikprogramms SPSS Version 26 durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Aufbau und Analyse der Patientenkohorte

Im Rahmen der Studie konnten insgesamt 271 Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx und vorhandenem HPV-Status in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie der Universitätsklinik Ulm eingeschlossen werden.

3.1.1 HPV-Status

Bei 139 Patienten (51,3 %) konnte keine HPV-DNA nachgewiesen werden, 128 Patienten (47,2 %) wurden positiv auf HPV-DNA getestet. Bei den restlichen 4 Patienten lag keine Angabe über die HPV-DNA vor. In den meisten Fällen wurde der HPV-Typ 16 nachgewiesen (82,8 %), HPV-Typ 6 und Typ 33 mit jeweils 4,7 %. Die Gewebsproben der Patienten wurden ebenfalls auf das Vorhandensein von p16 getestet. Dabei wurden 141 Patienten (52,0 %) negativ und 126 Patienten (46,5 %) positiv getestet. Bei 4 Patienten lag kein Ergebnis vor.
Des Weiteren konnte anhand der Ergebnisse der p16- und HPV-Untersuchung der HPV-Status erschlossen werden. Dabei fallen unter den positiven HPV-Status alle Patienten, die sowohl auf p16 als auch auf HPV-DNA positiv getestet wurden. Wurde eines von beidem oder gar beide negativ getestet, so wurde diesem Patient ein negativer HPV-Status zugeordnet. Bei einem fehlenden und einem negativen Wert wurde das Ergebnis ebenfalls als negativ angesehen. Bei 107 Patienten (39,5 %) konnte ein positiver HPV-Status bestimmt werden, bei 164 Patienten (60,5 %) ein negativer.
Der negative HPV-Status wurde weiterhin differenziert: 116 Patienten (42,8 %) waren sowohl HPV- als auch p16-negativ. 21 Patienten konnten positiv auf HPV-DNA aber negativ auf p16, 19 Patienten negativ auf HPV-DNA aber positiv auf p16 getestet werden.

Patienten, deren Diagnose 2011 oder früher gestellt wurde, zeigten zum Großteil keine HPV-Infektion. Von 2013 bis 2016 war der Anteil an Patienten mit negativem HPV-Status immer deutlich größer als der Anteil an Patienten mit positivem HPV-

Status. Laut Abbildung 2 scheint dieser Anteil 2012 umgekehrt gewesen zu sein. Da es sich aber nur um einen Patienten mehr mit positivem als negativem HPV-Status handelt, ist dieses Ergebnis nicht signifikant.
Im Diagnosejahr 2017 waren es erstmals deutlich mehr Patienten mit positivem als negativem HPV-Status (35 vs. 25 Patienten).

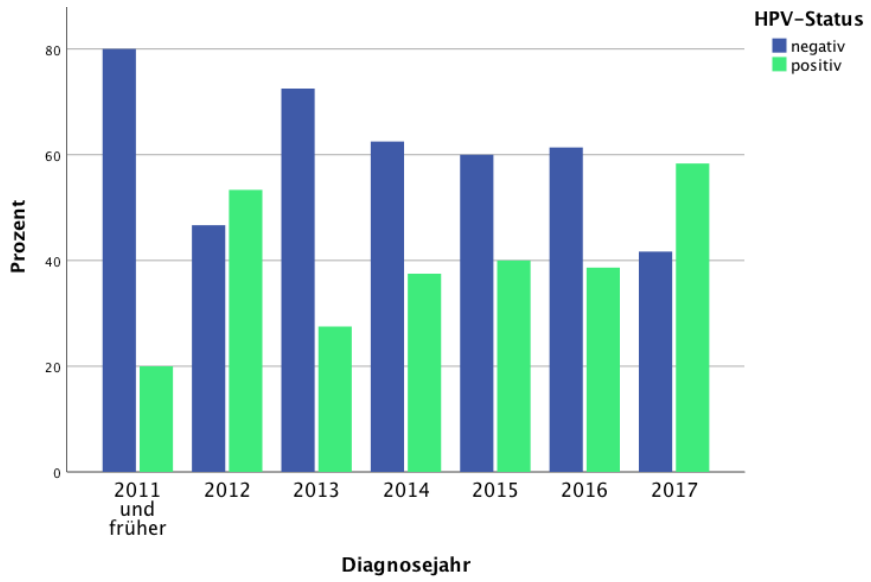


Abbildung 2: prozentualer Anteil an Patienten mit positivem und negativem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) pro Diagnosejahr (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Patientenkohorte setzte sich aus insgesamt 49 Frauen (18,1 %) und 222 Männern (81,9 %) zusammen.

Das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 61,6 Jahre, wobei der jüngste Patient 36 und der älteste Patient 91 Jahre alt war.
Die Verteilung der Patienten nach Altersgruppen und HPV-Status lässt sich wie folgt darstellen:

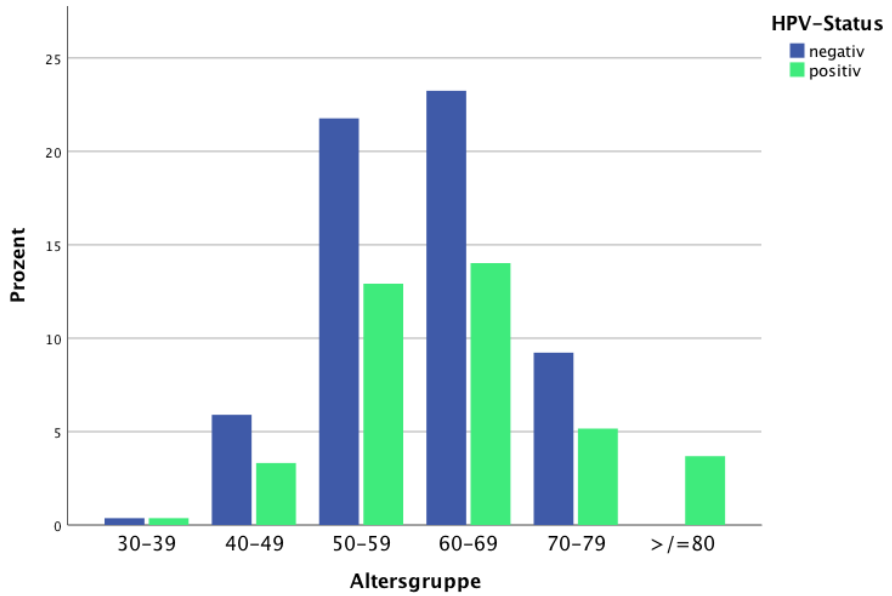


Abbildung 3: relative Häufigkeiten der Altersverteilung bei der Erstdiagnose nach Altersgruppen (in Jahren) und HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Auffällig war, dass es einige Patienten unter den HPV-positiven gab, die bei der Erstdiagnose in die Altersgruppe der über 80-Jährigen fielen, hingegen gab es bei den HPV-negativen keinen einzigen in dieser Altersgruppe. Ausgenommen von der Altersgruppe der über 80 Jährigen ließen sich jedoch keine signifikanten Altersunterschiede zwischen Patienten mit positivem und negativem HPV-Status beobachten (p-Wert = 0,996; Chi-Quadrat-Test).

Der Anteil älterer und jüngerer Patienten pro Diagnosejahr hat sich von 2011 bis 2017 nicht signifikant verändert (p-Wert = 0,833; Chi-Quadrat-Test).
Wurde 2011 und früher noch ein Anteil jüngerer Tumorpatienten von 57,5 % beobachtet, war es im Diagnosejahr 2017 nur noch ein Anteil von 43,3 %. Der Anteil älterer Patienten verhielt sich andersrum.

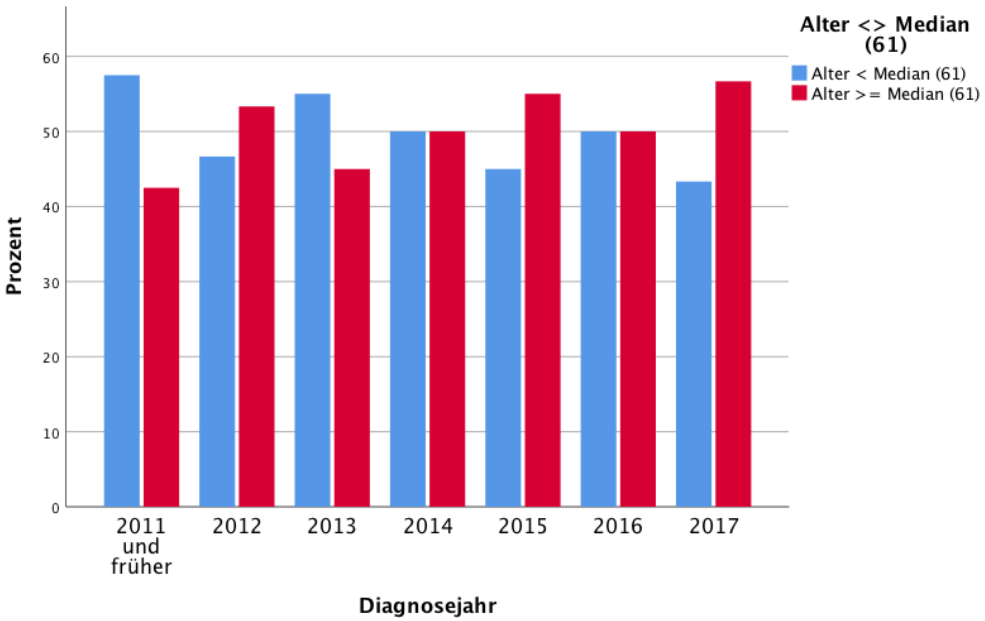


Abbildung 4: prozentualer Anteil jüngerer und älterer Patienten pro Diagnosejahr (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.3 Tumorlokalisation

Am häufigsten befand sich das im Oropharynx gelegene Plattenepithelkarzinom innerhalb der Tonsillen (57,6 %), gefolgt von der Lokalisation am Zungengrund (27,7 %). Bei 6,6 % der Patienten befand sich das Karzinom am weichen Gaumen, bei 5,5 % an der Uvula, bei 1,5 % an der Rachenhinterwand und bei jeweils weniger als 1 % der Patienten an der Pharynxseitenwand oder zeigte sich als Mehretagenkarzinom mit Hauptlokalisation im Oropharynx.

Deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit positivem und negativem HPV-Status in Bezug auf die Tumorlokalisation konnten bei Tumoren des weichen Gaumens, der Uvula und den Tonsillen festgestellt werden (p-Wert = 0,001; Chi-Quadrat-Test). Bei 17 Patienten mit negativem HPV-Status befand sich der Tumor am weichen Gaumen und bei 15 an der Uvula, aber nur ein Patient mit positivem HPV-Status zeigte die Tumorlokalisation am weichen Gaumen sowie kein Patient an der Uvula auf.

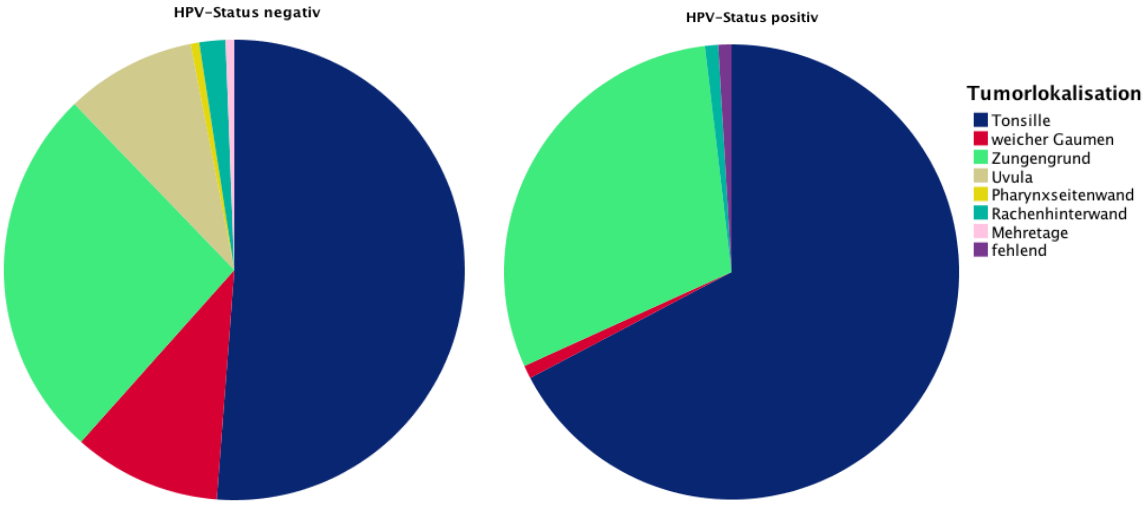


Abbildung 5: Verteilung der Tumorlokalisation nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.4 Noxenabusus

3.1.4.1 Tabakkonsum

Zur übersichtlicheren Darstellung des Rauchstatus in der Patientenkohorte wurde eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen vorgenommen. Bei 45 Patienten (16,6 %) lag zum Zeitpunkt der Diagnose eine negative Raucheranamnese vor. 73 Patienten (26,9 %) gaben an, früher, zum Zeitpunkt der Diagnose hingegen nicht mehr geraucht zu haben. In die dritte Gruppe fallen 150 Patienten (55,4 %), die zum Zeitpunkt der Diagnose Nikotin konsumierten. Bei lediglich 3 Patienten lag kein Raucherstatus vor.

Bei den 180 Patienten mit positiver gegenwärtiger oder früherer Raucheranamnese und bekannter Konsummenge lag der Mittelwert bei 34,89 Pack Years (SD = 21,03). Eine detaillierte Darstellung findet sich in Abbildung 6.

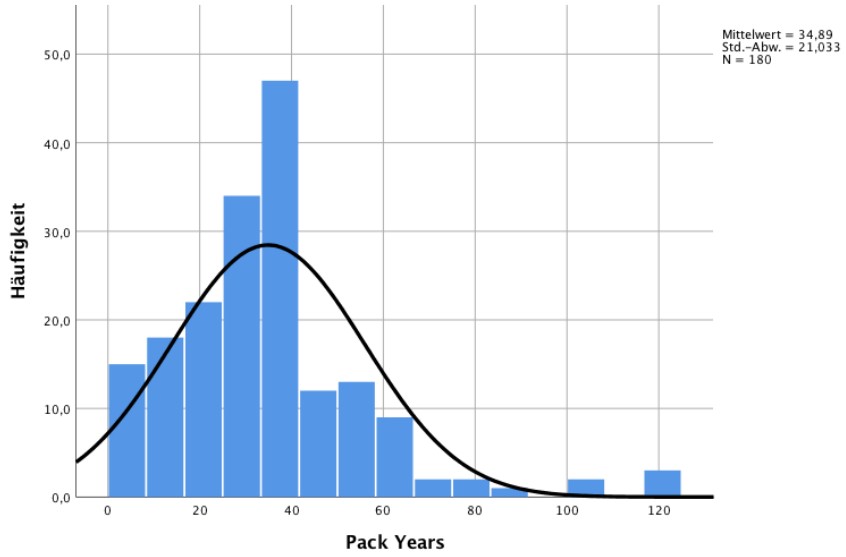


Abbildung 6: Absolute Häufigkeit des Nikotinkonsums in Pack Years bei Patienten mit positiver Raucheranamnese und bekannter Konsummenge (Std.-Abw. = Standardabweichung, N = Anzahl) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Bei Vergleich der Patienten mit positivem und negativem HPV-Status gab es deutliche Unterschiede in der Patientengruppe mit negativer Raucheranamnese und den gegenwärtigen Rauchern. Während nur 30,8 % der Patienten mit positivem HPV-Status gegenwärtigen Tabakkonsum angaben, waren es unter den Patienten mit negativem HPV-Status 71,3 %. 7,9 % der Patienten mit negativem HPV-Status gaben an, nie geraucht zu haben, bei den Patienten mit positivem HPV-Status waren es 29,9 % (s. Abb. 7) (p-Wert < 0,001; Chi-Quadrat-Test).

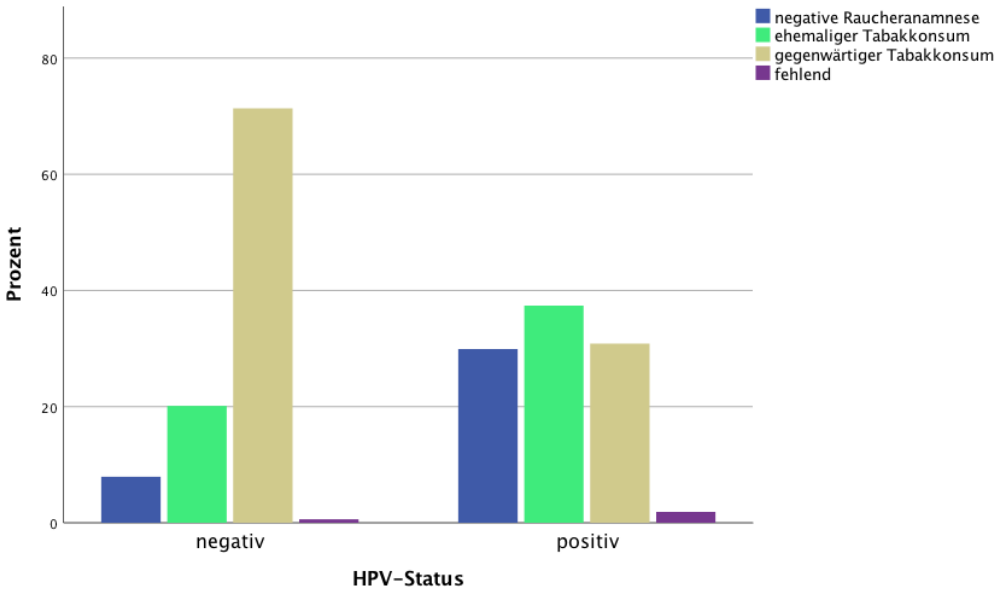


Abbildung 7: Rauchverhalten unterteilt nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Die ehemaligen und gegenwärtigen Raucher der Kohorte mit negativem HPV-Status hatten bis zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich mehr Pack Years konsumiert (Median = 35 py; 37,8 py im Durchschnitt, SD = 1,8) als die Patienten mit positivem HPV-Status (Median = 30 py; 27,9 py im Durchschnitt, SD = 2,9). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p-Wert = 0,002; Mann-Whitney-U-Test).

3.1.4.2 Alkoholkonsum

Die Patienten wurden nach Häufigkeit und Alkoholmenge ihres Alkoholkonsums in fünf Gruppen unterteilt. Die Alkoholmenge wird dabei in Standardgetränken angegeben, um Getränke mit unterschiedlichem Alkoholgehalt besser vergleichen zu können. Ein Standardgetränk enthält dabei eine Alkoholmenge von 10-12 g, das entspricht etwa 0,3 l Bier, 0,125 l Wein oder 4 cl Schnaps [67].
In die erste Patientengruppe fallen die 29 Patienten (10,7 %), die nie Alkohol konsumieren. 89 Patienten (32,8 %) gaben an, gelegentlich Alkohol zu konsumieren, sie gehören zu der zweiten Gruppe. Die dritte Gruppe, bestehend aus 50 Patienten (18,5 %), gab an, täglich Alkohol zu konsumieren, jedoch weniger als 20 Standardgetränke pro Woche. Die vierte Gruppe bilden 45 Patienten (16,6 %), die angaben, täglich Alkohol zu konsumieren, mit einer wöchentlichen Standardgetränkezahl über 20. 40 Patienten (14,8 %) gehören zu der letzten Gruppe und gaben an, früher viel Alkohol konsumiert zu haben, mittlerweile aber nur noch gelegentlich Alkohol zu konsumieren. Bei 18 Patienten fehlte die Angabe über den Alkoholkonsum.

Deutliche Unterschiede bezüglich des Alkoholkonsums zwischen den Patienten mit positivem und negativem HPV-Status konnten in den Gruppen der Patienten mit starkem täglichem Alkoholkonsum und starkem früheren Alkoholkonsum festgestellt werden. Während 22 % der Patienten mit negativem HPV-Status starken täglichen Alkoholkonsum angaben, waren es nur 8,4 % bei den Patienten mit positivem HPV-Status sowie 22,6 % vs. 2,8 % unter den Patienten mit starkem früheren Alkoholkonsum (p-Wert < 0,001; Chi-Quadrat-Test).

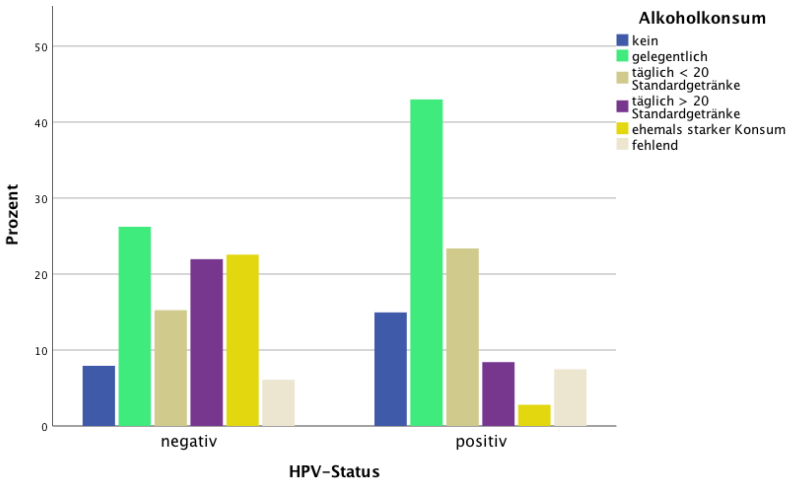


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Unter den Patienten, die angaben, Alkohol zu konsumieren und bei denen eine Angabe über die Standardgetränkezahl vorlag, lag das Minimum bei einem Standardgetränk in der Woche, das Maximum bei 245 Standardgetränken, der Median lag bei 14 Standardgetränken in der Woche. Eine genauere Verteilung zeigt Abbildung 9.

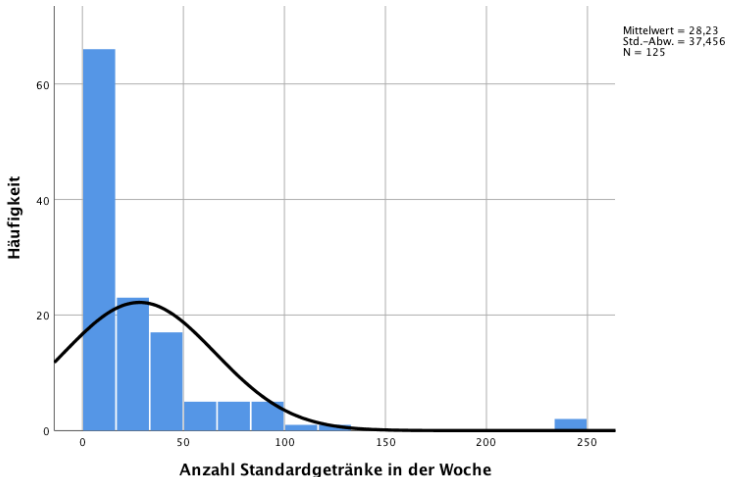


Abbildung 9: Übersicht über den Konsum an Standardgetränken in der Woche bei Patienten mit vorhandenem Alkoholkonsum und Angabe über die Anzahl an Standardgetränken (Std.-Abw. = Standardabweichung, N = Anzahl) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Außerdem wurden die beiden Gruppen bezüglich der Anzahl an Standardgetränken in der Woche verglichen. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Unterschied, denn der Median bei den Patienten mit negativem HPV-Status lag bei 21 Standardgetränken, während Patienten mit positivem HPV-Status im Median nur 7 aufwiesen (p-Wert < 0,001; Mann-Whitney-U-Test).

3.1.5 Therapie

Von den insgesamt 271 Patienten der Kohorte wurden 262 (96,7 %) kurativ und nur 9 Patienten palliativ behandelt. Unter den kurativ behandelten Patienten wurden 182 zunächst primär chirurgisch behandelt, 77 Patienten bekamen eine primäre Radiotherapie und 3 Patienten bekamen eine Induktionschemotherapie vor chirurgischer Therapie. 155 der 182 kurativ primär chirurgisch behandelten Patienten wurden transoral operiert, 4 Patienten über einen offenen Zugang, 22 Patienten wurden kombiniert offen und transoral operiert.

Bei insgesamt 175 der 182 Patienten wurde eine gleichzeitige zervikale Lymphadenektomie (Neck Dissection) durchgeführt. Diese erfolgte bei 59 Patienten nur auf der ipsilateralen Seite, bei 116 Patienten auf beiden Seiten. Insgesamt konnten 22 Patienten (38,6 %), die nur eine ipsilaterale ND erhalten haben, als N0 eingestuft werden.

Dabei wurden im Durchschnitt 20,1 Lymphknoten auf der ipsilateralen Seite reseziert, das Minimum lag bei einem, das Maximum bei 63 entfernten Lymphknoten.

Von den entnommenen Lymphknoten der ipsilateralen Seite waren bei 28,9 % der Patienten alle Lymphknoten negativ, maximal aber 18 positiv. Der Median lag bei einer positiven Lymphknotenmetastase (Mittelwert bei 1,9).

Bei der bilateralen Neck Dissection wurde mindestens ein Lymphknoten auf der kontralateralen Seite entnommen, maximal 54. Durchschnittlich wurden signifikant mehr Lymphknoten auf der ipsilateralen als auf der kontralateralen Seite entnommen (20,3 vs. 14,7; p-Wert > 0,01; t-Test für abhängige Stichproben). Von den entnommenen Lymphknoten der kontralateralen Seite waren bei 85,3 % der Patienten alle Lymphknoten negativ, maximal aber 7 positiv. Mittelwert und Median der positiven Lymphknotenmetastasen der kontralateralen Seite gingen gegen 0.

Es konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der im Durchschnitt metastatisch befallenen Lymphknoten der ipsilateralen Seite bei Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden (p-Wert = 0,248; t-Test für unabhängige Stichproben). Auch die Lymph Node Ratio, also der Quotient aus der Anzahl der befallenen und resezierten Lymphknoten, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0,573; t-Test für unabhängige Stichproben).

Lediglich 7 Patienten haben keine Neck Dissection erhalten. Gründe hierfür waren ein vorliegender N0-Status oder die Ablehnung aus persönlichen Gründen.
Eine postoperative Radiotherapie oder Radiochemotherapie wurde je nach Ergebnis der pathohistologischen Aufarbeitung des Tumorgewebes durchgeführt. Die postoperative Therapie fand in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Ulm oder an vergleichbaren Kliniken und Instituten statt.
Bei 156 Patienten (85,7 %) wurde eine zusätzliche postoperative Radiotherapie durchgeführt, bei 91 Patienten (50,0 %) auch eine gleichzeitige Chemotherapie oder Immuntherapie (EGFR Antikörper Cetuximab). Die dabei verwendeten Zytostatika waren Cisplatin, Carboplatin, 5-FU, Mitomycin und TPF in verschiedenen Kombinationen. Die durchschnittliche Bestrahlungsdosis lag bei 64 Gy.
Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Konzeptes der Primärtherapie zwischen Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden.
Allerdings war sehr auffällig, dass deutlich mehr bilaterale Lymphadenektomien unter den Patienten mit positivem HPV-Status (79,5 %) durchgeführt wurden als in der Gruppe der Patienten mit negativem HPV-Status (55,7 %) (p-Wert = 0,001; Chi-Quadrat-Test).
Die Patienten mit positivem HPV-Status bekamen häufiger eine adjuvante Radiotherapie als die Patienten mit negativem HPV-Status (92,6 % vs. 81,0 %) (p = 0,025; Chi-Quadrat-Test).

87 % (67 Patienten) der primär radiotherapeutisch behandelten Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Dabei wurden vor allem Cisplatin und Cetuximab eingesetzt. Die durchschnittliche Bestrahlungsdosis lag bei 67,2 Gy.

Von den 9 palliativ behandelten Patienten erhielten 6 Patienten eine Radiotherapie, 2 Patienten wurden nach der BSC-Methode und nur ein Patient chirurgisch behandelt. Durchschnittlich wurden dabei 49,3 Gy angewendet. Ein Patient wurde systemisch mit Mitomycin und einer mit Cetuximab behandelt.

Die meisten Tumore im Stadium I oder II wurden primär chirurgisch behandelt (87,3 %), bei Tumoren in fortgeschrittenen Tumorstadien (III und IV) lag ein ungefähr ausgeglichenes Verhältnis zwischen konservativer und chirurgischer Primärbehandlung vor (47,1 % vs. 51,0 %). Dieser Unterschied zwischen der Behandlung der verschiedenen Stadien war signifikant (p-Wert < 0,001; Chi-Quadrat-Test). Bei Patienten mit negativem HPV-Status war der Anteil der konservativen und chirurgischen Therapie der Tumore in den beginnenden und fortgeschrittenen Stadien vergleichbar mit der gesamten Kohorte. Patienten mit positivem HPV-Status und in fortgeschrittenen Stadien wurden im Gegensatz zu den Patienten mit negativem HPV-Status deutlich häufiger konservativ behandelt (68,8 % vs. 43,2 %). Dieses Ergebnis war signifikant (p-Wert = 0,045; Chi-Quadrat-Test).

3.1.6 Tumorklassifikation

Für chirurgisch behandelte Patienten

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die pathohistologischen Tumorcharakteristika in der Patientenkohorte bei allen primär chirurgisch behandelten Patienten. Dargestellt sind auch die Ergebnisse unterteilt nach dem HPV-Status. Dabei wurde der N-Status (N2: N2, N2a, N2b, N2c; N3: N3, N3a, N3b) sowie das UICC-Stadium gruppiert, um die Daten übersichtlicher darzustellen.

Tabelle 8: Überblick über die pathohistologischen Tumorcharakteristika primär chirurgisch behandelter Patienten, unterteilt nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Pathohistolog. Charakteristika		HPV-Status-	HPV-Status+	Gesamt	p-Wert
T-Stadium	pT1	25 (24,5 %)	13 (16,0 %)	38 (20,8 %)	n.a. (nicht
UICC (Union	pT2	49 (48,0 %)	45 (55,6 %)	94 (51,4 %)	anwendbar)
Internationale	pT3	19 (18,6 %)	16 (19,8 %)	35 (19,1 %)	
Contre le	pT4		6 (7,4 %)	6 (3,3 %)	
Cancer)	pT4a	3 (2,9 %)		3 (1,6 %)	
Version 8	pT4b	3 (2,9 %)		3 (1,6 %)	
	Fehlend	3 (2,9 %)	1 (1,2 %)	4 (2,2 %)	
	Gesamt	102	81	183	

N-Stadium UICC Version 8 gruppiert	pN0	44 (43,1 %)	18 (22,2 %)	62 (33,9 %)	n.a.
	pN1	18 (17,6 %)	51 (63,0 %)	69 (37,7 %)	
	pN2	9 (8,8 %)	11 (13,6 %)	20 (10,9 %)	
	pN3	23 (22,5 %)		23 (12,6 %)	
	Fehlend	8 (7,8 %)	1 (1,2 %)	9 (4,9 %)	
	Gesamt	102	81	183	
UICC-Stadium Version 8	I	21 (20,6 %)	46 (56,8 %)	67 (36,6 %)	n. a.
	II	21 (20,6 %)	29 (35,8 %)	50 (27,3 %)	
	III	17 (16,7 %)	4 (4,9 %)	21 (11,5 %)	
	IV	33 (32,4 %)	0	33 (18 %)	
	Fehlend	10 (9,8 %)	2 (2,5 %)	12 (6,6 %)	
	Gesamt	102	81	183	
Veneninvasion	V0	72 (70,6 %)	72 (88,9 %)	144 (78,7 %)	0,495 (Fisher's exact test)
	V1	6 (5,9 %)	3 (3,7 %)	9 (4,9 %)	
	Fehlend	24 (23,5 %)	6 (7,4 %)	30 (16,4 %)	
	Gesamt	102	81	183	
Lymphgefäß-invasion	L0	49 (48,0 %)	50 (61,7 %)	99 (54,1 %)	0,626 (Chi-Quadrat-Test)
	L1	30 (29,4 %)	26 (32,1 %)	56 (30,6 %)	
	Fehlend	23 (22,5 %)	5 (6,2 %)	28 (15,3 %)	
	Gesamt	102	81	183	
Perineurale Invasion	Pn0	46 (45,1 %)	51 (63,0 %)	97 (53,0 %)	0,843 (Chi-Quadrat-Test)
	Pn1	9 (8,8 %)	11 (13,6 %)	20 (10,9 %)	
	Fehlend	47 (46,2 %)	19 (23,5 %)	66 (36,1 %)	
	Gesamt	102	81	183	
Extranodales Wachstum	Nein	17 (29,3 %)	21 (33,3 %)	38 (31,4 %)	0,871 (Chi-Quadrat-Test)
	Ja	32 (55,2 %)	37 (58,7 %)	69 (57,0 %)	
	Fehlend	9 (15,5 %)	5 (7,9 %)	14 (11,6 %)	
	Gesamt	58	63	121	
Resektions-ränder	R0	72 (70,6 %)	60 (74,1 %)	132 (72,1 %)	0,932 (Fisher's exact test)
	Close margin	16 (15,7 %)	11 (13,6 %)	27 (14,8 %)	
	R1	11 (10,8 %)	8 (9,9 %)	19 (10,4 %)	
	R2	1 (1 %)	0	1 (0,5 %)	
	Fehlend	2 (2 %)	2 (2,5 %)	4 (2,2 %)	
	Gesamt	102	81	183	

Für konservativ behandelte Patienten

Die folgende Tabelle stellt T-, N- und UICC-Stadium der konservativ behandelten Patienten, auch unterteilt nach dem HPV-Status, dar. Hierbei wurde ebenfalls wieder gruppiert.

Tabelle 9: Überblick über das cTNM (c = klinisch, T = Tumor, N = Lymphknotenmetastasen, M = Fernmetastasen) bei konservativ behandelten Patienten nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

cTNM		HPV-Status-	HPV-Status+	Gesamt	p-Wert
T-Stadium UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Version 8	cT1	3 (4,8 %)	2 (7,7 %)	5 (5,7 %)	n. a. (nicht anwendbar)
	cT2	14 (22,6 %)	6 (23,1 %)	20 (22,7 %)	
	cT3	22 (35,5 %)	6 (23,1 %)	28 (31,8 %)	
	cT4		12 (46,2 %)	12 (13,6 %)	
	cT4a	19 (30,7 %)		19 (21,6 %)	
	cT4b	4 (6,5 %)		4 (4,5 %)	
	Fehlend	0	0	0	
	Gesamt	62	26	88	
N-Stadium UICC Version 8 gruppiert	cN0	13 (21,0 %)	2 (7,7 %)	15 (17,0 %)	n. a.
	cN1	5 (8,1 %)	12 (46,2 %)	17 (19,3 %)	
	cN2	23 (37,1 %)	9 (34,6 %)	32 (36,4 %)	
	cN3	9 (14,5 %)	3 (11,5 %)	12 (13,6 %)	
	Fehlend	12 (19,4 %)	0	12 (13,6 %)	
	Gesamt	62	26	88	
UICC-Stadium Version 8	I	1 (1,6 %)	6 (23,1 %)	7 (8,0 %)	n. a.
	II	5 (8,1 %)	7 (26,9 %)	12 (13,6 %)	
	III	6 (9,7 %)	10 (38,5 %)	16 (18,2 %)	
	IV	37 (59,7 %)	3 (11,5 %)	3 (11,5 %)	
	Fehlend	13 (21,0 %)	0	13 (14,8 %)	
	Gesamt	62	26	88	

3.1.6.1 T-Status

Bei den primär chirurgisch behandelten Patienten konnten die meisten Tumore dem Stadium T2 zugeordnet werden (51,4 %, 94 Patienten), danach folgten die T1-

Tumore (ca. 20,8 %). 19,1 % aller Tumore waren dem Stadium T3 zuzuordnen. Bei 6 Patienten (3,3 %) wurde ein Tumor des Stadiums T4, bei 3 Patienten (1,6 %) ein Tumor des Stadiums T4a und bei weiteren 3 Patienten (1,6 %) ein Tumor des Stadiums T4b diagnostiziert.

Die T-Stadien waren bei den Patienten mit positivem und negativem HPV-Status ähnlich verteilt, sodass keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen festgestellt werden konnten.

Eine etwas andere Verteilung der T-Stadien konnte bei konservativ behandelten Patienten festgestellt werden. Hier wurden die meisten Tumore dem Stadium T4 (T4, T4a und T4b zusammengefasst) zugeordnet (39,8 %, 35 Patienten). Darauf folgten die Tumore des Stadiums T3 (31,8 %, 28 Patienten), danach Tumore des Stadiums T2 (22,7 %, 20 Patienten) und letztlich die Tumore des Stadiums T1 (5,7 %, 5 Patienten). Betrachtet man die T-Stadien gruppiert nach beginnenden und fortgeschrittenen Stadien (T1/2 und T3/4), zeigte sich hierbei eine Häufung der fortgeschrittenen Stadien (71,6 %). Diese Verteilung konnte sowohl bei Patienten mit negativem als auch mit positivem HPV-Status festgestellt werden.

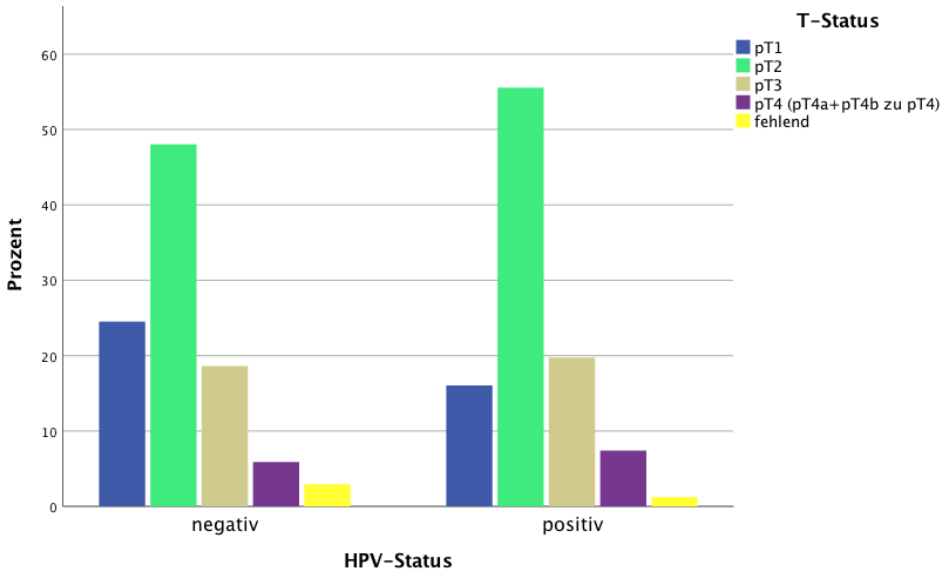


Abbildung 10: T-Status der primär chirurgisch behandelten Patienten bei Erstdiagnose unterteilt nach Patienten mit negativem oder positivem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) ohne signifikante Unterschiede (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

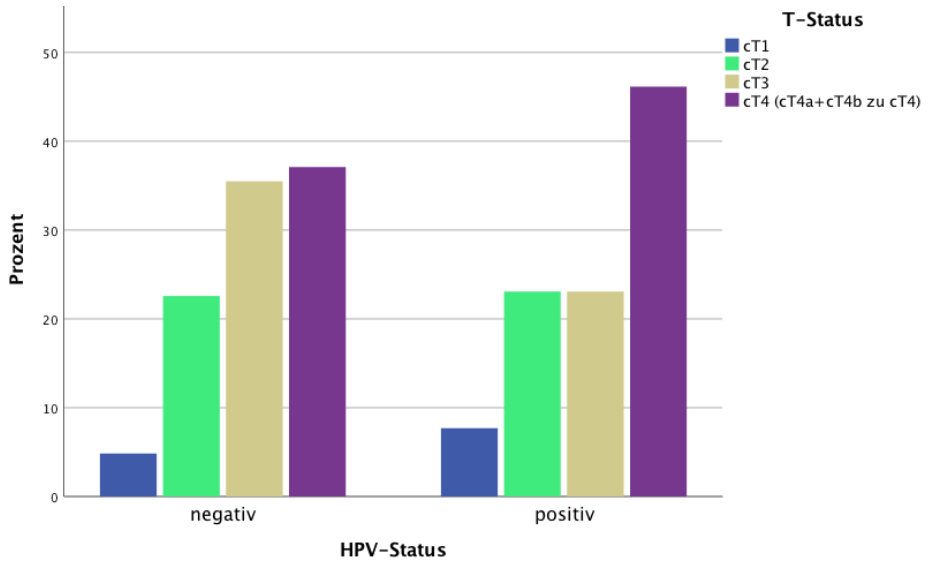


Abbildung 11: T-Status der konservativ behandelten Patienten bei Erstdiagnose unterteilt nach Patienten mit negativem oder positivem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) ohne signifikante Unterschiede (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.6.2 N-Status

Am häufigsten trat das Stadium pN1 bei den primär chirurgisch behandelten Patienten auf (37,7 %) gefolgt vom Stadium pN0 (33,9 %).
In der Gruppe der Patienten mit negativem HPV-Status zeigten deutlich weniger Patienten mindestens einen befallenen Halslymphknoten (pN+: 49,0 % vs. 76,5 %). Dieser Unterschied war hoch signifikant (p-Wert < 0,001; Chi-Quadrat-Test).
Bei näherer Betrachtung des N-Status fällt auf, dass Patienten mit positivem HPV-Status deutlich häufiger den pN1-Status aufweisen konnten (63,0 %) als Patienten mit negativem HPV-Status (17,6 %). Hingegen konnten bei Patienten mit negativem HPV-Status signifikant häufiger fortgeschrittene N-Stadien (pN2 und pN3 bei HPV- und N2 bei HPV+) aufgezeigt werden (31,3 % vs. 13,6 %).

36,4 % der konservativ behandelten Patienten konnten zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen im Stadium cN2 aufweisen. Darauf folgten die Stadien cN1 (19,3 %), cN0 (17,0 %) und cN3 (13,6 %).
Nur 7,7 % der Patienten mit positivem HPV-Status zeigten keine Lymphknotenmetastasen, bei den Patienten mit negativem HPV-Status waren es 21,0 %. Dafür konnten bei Patienten mit positivem HPV-Status signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen festgestellt werden (92,4 % vs. 59,7 %) (p-Wert = 0,004; Fisher's exact test). Dabei konnten die größten Unterschiede zwischen Patienten

mit negativem und positivem HPV-Status im Stadium cN1 (46,2 % vs. 8,1 %) festgestellt werden.

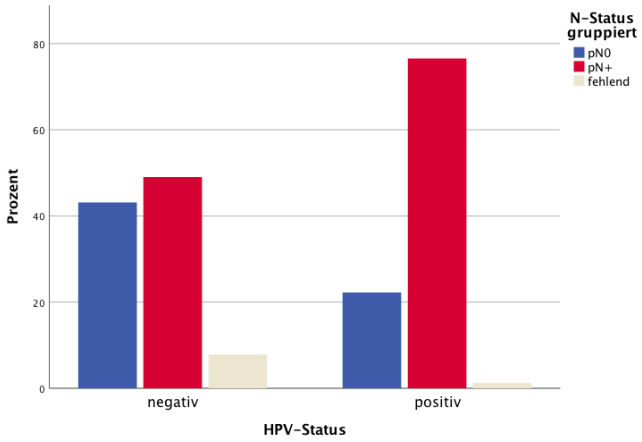


Abbildung 12: Vergleich der primär chirurgisch behandelten Patienten mit positivem oder negativem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) bezüglich eines Lymphknotenbefalls (N) bei Erstdiagnose (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

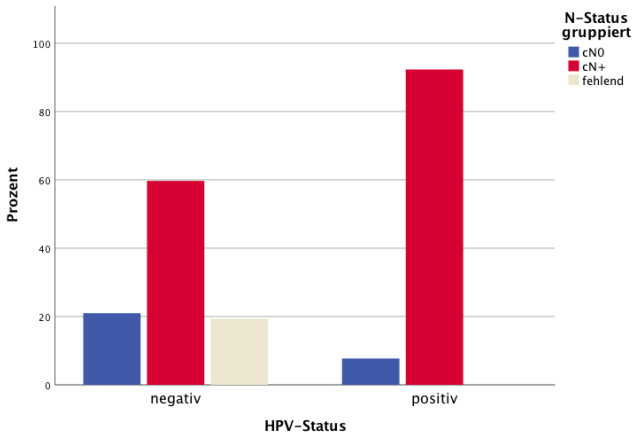


Abbildung 13: Vergleich der konservativ behandelten Patienten mit positivem oder negativem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) bezüglich eines Lymphknotenbefalls (N) bei Erstdiagnose (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.6.3 M-Status

Bei lediglich 7 Patienten (2,6 %) wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen festgestellt, bei 264 Patienten konnten keine Fernmetastasen festgestellt werden. Bei 36 (13,3 %) weiteren Patienten traten Fernmetastasen im Laufe der Therapie auf. Am häufigsten (41,9 %) traten diese in der Lunge gefolgt von einer Metastasierung in mehreren Organen (34,9 %) auf.
Hinsichtlich der Fernmetastasierung konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (HPV-Status positiv/negativ) festgestellt werden.

3.1.6.4 UICC-Stadium

Zur übersichtlicheren Darstellung des Stadiums wurden die Stadien IV, IVa, IVb und IVc zum Stadium IV zusammengefasst. Die meisten Tumore der primär chirurgisch behandelten Patienten wurden dem klinischen Stadium I zugeordnet (36,6 %). Darauf folgte das Stadium II (27,3 %), IV (18 %) und zuletzt das Stadium III (11,5 %). Bei 12 Patienten konnte das Stadium Version 8 aufgrund fehlender Parameter nicht aus dem Stadium der Version 7 erschlossen werden.

Bei den konservativ behandelten Patienten fielen die meisten Tumore in das Stadium III (18,2 %). Darauf folgten die Stadien II (13,6 %), IV (11,5 %) und zuletzt das Stadium I (8,0 %). Bei 13 Patienten (14,8 %) fehlte die Angabe über das Tumorstadium.

Patienten mit positivem HPV-Status und primär chirurgischer Therapie zeigten vorwiegend Tumore in beginnenden UICC-Stadien (I&II bei 92,6 % der Patienten mit positivem HPV-Status), Patienten mit negativem HPV-Status hingegen vermehrt fortgeschrittene Stadien (III&IV bei 49,0 %). Dieses Ergebnis war signifikant (p-Wert = 0,001; Fisher's exact test).

Und auch bei den konservativ behandelten Patienten konnten die meisten Tumore mit negativem HPV-Status fortgeschrittenen Stadien zugeordnet werden (III&IV bei 69,4 %), bei den Patienten mit positivem HPV-Status war es ausgeglichen (I&II und III&IV jeweils bei 50 %). Dieser Unterschied war signifikant (p-Wert = 0,001; Fisher's exact test).

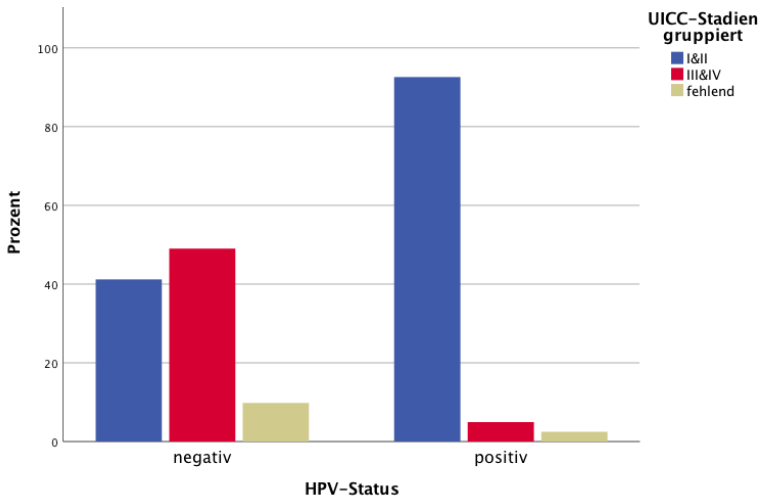


Abbildung 14: UICC-Stadien (Union Internationale Contre le Cancer) der primär chirurgisch behandelten Patienten gruppiert in beginnende und fortgeschrittene Stadien nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

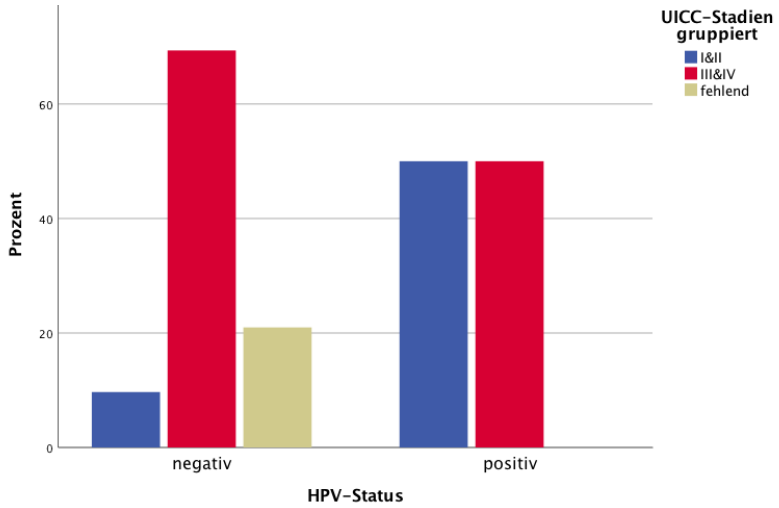


Abbildung 15: UICC-Stadien (Union Internationale Contre le Cancer) der konservativ behandelten Patienten gruppiert in beginnende und fortgeschrittene Stadien nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.6.5 Differenzierungsgrad

Nur 3,0 % der resezierten Tumore waren gut differenziert (G1), 57,2 % mäßig differenziert (G2) und 39,1 % schlecht differenziert (G3). Bei 2 Patienten lag keine Angabe zum Differenzierungsgrad vor.
Es konnte ein signifikanter Unterschied im G2-Stadium zwischen den Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden. Während 64,6 % (106 Patienten) der Patienten mit negativem HPV-Status mäßig differenzierte Tumore aufwiesen, waren es unter den Patienten mit positivem HPV-Status nur 45,8 % (49 Patienten) (p-Wert = 0,008; Fisher's exact test).

Bei den meisten Patienten mit negativem HPV-Status lag ein mäßig differenzierter Tumor vor. Bei den Patienten mit positivem HPV-Status waren die Tumore im G2- und G3-Stadium relativ ausgeglichen.

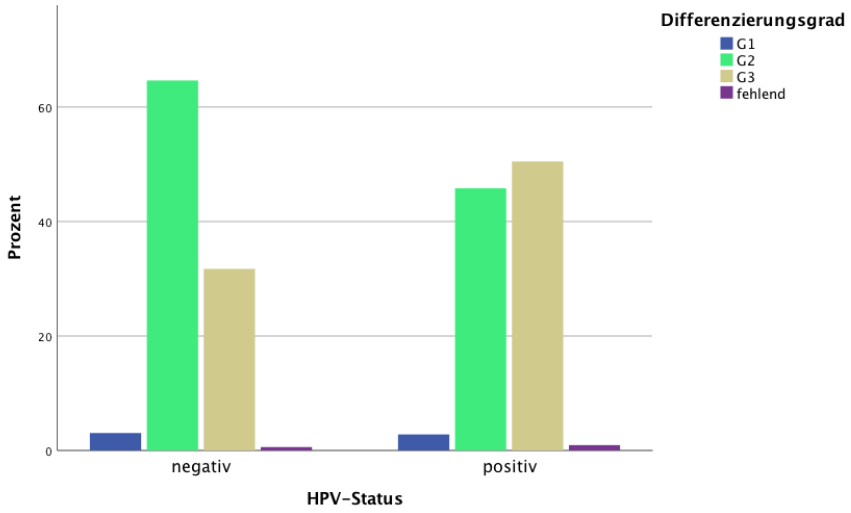


Abbildung 16: Differenzierungsgrad unterteilt nach Patienten mit positivem oder negativem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.1.6.6 Venen-, Lymphgefäß- und perineurale Invasion und extranodales Wachstum

Eine Veneninvasion konnte bei lediglich 4,9 % der Patienten nachgewiesen werden, 78,7 % der Patienten zeigten keine Veneninvasion und bei 30 Patienten lag kein Ergebnis vor. Es konnte kein Unterschied zwischen den Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden.
Ein Einwachsen des Tumors in umgebende Lymphgefäße konnte bei 56 Patienten (30,6 %) nachgewiesen werden, bei 99 Patienten (54,1 %) lag keine Invasion vor. Auch hier konnte kein Unterschied in den beiden HPV-Gruppen festgestellt werden.
Eine Ausbreitung des Karzinoms in umgebende Nervenscheiden lag bei 10,9 % der Patienten (20 Patienten) vor, 97 Patienten zeigten keine Invasion.
Bei 57,0 % der Patienten (69 Patienten) zeigte sich ein kapselüberschreitendes Wachstum der Halslymphknotenmetastasen.
Sowohl bei der Ausbreitung der Karzinome in umgebende Nervenscheiden als auch beim kapselüberschreitenden Wachstum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden HPV-Gruppen aufgezeigt werden.

3.1.6.7 Resektionsränder

Tumorfreie Resektionsränder konnten bei 72,1 % der Patienten (132 Patienten) erzielt werden. Bei 14,8 % (27 Patienten) lag eine „close margin“ Situation vor, was

bedeutet, dass weniger als 5 mm Sicherheitsabstand der Resektionsränder zum Tumorgewebe bestand. Mikroskopische Tumorausläufer an den Schnitträndern (R1) lagen bei 19 Patienten vor (10,4 %), makroskopische (R2) nur bei einem Patienten.
Zwischen den beiden HPV-Gruppen konnten keine Unterschiede bezüglich der Resektionsränder festgestellt werden.

3.2 Krankheitsverlauf und Überlebensanalyse

3.2.1 Nachbeobachtung

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde in regelmäßigen Abständen im Rahmen der Tumorsprechstunde kontrolliert, um ein neu auftretendes Rezidiv oder das Fortschreiten des Tumors rechtzeitig zu erkennen und den Krankheitsverlauf zu analysieren. Die letzte Erhebung des Follow-Ups fand im März 2020 statt.

3.2.2 Zweitmalignom im Kopf-Hals-Bereich

Bei 12 Patienten (4,4 %) konnte im Laufe der Therapie ein Zweitmalignom im Kopf-Hals-Bereich festgestellt werden. Diese Zweitmalignome traten ausschließlich bei Patienten mit negativem HPV-Status auf.

3.2.3 Rezidivanalyse

Bei insgesamt 76 Patienten trat im Verlauf der Therapie ein Rezidiv (53 Patienten), eine Persistenz nach Radiotherapie (16 Patienten) auf oder es kam zu einem Fortschreiten (7 Patienten) des Tumors. Hierbei wurden neu aufgetretene lokale Rezidive, regionale Rezidive, lokale Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen eingeschlossen, welche in einem Zeitraum von fünf Jahren nach Erstdiagnosedatum auftraten und aufgrund von Lokalisation und Histologie mit einem Rezidiv vereinbar waren. Die aufgetretenen Rezidive traten bei 27 Patienten (36,0 %) lokal, bei 7 Patienten (9,3 %) regional, bei 12 Patienten (16,0 %) als Fernmetastasen, bei 15 Patienten (20,0 %) sowohl lokal als auch regional und bei

14 Patienten (18,7 %) sowohl lokal/regional und auch als Fernmetastasen auf. 195 Patienten blieben rezidivfrei.

23 Patienten (30,7 %) konnten noch kurativ behandelt werden, 52 Patienten nur noch palliativ. Unter den kurativ behandelten Patienten wurden 17 chirurgisch behandelt, 4 primär radiotherapeutisch, ein Patient systemisch mit einer Chemotherapie/Immuntherapie und ein weiterer Patient nach dem Best Supportive Care Konzept. Nur zwei unter den palliativ behandelten Patienten wurden chirurgisch behandelt, 5 mit einer Radiotherapie, 26 systemisch und 19 nach dem Best Supportive Care Konzept.

9 Patienten (15,2 %) zeigten nach der Rezidiv-Therapie keine Veränderung oder sogar eine Verkleinerung des Tumors, bei 38 Patienten (48,1 %) kam es zu einem Fortschreiten des Tumors und 29 Patienten (36,7 %) verstarben trotz Therapie.

3.2.3.1 Vergleich der Patienten mit positivem und negativem HPV-Status

In der Gruppe der Patienten mit negativem HPV-Status zeigten sich häufiger Rezidive (22,0 % vs. 15,9 %) und auch eine Persistenz nach primärer Radiochemotherapie kam häufiger vor (6,7 % vs. 4,7 %). In der Gruppe der Patienten mit positivem HPV-Status blieben mehr Patienten rezidivfrei (77,6 % vs. 68,3 %) (p-Wert = 0,450; Fisher's exact test).

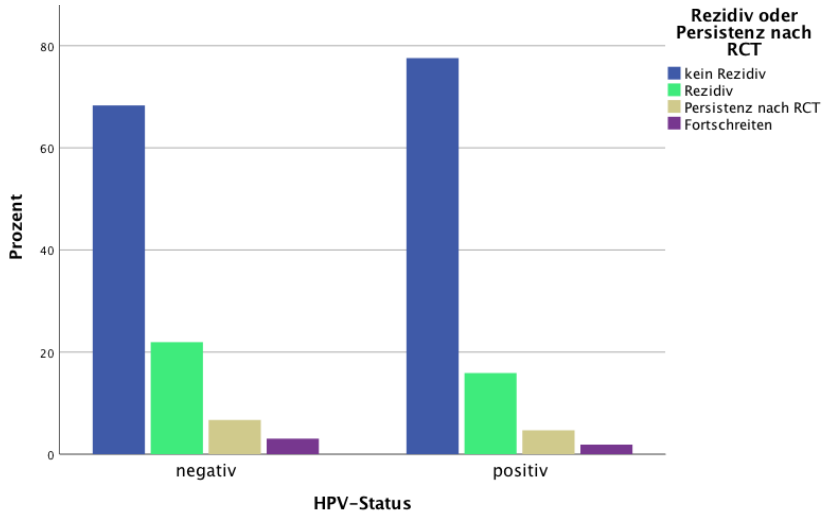


Abbildung 17: Rezidiv oder Persistenz nach RCT (Radiochemotherapie) unterteilt nach HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Bei Betrachtung des Balkendiagramms (s. Abb. 18) lässt sich verdeutlichen, dass Patienten mit negativem HPV-Status anteilig mehr lokoregionäre Rezidive und Patienten mit positivem HPV-Status etwas mehr regionäre Rezidive entwickeln. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (p-Wert = 0,827; Fisher's exact test).

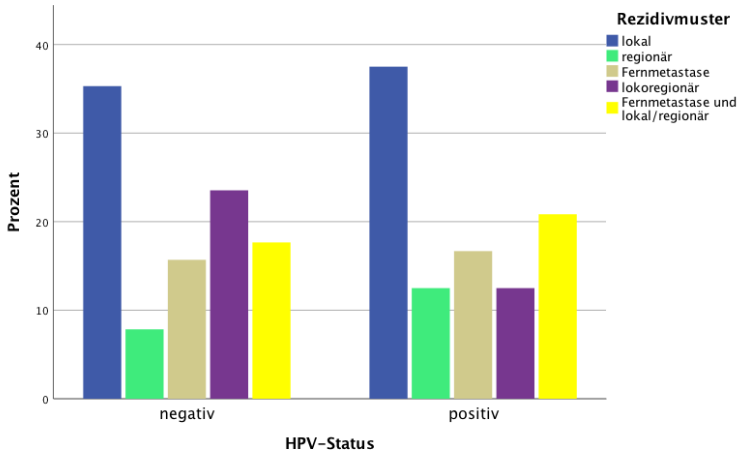


Abbildung 18: Vergleich der Patienten mit negativem und positivem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) bezüglich des Rezidivmusters (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Nur ca. 30,7 % der Patienten mit einem Rezidiv konnten noch kurativ behandelt werden. Prozentual konnten mehr Patienten mit negativem HPV-Status kurativ behandelt werden (31,4 % vs. 29,2 %). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p-Wert = 0,875; Fisher's exact test). Sowohl bei den kurativ als auch bei den palliativ behandelten Patienten mit Rezidiv konnten keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivtherapie zwischen Patienten mit negativem und positivem HPV-Status festgestellt werden.

Bei mehr Patienten mit negativem HPV-Status kam es zu einem Fortschreiten des Rezidivs als bei Patienten mit positivem HPV-Status (52,6 % vs. 36,4 %). Bei den Patienten, die nach Auftreten eines Rezidivs verstorben sind, war es andersrum (35,1 % vs. 40,9 %). Auch dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,340; Chi-Quadrat-Test).

Außerdem wurde die Lokalisation der Fernmetastasierung bei Patienten mit negativem und positivem HPV-Status miteinander verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p-Wert = 0,877; Chi-Quadrat-Test). Am häufigsten waren die Metastasen in der Lunge oder in mehreren Organen gleichzeitig lokalisiert.

3.2.4 Überlebensanalysen

3.2.4.1 Einfluss der Therapie und des HPV-Status auf das Gesamtüberleben

Für die Überlebenszeitanalyse wurden alle Patienten, die mit einer Induktionschemotherapie behandelt wurden, ausgeschlossen, da es sich nur um ein paar wenige Patienten handelt und das Ergebnis deshalb vernachlässigbar ist. Patienten, die primär chirurgisch behandelt wurden, hatten ein deutlich besseres Gesamtüberleben als Patienten, die eine primäre Radio(chemo)therapie erhalten haben (110 vs. 81 Monate im Durchschnitt) ($p < 0{,}001$; Log-Rank-Test).

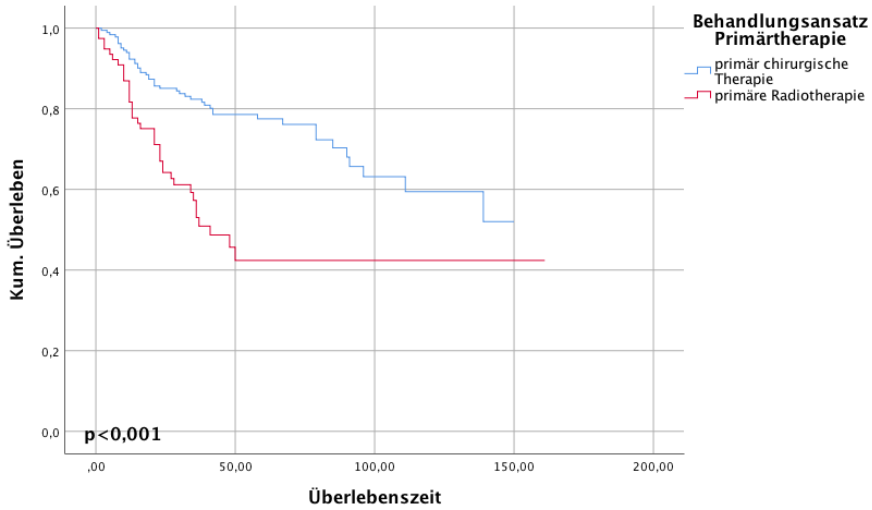


Abbildung 19: Gesamtüberleben (in Monaten) bei primär chirurgisch behandelten Patienten und Patienten mit einer primären Radiochemotherapie-Behandlung (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Da Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien (III&IV) vermehrt konservativ und nicht chirurgisch behandelt wurden und das somit zu falschen Ergebnissen in der Gesamtbetrachtung führen kann, wurde außerdem das Gesamtüberleben der chirurgisch mit den konservativ behandelten Patienten allein für das Stadium III, IV und für fortgeschrittene Stadien (III&IV) verglichen. Es konnte ein signifikant längeres Gesamtüberleben für chirurgisch behandelte Patienten mit Tumorstadium III aufgezeigt werden (p-Wert = 0,002; Log-Rank-Test). Bei Patienten mit Tumorstadium IV sowie in fortgeschrittenen Stadien konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p-Wert = 0,820 und p-Wert = 0,133; Log-Rank-Test).

Außerdem wurde das Gesamtüberleben der Patienten mit positivem vs. negativem HPV-Status jeweils für den primär chirurgischen und den konservativen Behandlungsansatz verglichen. Beim konservativen Behandlungsansatz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p-Wert = 0,745; Log-Rank-Test). Die primär chirurgische Therapie zeigte allerdings ein signifikant längeres Überleben bei den Patienten mit positivem HPV-Status (p-Wert = 0,035; Log-Rank-Test).

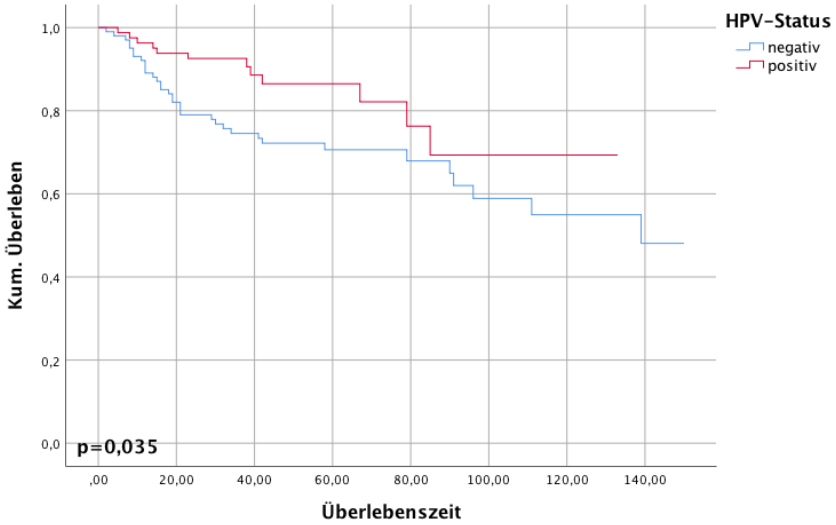


Abbildung 20: Gesamtüberleben (in Monaten) der Patienten in Abhängigkeit vom HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) bei primär chirurgischem Behandlungsansatz (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

80,2 % der primär chirurgisch behandelten Patienten blieben rezidivfrei, unter den Patienten, die eine primäre Radio(chemo)therapie erhalten haben, blieben nur 55,8 % rezidivfrei.
Patienten, die primär chirurgisch behandelt wurden, entwickelten später ein Rezidiv (nach durchschnittlich 18 Monaten) als Patienten, die eine primäre Radio(chemo)therapie erhalten haben (nach durchschnittlich 13 Monaten). Dieses Ergebnis war nicht signifikant (p-Wert = 0,246; Log-Rank-Test).

Im Folgenden werden nur noch Patienten, die eine primär chirurgische Therapie erhalten haben, betrachtet, da die Kohorte der konservativ behandelten Patienten klein und vermehrt fortgeschrittene Tumorstadien vertreten sind. Somit ist das Gesamtüberleben insgesamt schon relativ schlecht.

3.2.4.2 Gesamtüberleben nach HPV/p16-Diagnostik

Wie oben bereits ausgewertet, konnten Patienten mit positivem HPV-Status ein signifikant längeres Überleben vorweisen (109 Monate vs. 103 Monate im Durchschnitt, p-Wert = 0,035; Log-Rank-Test). Weiterhin sollte untersucht werden, ob ein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten, die keine HPV-DNA vorweisen konnten bzw. HPV-DNA-positiv waren sowie p16-positiv bzw. p16-negativ waren.

Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten, bei denen HPV-DNA nachweisbar war und Patienten ohne HPV-DNA-Nachweis festgestellt werden (114 Monate vs. 104 Monate im Durchschnitt, p-Wert = 0,179; Log-Rank-Test).

Hingegen konnte bei Patienten mit einem p16-Nachweis ein signifikant längeres Überleben beobachtet werden als bei Patienten ohne p16-Nachweis (122 Monate vs. 96 Monate durchschnittlich, p-Wert = 0,002; Log-Rank-Test).

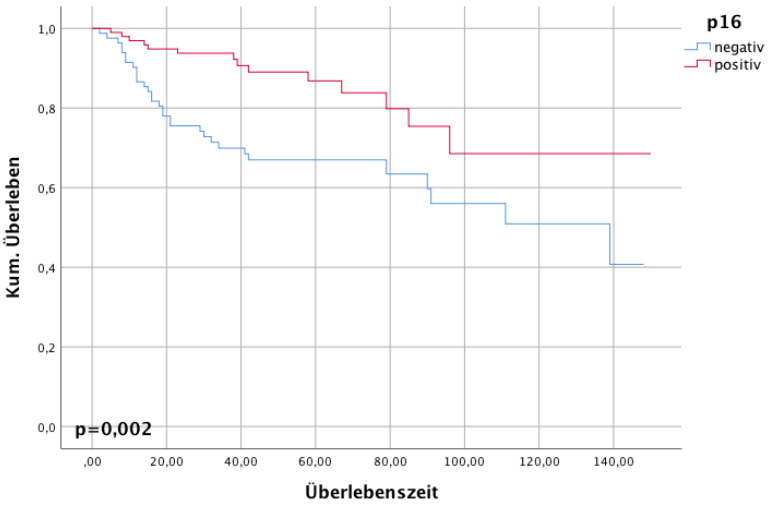


Abbildung 21: Gesamtüberleben (in Monaten) der Patienten in Abhängigkeit vom p16-Status bei primär chirurgischem Behandlungsansatz (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.2.4.3 Einfluss allgemeiner Faktoren auf das Gesamtüberleben OS

Bei Analyse der Faktoren, die sich prognostisch auf das Gesamtüberleben auswirken könnten, wurden das Geschlecht, die Tumorlokalisation, der Rauchstatus und der Alkoholkonsum der Patienten als allgemeine Faktoren definiert.

Es wurde einerseits der Einfluss dieser Faktoren auf das Gesamtüberleben allgemein analysiert, andererseits auch getrennt für die Patienten mit negativem oder positivem HPV-Status.

Die Tumorlokalisation sowie der Alkoholkonsum stellten sich hierbei nicht als signifikante Prädiktoren bezüglich des Gesamtüberlebens heraus.

Die univariate Analyse mittels Log-Rank-Test zeigte ein signifikant besseres Überleben bei weiblichen Patienten (p-Wert = 0,004; Log-Rank-Test). Dieser Unterschied war ebenfalls bei getrennter Analyse der Patienten mit positivem und negativem HPV-Status erkennbar.

Beim Rauchverhalten konnte ein etwas besseres Gesamtüberleben bei Patienten festgestellt werden, die nie geraucht haben. Dieser Unterschied hat allerdings nur eine Tendenz zur Signifikanz (p-Wert = 0,089; Log-Rank-Test) und konnte bei getrennter Betrachtung nach dem HPV-Status nicht mehr beobachtet werden.

Um die Auswertung der Pack Years-Anzahl übersichtlicher zu gestalten, wurden die Patienten mit vorliegendem Tabakkonsum in drei Gruppen unterteilt: 0-10 py, 11-45 py und >45 py. Diese Gruppen wurden deshalb so gewählt, da eine Einteilung in <10 py und >10 py gängig ist [42], sowie ab einer Pack Years-Anzahl von über 45 sich das Krebsrisiko versiebenfacht im Vergleich zu Nichtrauchern [5].

Bei Patienten mit geringer Pack Years-Anzahl (0 - 10 py) konnte ein längeres Überleben beobachtet werden, dieser Unterschied war nicht signifikant (p-Wert = 0,120; Log-Rank-Test). Bei getrennter Betrachtung der Patienten mit positivem und negativem HPV-Status ließ sich dieses Ergebnis auch nicht bestätigen.

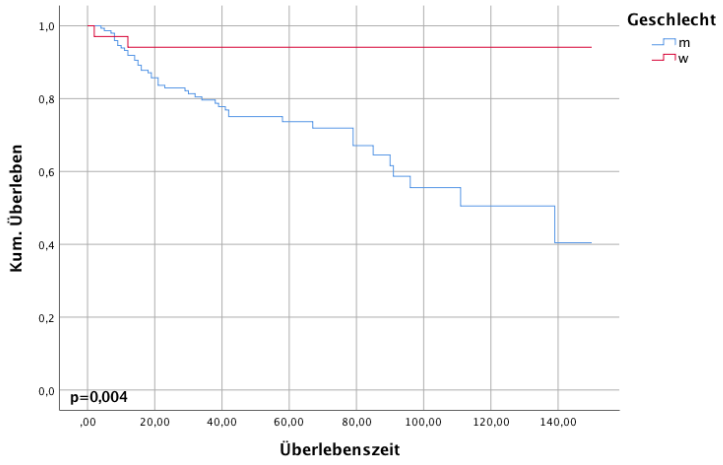


Abbildung 22: Gesamtüberleben (in Monaten) in Abhängigkeit vom Geschlecht (m = männlich, w = weiblich) bei primär chirurgisch behandelten Patienten (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

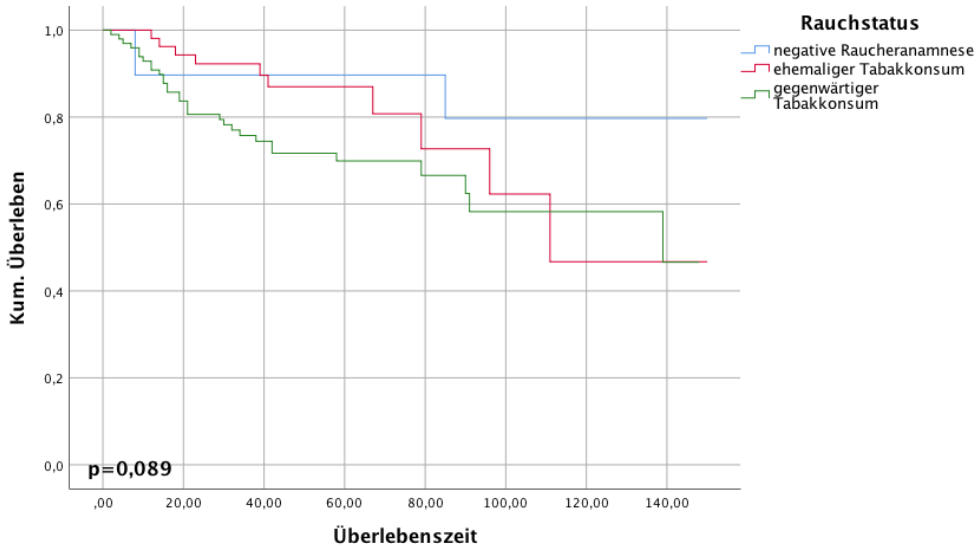


Abbildung 23: Gesamtüberleben (in Monaten) in Abhängigkeit vom Rauchstatus bei primär chirurgisch behandelten Patienten (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

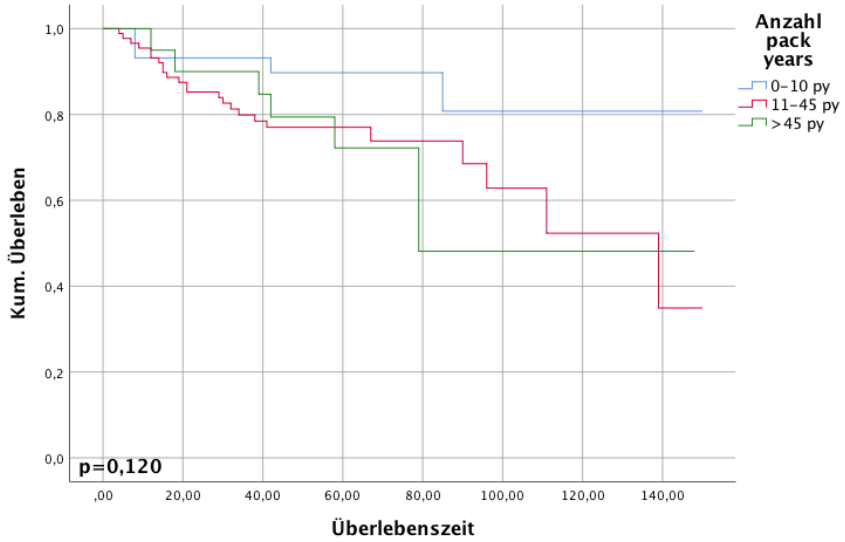


Abbildung 24: Gesamtüberleben in Monaten nach Anzahl der Pack Years (py) bei primär chirurgisch behandelten Patienten (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.2.4.4 Einfluss pathohistologischer Faktoren auf das OS

Zu den im Folgenden analysierten pathohistologischen Tumorcharakteristika zählen T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion, perineurale Invasion, extranodales Wachstum und Status der Resektionsränder. Dabei soll erörtert werden, welche dieser Tumorcharakteristika einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte die Tumorausdehnung. Bei den primär chirurgisch behandelten Patienten zeigte sich generell ein besseres Überleben bei geringerer Tumorausbreitung (pT1/2), sowohl in der gesamten Kohorte als auch unterteilt nach HPV-Status (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test).
Weiterhin wurde der Einfluss der N-Klassifikation auf das Überleben analysiert. Entgegen der Erwartung konnte bei chirurgisch behandelten Patienten mit pN1-Klassifikation ein besseres Gesamtüberleben gezeigt werden als bei pN0. Ansonsten war das Überleben bei geringerer N-Klassifikation besser (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test).
Patienten mit negativem HPV-Status konnten ebenfalls eine signifikante Assoziation zum Gesamtüberleben aufweisen, bei Patienten mit positivem HPV-Status war das Ergebnis nicht signifikant (p-Wert = 0,756). Eine weitere Gruppierung der N-Stadien (N0 vs. N+) brachte keine Erkenntnis bezüglich des Gesamtüberlebens (p-Wert = 0,408; Log-Rank-Test).
Das Überleben der primär chirurgisch behandelten Patienten sank signifikant mit steigendem Tumorstadium (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test). Dabei wurden die Tumorstadien zu den Stadien I&II und III&IV zusammengefasst. Dieser Unterschied zwischen beginnenden und fortgeschrittenen UICC-Stadien konnte auch bei den Patienten mit negativem HPV-Status bestätigt werden (p-Wert = 0,001; Log-Rank-Test), bei Patienten mit positivem HPV-Status war dies nicht signifikant.
Eine negative Veneninvasion stellte sich sowohl in der gesamten Kohorte als auch bei Patienten mit positivem HPV-Status als guter prognostischer Faktor heraus (p = 0,004; p = 0,001; Log-Rank-Test). Dies konnte bei Patienten mit negativem HPV-Status nicht bestätigt werden (p = 0,331; Log-Rank-Test).
Der Status der Lymphgefäßinvasion und der perineuralen Invasion hatten ebenfalls signifikante Assoziation zum Gesamtüberleben (p = 0,042; p = 0,044; Log-Rank-Test). Bei getrennter Betrachtung der Ergebnisse nach dem HPV-Status zeigten diese beiden Faktoren keine Signifikanz bezüglich des Gesamtüberlebens mehr.
Bei Analyse der Resektionsränder wurden nur die Tumore mit dem Resektionsstatus R0, close margin und R1 berücksichtigt, da es nur einen einzigen Patienten mit einem makroskopisch sichtbaren Residualtumor (R2) nach Resektion in unserer Kohorte gab. Dabei konnten Patienten mit einer R0-Resektion ein signifikant längeres Überleben aufweisen (p-Wert = 0,007; Log-Rank-Test). Das gleiche Ergebnis konnte bei Patienten mit positivem HPV-Status beobachtet werden

(p-Wert = 0,002). Hier zeigten Patienten mit einer close-margin-Situation ein besseres Überleben als Patienten mit einer R0-Resektion. Bei Patienten mit negativem HPV-Status konnte kein signifikantes Ergebnis aufgezeigt werden.

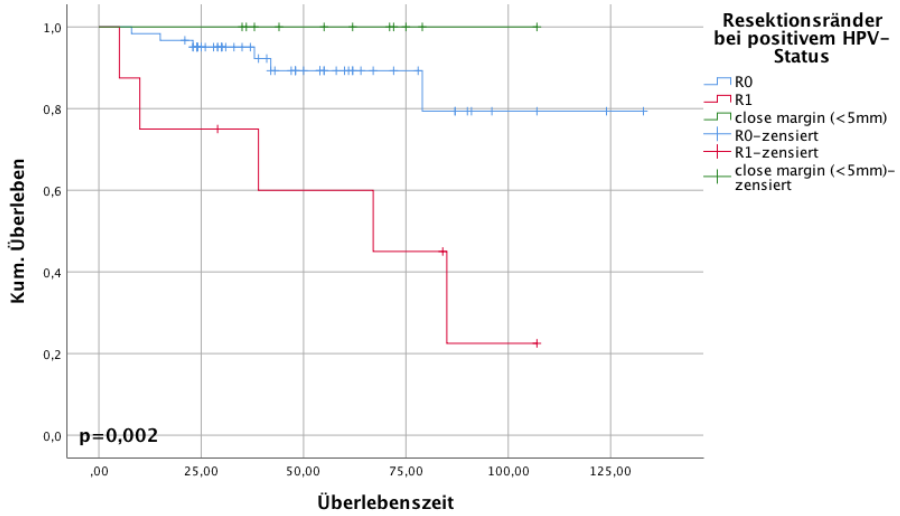
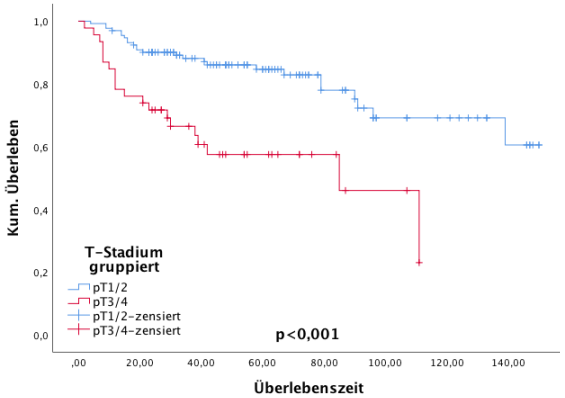


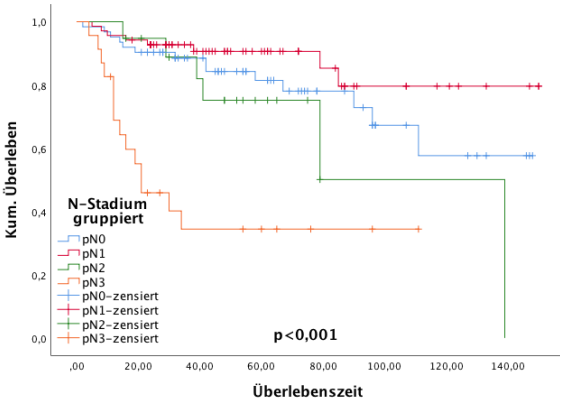
Abbildung 25: Gesamtüberleben (in Monaten) nach dem Status der Resektionsränder (R) bei Patienten mit positivem HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) bei der kurativen Erstbehandlung (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Das extranodale Wachstum zeigte in der Überlebenszeitanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p = 0,159; Log-Rank-Test).
Als signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der primär chirurgisch behandelten Patienten sowohl in der gesamten Kohorte als auch bei Patienten mit negativem HPV-Status stellte sich der Differenzierungsgrad heraus (p-Wert = 0,006; Log-Rank-Test). Auffällig war dabei, dass schlecht differenzierte (G3) das beste und gut differenzierte Tumore (G1) das schlechteste Überleben aufzeigten.

(a)



(b)



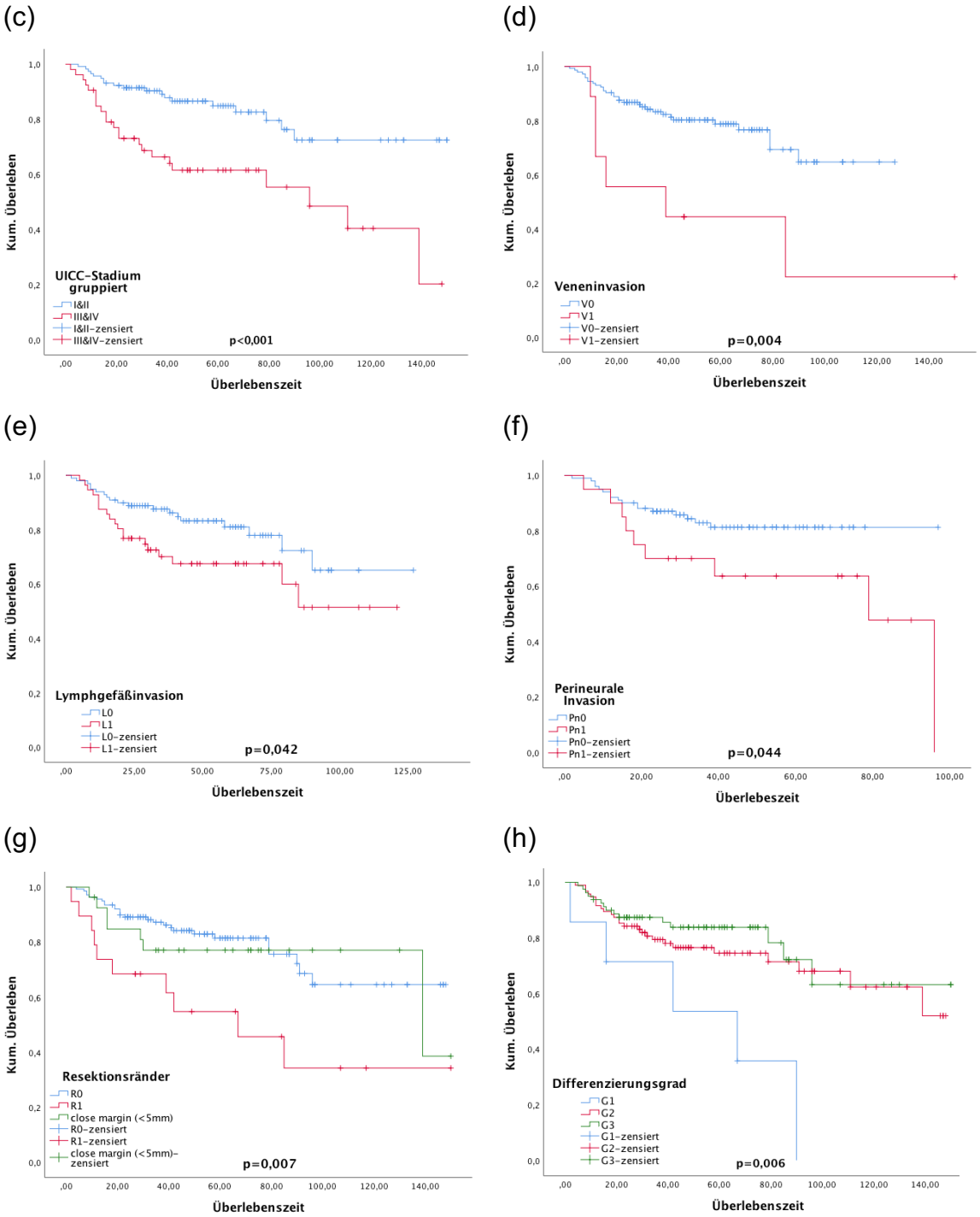


Abbildung 26: Gesamtüberleben (in Monaten) nach gruppierten pT-Stadien (a), gruppierten pN-Stadien (b), gruppierten UICC-Stadien (Union Internationale Contre le Cancer) (c), Veneninvasion (d), Lymphgefäßinvasion (e), perineuraler Invasion (f), Resektionsrändern (g) und Differenzierungsgrad (h) jeweils bei der kurativen Erstbehandlung (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.2.4.5 Überlebensanalyse bei Patienten mit oder ohne Fernmetastasierung

Das Gesamtüberleben verkürzte sich deutlich, wenn eine Fernmetastasierung vorlag ($p < 0{,}001$; Log-Rank-Test).

24 der kurativ primär chirurgisch behandelten Patienten entwickelten im Laufe der Therapie eine Fernmetastasierung. 12 Monate nach der Diagnose der Fernmetastasierung lebten noch 3 Patienten (12,5 %), nach 24 Monaten noch 2 Patienten (8,3 %) und 3 Jahre nach Diagnosestellung einer Fernmetastasierung lebte nur noch ein Patient mit Fernmetastasierung.
Insgesamt lag das metastasenfreie Überleben (MFS) der primär chirurgisch behandelten Patienten nach einem Jahr bei 87,4 % und nach 2 Jahren bei 77,5 %. Die mediane Zeit des Auftretens von Metastasen betrug 8 Monate.

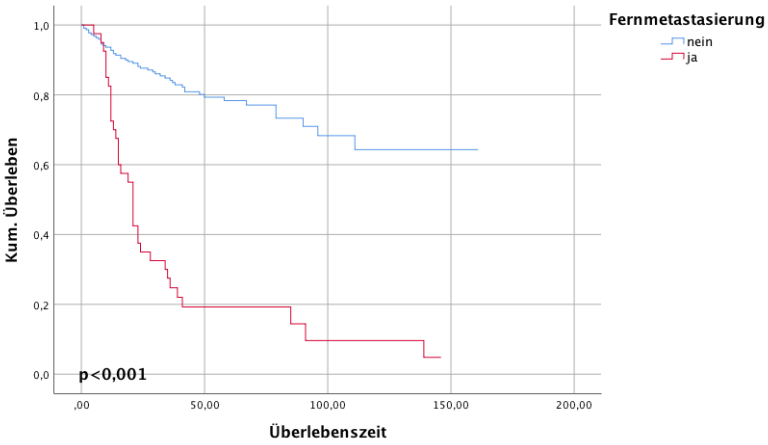


Abbildung 27: Gesamtüberleben (in Monaten) mit oder ohne Fernmetastasierung (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Im Folgenden wurde das Gesamtüberleben der Patienten mit Fernmetastasen in den Gruppen der Patienten mit negativem und positivem HPV-Status miteinander verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,941; Log-Rank-Test).

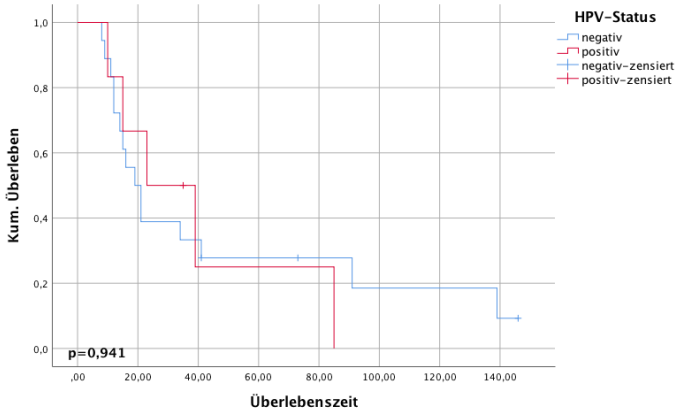


Abbildung 28: Gesamtüberleben (in Monaten) der Patienten mit Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

3.2.4.6 Überlebensanalyse bei Patienten mit vorhandenem Rezidiv

Zunächst wurden Patienten mit oder ohne vorhandenem Rezidiv bezüglich des Gesamtüberlebens verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikant besseres Überleben bei Patienten ohne Rezidiv (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test).

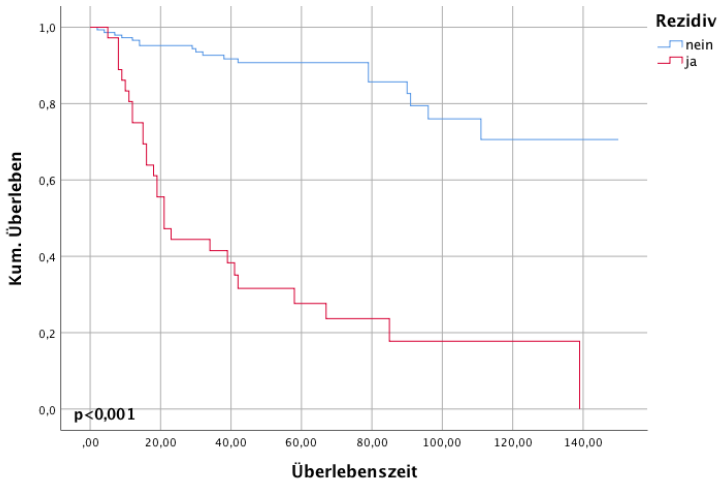


Abbildung 29: Gesamtüberleben (in Monaten) der primär chirurgisch behandelten Patienten mit oder ohne Rezidiv (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Bei der Analyse der Überlebenszeit von Patienten mit einem vorhandenen Rezidiv konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit negativem und positivem HPV-Status festgestellt werden (HPV-Status positiv: 23 Monate im Median; HPV-Status negativ: 39 Monate im Median) (p-Wert = 0,695; Log-Rank-Test).

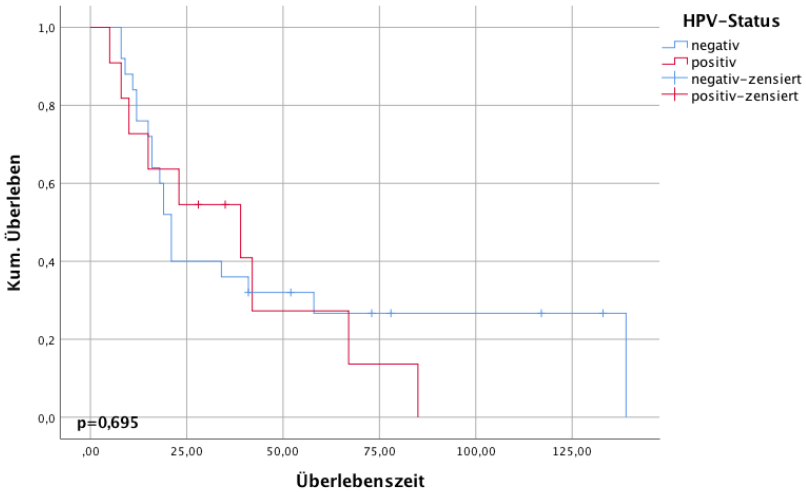


Abbildung 30: Gesamtüberleben (in Monaten) der primär chirurgisch behandelten Patienten mit vorhandenem Rezidiv in Abhängigkeit vom HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Hinsichtlich der Zeit, die verstrichen ist, bis ein Rezidiv auftrat, konnten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden (p-Wert = 0,036; Log-Rank-Test).

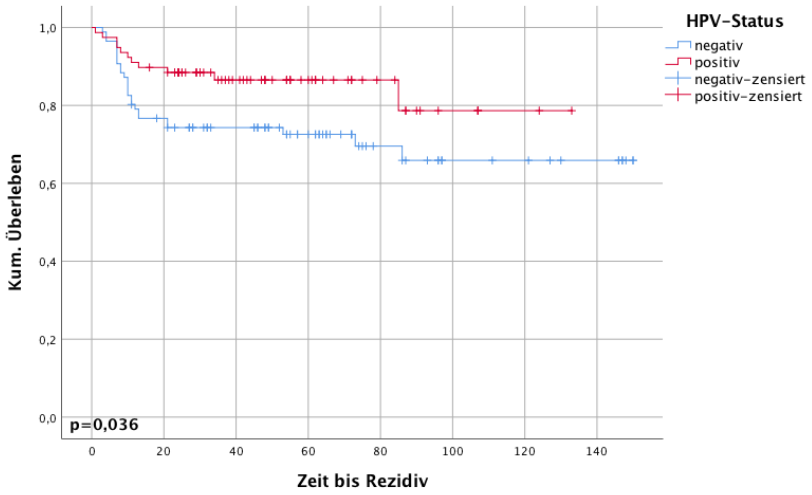


Abbildung 31: Zeit bis Auftreten eines Rezidivs (in Monaten) der primär chirurgisch behandelten Patienten in Abhängigkeit vom HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Patienten mit positivem HPV-Status zeigten ein günstigeres rezidivfreies Überleben. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p-Wert = 0,075; Log-Rank-Test).

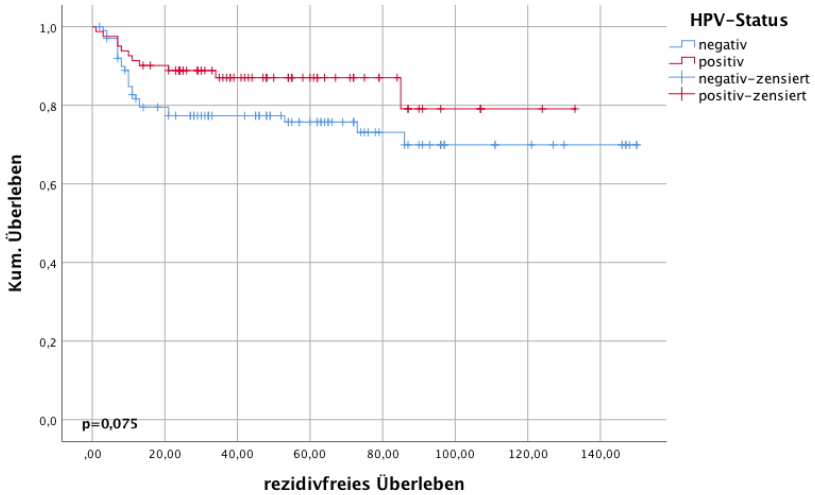


Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben (in Monaten) der primär chirurgisch behandelten Patienten in Abhängigkeit vom HPV-Status (HPV = Humane Papillomaviren) (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Weiterhin wurde die Zeit zwischen Auftreten eines Rezidivs und dem Zeitpunkt des Fortschreitens des Rezidivs bzw. Eintritt des Todes nach Rezidivtherapie untersucht (treatment failure recurrence). Bei Patienten mit positivem HPV-Status

trat das Ereignis zwar erst nach durchschnittlich 10,5 Monaten (SD = 11,1) ein im Vergleich zu Patienten mit negativem HPV-Status, bei denen es schon nach ca. 7,1 (SD = 8,8) Monaten eintrat. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p-Wert = 0,324; Mann-Whitney-U-Test).

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die Zeit bis zum Therapieversagen bei der Rezidivtherapie bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten unterscheidet.
Erwartungsgemäß zeigte sich, dass ältere Patienten ein kürzeres Gesamtüberleben als jüngere Patienten aufweisen (113 Monate vs. 105 Monate im Durchschnitt). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p-Wert = 0,831; Log-Rank-Test). Junge Patienten verstarben auch insgesamt weniger.

Da ältere Patienten generell ein geringeres Gesamtüberleben haben, wurde weiterhin untersucht, ob sich die Zeit bis zum Fortschreiten des Rezidivs bzw. daraufhin eintretender Tod nach Rezidivtherapie unterscheidet (treatment failure recurrence = Therapieversagen).
Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (durchschnittlich 8 Monate bei den jüngeren Patienten und 8,2 Monate bei den älteren Patienten) (p-Wert = 0,812; Mann-Whitney-U-Test).

3.2.5 Multivariate Analyse der klinischen Prognosemarker

Im multivariaten Testverfahren waren die Prognosemarker gruppiertes T-Stadium, der Differenzierungsgrad und das Vorhandensein bzw. Fehlen eines Rezidivs signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Patienten mit T3- oder T4-Stadium haben ein 5mal so hohes Risiko zu versterben, im Vergleich zu Patienten mit T1- oder T2-Stadium (HR = 5,00; 95 %-KI: 1,73 - 14,44; p = 0,003; Cox-Regression).
Weiterhin war ein vorhandenes Rezidiv signifikant mit dem Tod assoziiert (HR = 18,11; 95 %-KI: 6,22 - 52,72; p < 0,001; Cox-Regression).
Patienten mit einem gut differenzierten Tumor haben ein ca. 43fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu mäßig oder schlecht differenzierten Tumoren (HR = 42,84; 95 %-KI: 3,89 - 472,75; p = 0,002; Cox-Regression). Allerdings muss hier die klinische Relevanz in Frage gestellt werden, da die Gruppe der Patienten

mit gut differenziertem Tumor unter den primär chirurgisch behandelten Patienten mit nur 2 Patienten sehr klein war.

Die weiteren Variablen sind in der multivariaten Analyse nicht signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert.

Tabelle 10: Cox-Regression mit Rückwärtsselektion: n = 110; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall (Universitätsklinikum Ulm; 2011-2017)

Variable	HR	95 % KI	p-Wert
HPV-Status: negativ	2,36	0,92; 6,00	0,073
T3 oder T4-Stadium	5,00	1,73; 14,44	0,003
L-Status: L1	2,26	0,89; 5,70	0,085
Pn-Status: Pn1	0,420	0,10; 1,05	0,057
Differenzierungsgrad: G1	42,84	3,89; 472,75	0,002
Differenzierungsgrad: G3	1,411	0,52; 3,81	0,496
Rezidiv: vorhanden	18,11	6,22; 52,72	<0,001

HPV = Humane Papillomaviren; L = Lymphgefäßinvasion, Pn = Perineurale Invasion

4 Diskussion

Im Jahr 2017 wurde eine neue Version (Version 8) der TNM-Klassifikation herausgebracht, die eine Trennung der Oropharynxkarzinome in Humane Papillomavirus (HPV-) assoziierte Erkrankungen (HPV+) und nicht HPV-assoziierte Erkrankungen (HPV-) vornimmt sowie die extranodale Ausbreitung (ENE) mit in die TNM-Klassifikation integriert. Grundlage sind zahlreiche Studien, die eine deutlich bessere Prognose für Patienten mit HPV-positiven OPSCC zeigen [77].
In Version 8 der TNM-Klassifikation werden HPV-positive OPSCC allein durch den immunhistochemischen Nachweis von p16 definiert. Da es aber auch zu einer HPV-unabhängigen Überexpression von p16 kommen kann, wären diese Patienten, obwohl sie keine HPV-assoziierten Tumore haben, nach der neuen Klassifikation HPV-positiv. Sie haben dadurch also keine bessere Behandlungsprognose [80].
Es wird diskutiert, ob bei HPV-positiven Patienten eine Therapiedeeskalation in Form einer Dosisreduktion der Radiotherapie oder das Vermeiden einer adjuvanter Chemotherapie aufgrund der besseren Prognose möglich ist [77]. Dies wäre allerdings ein Nachteil für HPV-/p16+ Patienten.
Daher war Ziel dieser Doktorarbeit, weitere Prognosemarker zu evaluieren, die klinisch einfach erhoben und in die Klassifikation einbezogen werden können.
Dabei wurden die Patienten getrennt nach dem HPV-Status und nicht nach dem p16-Status untersucht. Damit sollte vermieden werden, dass Patienten mit diskordantem HPV-Status (HPV-/p16+) nicht ein positiver HPV-Status zugeordnet wird, da ihre Ätiologie und Prognose nicht vergleichbar ist mit tatsächlich HPV-getriebenen Tumoren.

Bei der Datenerhebung traten verschiedene Probleme auf. Zum einen waren die Daten in den Patientenakten lückenhaft und unterschiedlich genau dokumentiert worden. Zum anderen fehlten Informationen, wenn sich die Patienten für die Nachsorgeuntersuchungen bei heimatnahen, niedergelassenen Hals-, Nasen- und Ohrenärzten vorstellten. Bei weiterführender Therapie an anderen Standorten fehlten zum Teil genauere Informationen über die Art und Dosis der Chemotherapie sowie die Dosis und Dauer der Radiotherapie. Und auch bei der Dokumentation der Rezidive sowie deren Therapie lagen häufig keine vollständigen Informationen vor.

In den letzten Jahren hat sich die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus neben der Alkohol- und Tabak-assoziierten Ätiologie von OPSCC als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von oropharyngealen Karzinomen herausgestellt [39]. Daher wurden alle Operationsresektate auf eine Überexpression des zelleigenen Tumorsuppressorproteins p16 und auf das Vorhandensein einer HPV-DNA untersucht, um Zusammenhänge zwischen dem HPV-Status und verschiedenen Tumorcharakteristika sowie der Prognose zu ermitteln. Dabei konnte bei 39,5 % der Patienten ein positiver HPV-Status erschlossen werden, 60,5 % der Patienten wurden als HPV-negativ eingestuft. Damit ist die ermittelte HPV-Prävalenz in unserer Kohorte ähnlich hoch wie die Nachweisrate HPV-positiver Karzinome in einer großen metaanalytischen Publikation von Kreimer et al. aus dem Jahre 2005, welche 60 Studien umfasst und 989 Oropharynxkarzinome beinhaltet [62]. Und auch Smith et al. ermittelten mit 37 % eine ähnliche Nachweisrate [97]. Allerdings gibt es große Variationen. Denn Gillison et al. ermittelten eine Nachweisrate HPV-positiver Oropharynxkarzinome von 72 % [41]. Diese Unterschiede können zum einen in den verschiedenen Nachweismethoden, zum anderen auch durch kulturelle Abweichungen in der Ausführung orogenitaler Sexualpraktiken begründet sein, welche zur Übertragung der Viren führen [33][97].
In unserer Kohorte war der prozentuale Anstieg HPV-positiver Karzinome über die Jahre auffällig. 2017 waren erstmals mehr Karzinome HPV-positiv als HPV-negativ. Grund hierfür könnte einerseits ein Bias in der Diagnostik sein. Weitere denkbare Gründe könnten auch ein sich veränderndes Sexualverhalten sowie eine im Vergleich zu vor ein paar Jahren vollständig durchgeführte HPV-Diagnostik sein, die zu vermehrt HPV-positiven Ergebnissen führt.

81,9 % der an einem Oropharynxkarzinom erkrankten Patienten in unserer Kohorte waren männlich. Dieser stark überwiegende männliche Anteil von 70 - 80 % wird ebenfalls in der Literatur beschrieben [36][43]. D'Souza et al. gaben in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie einen Anteil männlicher Patienten von 86 % an [33].
Als Grund hierfür scheint der höhere Konsum von Alkohol und Tabak in der männlichen Bevölkerung sehr wahrscheinlich zu sein [34].

Das mittlere Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag in unserer Patientenkohorte bei 61,6 Jahren. Somit liegt das Durchschnittsalter im Bereich des typischen Erkrankungsgipfels von 55 bis 69 Jahren in Deutschland [52].
In der Literatur wird häufig ein jüngeres Erkrankungsalter bei Patienten mit positivem HPV-Status beobachtet [24][41][69][97]. Dies konnte in unserer Patientenkohorte nicht bestätigt werden, es gab keine signifikanten Altersunterschiede zwischen Patienten mit positivem und negativem HPV-Status.
Außerdem konnte bei Betrachtung des Alters der Patienten über die Jahre kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei der Anteil der älteren Patienten im Zeitraum zwischen 2011 und 2017 größer wurde.
In der retrospektiven Kohortenstudie der Abteilung Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Ulm, bei der 2450 Patienten mit Kopf- und Halskarzinomen im Zeitraum von 2004 und 2018 diagnostiziert wurden, konnte ebenfalls ein Anstieg des Durchschnittsalters zum Zeitpunkt der Diagnose im Vergleich zum Durchschnittsalter in der Allgemeinbevölkerung des Haupteinzugsgebiets festgestellt werden [104]. Auch die Karzinominzidenzen nahmen zu. Während sich die Inzidenzrate von Patienten < 50 Jahre nicht änderte, stieg die Inzidenz von HNSCC-Patienten im Alter von ≥ 70 Jahren am stärksten an. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 62,84 Jahren. Der absolute Unterschied zwischen dem Durchschnittsalter 2004 und 2018 betrug 4,5 Jahre.

Mit 30,8 % gegenwärtigen Rauchern unter den HPV-positiven Patienten waren es signifikant weniger Raucher als bei den Patienten mit negativem HPV-Status, bei denen 71,3 % gegenwärtigen Tabakkonsum angaben. Unsere Ergebnisse sind somit ähnlich zu den Ergebnissen einer Studie von Hong et al., die einen Anteil HPV-negativer Raucher von 66,1 % und HPV-positiver Raucher von 30,3 % identifizierten [48]. Unter den Patienten mit negativem HPV-Status gaben auch deutlich weniger Patienten an, niemals geraucht zu haben (29,9 % vs. 7,9 %). Zudem korrelierten die bereits konsumierte Menge an Tabak (Pack Years) mit dem HPV-Status. In der Studie von Ang et al. zeigten die HPV-positiven Patienten ebenfalls einen geringeren Anteil an Rauchern sowie eine geringere Anzahl an konsumierten Pack Years [3].

Insgesamt lag bei den meisten Patienten eine positive Alkoholanamnese vor. Nur 10,7 % der Patienten gaben an, nie Alkohol zu konsumieren. Es konnten deutliche Unterschiede bezüglich des Alkoholkonsums zwischen Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden. Am deutlichsten war dieser Unterschied bei Patienten, die starken täglichen Alkoholkonsum sowie starken früheren Alkoholkonsum angaben. Dabei konnten deutlich mehr Patienten mit negativem HPV-Status in beiden Gruppen eruiert werden (22 % vs. 8,4 % bei starkem täglichen Alkohol-Konsum; 22,6 % vs. 2,8 % bei starkem früheren Alkohol-Konsum). Auch die Anzahl an konsumierten Standardgetränken in der Woche lag bei Patienten mit negativem HPV-Status deutlich höher (21 vs. 7).
Dieser Unterschied bezüglich des Noxenkonsums zwischen Patienten mit negativem und positivem HPV-Status ist so ebenfalls in der Literatur verzeichnet [18][41][44][58].

Eingeschlossen wurden nur Patienten, deren Haupttumorlokalisation sich im Oropharynx befand. Dabei waren, wie auch in der Literatur zu finden, meistens die Tonsillen (57,6 %) gefolgt vom Zungengrund (27,7 %) befallen [60][76]. Bei getrennter Betrachtung der Patienten mit positivem und negativem HPV-Status konnten ebenfalls die meisten Tumore den Tonsillen sowie dem Zungengrund zugeordnet werden [60][87].

Die meisten Tumore der primär chirurgisch behandelten Patienten wurden in das T-Stadium 2 (51,4 %) gefolgt vom T-Stadium 1 (20,8 %) eingestuft. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit negativem und positivem HPV-Status aufgezeigt werden. 71,6 % der Patienten mit positivem HPV-Status hatten Tumore in beginnenden T-Stadien (pT1/pT2). Dies entspricht vielen Publikationen, die eine Einstufung HPV-positiver Karzinome zu kleineren T-Stadien beschreiben [45][66][69].
Bei den konservativ behandelten Patienten konnte diese Tendenz zu kleineren T-Stadien der HPV-assoziierten Patienten nicht bestätigt werden. Hier wurden 69,2 % der Tumore fortgeschrittenen T-Stadien (cT3/cT4) zugeordnet.

Vor allem bei den konservativ behandelten Patienten wurden prozentual viele Tumore in fortgeschrittene Stadien eingestuft (Stadium III&IV bei 63,6 % der

Patienten, 29,5 % bei den primär chirurgisch behandelten Patienten). Dies kann daran liegen, dass die Patienten unserer Kohorte in einem Universitätsklinikum behandelt wurden, wo viele komplexe Fälle hin überwiesen und vorstellig werden. Kleine Tumore werden auch in weniger spezialisierten Zentren therapiert.
Patienten mit positivem HPV-Status zeigten vorwiegend Tumore in beginnenden UICC-Stadien, Patienten mit negativem HPV-Status hingegen vermehrt fortgeschrittene Stadien. Besonders deutlich konnte dieser Unterschied bei den chirurgisch behandelten Patienten festgestellt werden (Stadium I&II bei 92,6 % der Patienten mit positivem HPV-Status). Das liegt an der Version 8 der TNM-Klassifikation, denn hier werden Patienten mit positivem HPV-Status im Vergleich zu Patienten mit negativem HPV-Status in niedrigere Stadien heruntergruppiert.
Vorsicht ist außerdem geboten im Stadium IV, da dieses bei HPV-positiven Patienten nicht in IVa, IVb und IVc unterteilt wird. Dabei entspricht das Stadium IV nur dem Stadium IVc, die Kategorien IVa und IVb gibt es in der 8. Version nicht. Daher wurde in der Auswertung in beginnende und fortgeschrittene Stadien gruppiert.

Wie schon in anderen Studien beschrieben, zeigten HPV-assoziierte Karzinome ein signifikant schlechteres Grading [45][47][110]. Dabei waren 50,5 % der HPV-assoziierten Karzinome schlecht differenziert (G3), während es nur 31,7% bei den nicht HPV-assoziierten Karzinome waren. Dieser Zusammenhang zwischen HPV-Status und Differenzierungsgrad war hoch signifikant (p-Wert = 0,008, Fisher's exact test).

In der Literatur wird eine deutlich höhere lokale Metastasierungsrate für HPV-assoziierte Patienten beschrieben [45][51][79]. Auch hier konnte eine Übereinstimmung mit unserer Kohorte festgestellt werden. Während nur knapp die Hälfte der Patienten mit negativem HPV-Status regionale Lymphknotenmetastasen nach erfolgter Neck Dissection zeigten, waren es bei den HPV-assoziierten 76,5 %. Allerdings war die Anzahl der fortgeschrittenen N-Stadien bei Patienten mit negativem HPV-Status höher (31,3 % vs. 13,6 %).

Mit 69,5 % wurde der Großteil der kurativ behandelten Patienten zunächst primär chirurgisch behandelt. Davon erhielten fast alle Patienten (96,2 %) eine

gleichzeitige Neck Dissection. Dabei wurden signifikant mehr Lymphknoten auf der ipsilateralen als auf der kontralateralen Seite entfernt (20,3 vs. 14,7; p-Wert < 0,01; t-Test). Dies erscheint einleuchtend, da der Lymphabfluss hauptsächlich in die ipsilateralen Lymphknoten erfolgt. Daher war auch naheliegend, dass bei mehr Patienten alle Lymphknoten auf der kontralateralen Seite negativ waren als auf der ipsilateralen Seite (bei 85,3 % vs. 28,9 %). Bei Patienten mit positivem HPV-Status wurden im Vergleich zu den Patienten mit negativem HPV-Status signifikant mehr bilaterale Lymphadenektomie durchgeführt (79,6 % vs. 55,7 %; p-Wert = 0,001, Chi-Quadrat-Test). Das kann daran liegen, dass generell bei Patienten mit positivem HPV-Status häufiger Lymphknotenmetastasen beschrieben werden, sowohl in unserer Kohorte (s. o.) als auch in der Literatur [45][51][79]. Bei klinisch vorhandenen Metastasen werden die Lymphadenektomien bilateral durchgeführt. Besteht erstmals kein Verdacht auf eine regionale Metastase, erfolgt die Neck Dissection nur ipsilateral.

Patienten mit Karzinomen in frühen Stadien wurden meist primär chirurgisch behandelt (87,3 %), in fortgeschrittenen Stadien vermehrt konservativ (47,1 %). Auch andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse [99]. Allerdings wurden Patienten mit positivem HPV-Status und in fortgeschrittenen Stadien signifikant häufiger konservativ behandelt (68,8 % vs. 43,2 % bei den HPV-negativen; p-Wert = 0,045; Chi-Quadrat-Test), was anhand anderer Studien nicht bestätigt werden kann [99]. Bei 85,7 % der primär chirurgisch behandelten Patienten wurde eine zusätzliche postoperative Radiotherapie durchgeführt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den bei ca. 80 % der Patienten durchgeführten adjuvanten Radiotherapien, die auch in der Literatur beschrieben werden [108].

Wie auch schon in der Literatur zu finden, traten bei Patienten mit negativem HPV-Status häufiger Rezidive sowie Zweitmalignome im Kopf-Hals-Bereich auf [3][50], Patienten mit positivem HPV-Status blieben vermehrt rezidivfrei (77,6 % vs. 68,3 % bei den HPV-negativen).

Obwohl Patienten mit positivem HPV-Status insgesamt einen geringeren Differenzierungsgrad sowie vermehrt lokale Lymphknotenmetastasen aufwiesen, zeigten sie im Vergleich zu den Patienten mit negativem HPV-Status ein besseres

Gesamtüberleben (p-Wert = 0,035; Log-Rank-Test). Auch in der Literatur wird Patienten mit positivem HPV-Status ein besseres Überleben zugesprochen [18][35][66][98]. Gründe hierfür könnten zum einen der vermehrte Noxenkonsum bei Patienten mit negativem HPV-Status in unserer Kohorte sein. Zum anderen sprechen HPV-positive Oropharynxkarzinome besser auf eine Induktionschemotherapie sowie die Radio(chemo)therapie an, was auf eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit HPV-positiver Zellen hindeutet [35][37]. Eventuell ist nicht nur das bessere Ansprechen, sondern auch eine etwas häufiger durchgeführte adjuvante Therapie bei Patienten mit positivem HPV-Status (bei 92,6 % der Patienten vs. 81,0 % bei Patienten mit negativem HPV-Status) ein Grund für das bessere Überleben.
Insgesamt konnte zwar kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit nachgewiesener und ohne nachgewiesener HPV-DNA (ohne Einbezug von p16) festgestellt werden (p-Wert = 0,179). Die durchschnittliche Überlebenszeit in Monaten der HPV-DNA-positiven Patienten konnte aber mit den Patienten mit einem positiven HPV-Status verglichen werden. Patienten mit p16-Nachweis hatten, wie schon in der Literatur beschrieben [31][64][81], ein signifikant längeres Überleben als p16-negative Patienten, jedoch waren die Ergebnisse nicht vergleichbar mit den nach positivem und negativem HPV-Status unterteilten Ergebnissen. Da die Auswertung nach dem p16-Status und nach dem HPV-Status zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt hat, lässt sich darauf schließen, dass ein Nachweis von p16 nicht immer gleichzusetzen ist mit einer HPV-Infektion und somit in Zukunft genau abgewägt werden muss, ob p16-positive Patienten eine Therapiedeeskalation erhalten sollten. Außerdem gibt es auch einen Teil der HPV-positiven Patienten, die keine HPV-spezifische Immunantwort entwickelt haben.

Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte ein signifikant längeres Überleben für Patienten, die primär chirurgisch behandelt wurden, als für Patienten, die eine konservative Therapie erhalten haben (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test).
Dabei stellte sich nach weiterer Analyse das Alter der Patienten sowie das UICC-Stadium als Confounder heraus. Während Patienten, die chirurgisch behandelt wurden, ein medianes Alter von 60 Jahren hatten, lag dieses bei den konservativ behandelten Patienten bei 64,3 Jahren. Außerdem konnten 68,8 % der Tumore der

primär chirurgisch behandelten Patienten in beginnende UICC-Stadien (I&II) eingestuft werden, während es bei den konservativ behandelten Patienten nur 25,8 % waren (p-Wert < 0,001; Chi-Quadrat-Test). Des Weiteren muss beachtet werden, dass nur Patienten in einem ausreichend stabilen Gesundheitszustand mit resektablem Tumor chirurgisch behandelt werden können und daher schon im Voraus selektiert wird. Das ist auch daran zu sehen, dass prozentual mehr Patienten mit fortgeschrittenem Stadium konservativ behandelt wurden und auch insgesamt weniger Patienten als N0 eingestuft werden konnten (17 % N0 vs. 33,9 %). Das sollte bei der Bewertung dieses Ergebnisses berücksichtigt werden.

Insgesamt blieben 80,2 % der primär chirurgisch behandelten und nur 55,8 % der konservativ behandelten Patienten rezidivfrei. Primär chirurgisch behandelte Patienten entwickelten, wenn auch nicht signifikant, später ein Rezidiv als konservativ behandelte Patienten (nach durchschnittlich 18 Monaten vs. 13 Monaten; p-Wert = 0,246). Hier muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass bereits eine Vorselektion stattgefunden hat.

In einer Studie von Lindel et al., die 99 Patienten zwischen Oktober 1991 und Dezember 1997 mit einer primären Radiotherapie in der Abteilung für Radioonkologie am Inselspital in Bern behandelten, zeigten HPV-positive Tumore eine Tendenz zu einem besseren krankheitsfreien Überleben (p-Wert = 0,13) und ein signifikant besseres Gesamtüberleben (p-Wert = 0,036) [72]. Und auch andere Studien von Dahlstrand et al. und Fakhry et al. beobachteten ein verbessertes Überleben für HPV-positive im Vergleich zu HPV-negativen Patienten, die primär radiotherapeutisch behandelt wurden [28][35]. Diese Ergebnisse konnten in unserer Kohorte nicht bestätigt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen primär konservativ behandelten Patienten mit positivem und negativem HPV-Status (p-Wert = 0,745; Log-Rank-Test), was aber auch daran liegen könnte, dass die Kohorte zu klein war. Die primär chirurgische Therapie führte allerdings zu einem signifikant längeren Überleben bei den Patienten mit positivem HPV-Status (p-Wert = 0,035; Log-Rank-Test).

Außerdem wurde der Einfluss allgemeiner Faktoren auf das Gesamtüberleben untersucht, wobei sich nur das Geschlecht als signifikanter Einfluss darstellte. Dabei zeigten weibliche Patienten in unserer Patientenkohorte ein signifikant besseres

Überleben (p-Wert = 0,004; Log-Rank-Test). Dies könnte an einem höheren Tabakkonsum bei den männlichen verglichen mit den weiblichen Patienten liegen (p-Wert = 0,007; Mann-Whitney-U-Test). 44,4 % der weiblichen Patienten gaben einen geringen Zigarettenkonsum von 0 - 10 py an verglichen mit 25,4 % der männlichen Patienten. Aber nur ca. ein Viertel so viele weibliche wie männliche Patienten gaben einen hohen Konsum von über 45 py an (15,1 % der Männer, 3,7 % der Frauen). Bei den weiblichen Patienten konnte auch ein geringerer Alkoholkonsum festgestellt werden (6 Standardgetränke im Median verglichen mit 14 bei den Männern) (p-Wert = 0,193; Mann-Whitney-U-Test).
Weiterhin konnten aber keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten bezüglich des Alters bei Erstdiagnose sowie des T-Status oder N-Status festgestellt werden, die zu dem signifikant besseren Überleben der weiblichen Patienten führen könnten. Deshalb wären auch noch hormonelle Faktoren denkbar.
Im Vergleich zu den meisten Studien, die ein signifikant besseres Überleben für Patienten ohne Tabakkonsum zeigten, konnte in unserer Kohorte ein nur etwas besseres Gesamtüberleben festgestellt werden (p-Wert = 0,125; Log-Rank-Test) [3][4].

Des Weiteren wurde der Einfluss pathohistologischer Faktoren wie T-Stadium, N-Stadium, UICC-Stadium, V-Status, L-Status, Pn-Status, R-Status, Differenzierungsgrad und das extranodale Wachstum auf das Gesamtüberleben untersucht.
Dabei zeigte sich bei den primär chirurgisch behandelten Patienten sowohl für die gesamte Kohorte als auch unterteilt nach HPV-Status ein besseres Gesamtüberleben bei geringerer Tumorausbreitung (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test). In anderen Studien konnte dieses Ergebnis ebenfalls bestätigt werden. So konnten auch Arduino et al. und Cerezo et al. das T-Stadium als signifikanten Prognosemarker aufzeigen [7][23].
In unserer Patientenkohorte konnte ein signifikant besseres Überleben chirurgisch behandelter Patienten bei geringerer N-Klassifikation festgestellt werden (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test). Diese Beobachtung wurde auch in der Literatur gemacht [61][114]. Ausnahme war dabei aber das pN1-Stadium, denn hier konnte ein schlechteres Gesamtüberleben als im pN0-Stadium beobachtet werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass mehr HPV-positive Patienten als N1 eingestuft

wurden im Vergleich zu den HPV-negativen Patienten (63,0 % vs. 17,6 %) und HPV-positive Tumore insgesamt eine bessere Prognose und ein besseres Gesamtüberleben aufzeigen (s. o.).
Weiterhin sank erwartungsgemäß das Gesamtüberleben mit steigendem Tumorstadium (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test), tumorinfiltriertem Lymphsystem (p-Wert = 0,042; Log-rank-Test), perineuraler Invasion (p-Wert = 0,044; Log-Rank-Test) und tumorinfiltrierten Venen (p-Wert = 0,004; Log-Rank-Test).
Eine R0-Resektion führte in unserem Patientenkollektiv zu einem signifikant längeren Überleben (p-Wert = 0,007; Log-Rank-Test). Patienten mit einem positiven HPV-Status zeigten ein besseres Gesamtüberleben bei einem tumorfreien Resektionsrand unter 5 mm (close margin) im Vergleich zu tumorfreien Resektionsrändern (R0). Ein Grund hierfür könnte sein, dass bei einer close-margin-Situation in der Regel eine adjuvante Therapie stattfindet, welche bei R0-Resektionen nicht immer erfolgt. Freie Resektionsränder werden auch in der Literatur als wichtiger prognostischer Marker für das Gesamtüberleben beschrieben [75]. Ein Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus und der lokoregionären Kontrolle wurde auch in der Studie von Langendijk et al. beschrieben [68]. Signifikante Ergebnisse zeigte hierbei der Vergleich von tumorfreien Resektionsrändern mit positiven Rändern bzw. einer close margin-Situation.
In einer retrospektiven Studie von Kademani et al. zeigten gut differenzierte Tumore bessere Überlebensraten als schlecht oder mäßig differenzierte [53]. Holsinger et al. beobachteten in ihrer retrospektiven Studie eine Assoziation zwischen einem niedrigen Differenzierungsgrad und einer Fernmetastasierung [46]. Unsere Ergebnisse können allerdings nicht mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden, da schlecht differenzierte Tumore wider Erwarten das beste Gesamtüberleben aufzeigten und gut differenzierte das schlechteste Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis war außerdem hoch signifikant (p-Wert = 0,006; Log-Rank-Test).

Das Gesamtüberleben verkürzte sich signifikant bei vorhandener Fernmetastasierung (p-Wert < 0,001; Log-Rank-Test).
In unserem Patientenkollektiv traten die Fernmetastasen nach median 8 Monaten auf, deutlich früher verglichen mit einer retrospektiven Studie von Wedman et al., welche HNSCC-Patienten mit Lungenmetastasen zwischen 1978 und 1993

untersuchten. Sie beschrieben eine mediane Zeit bis zur Fernmetastasierung von 15 Monaten [109].
Im ersten Jahr nach Diagnosestellung einer Fernmetastasierung starben 87,5 % der Patienten mit Fernmetastasen. Das sind ähnlich viele Patienten, wie in der Literatur beschrieben (86,7 %) [21].
Wie auch bei Huang et al. zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Fernmetastasierung zwischen Patienten mit positivem oder negativem HPV-Status [49].

Weiterhin sollte beurteilt werden, ob sich das Gesamtüberleben älterer und jüngerer Patienten voneinander unterscheidet. Dabei zeigte sich in der Kaplan-Meier-Auswertung, dass ältere Patienten ein kürzeres Gesamtüberleben haben als jüngere Patienten. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (p-Wert = 0,831; Log-Rank-Test). In der prospektiven Analyse von Langendijk et al. wurden die Patienten ebenfalls bezüglich ihres Alters in 2 Gruppen aufgeteilt. Hierbei wurde eine Grenze bei 60 Jahren gezogen, also ähnlich wie in unserer Kohorte. Dabei konnten ebenfalls keine Unterschiede im Gesamtüberleben festgestellt werden [68]. Mit diesem Ergebnis war schon vor den Auswertungen zu rechnen, da Patienten höheren Alters generell eine kürzere Lebenserwartung, ganz unabhängig von ihrer Tumorerkrankung, haben. Außerdem führen im höheren Lebensalter auch andere Ursachen zum Tod, wie beispielsweise eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Daher war es interessant zu untersuchen, ob sich die Zeit bis zum Therapieversagen der Rezidivtherapie unterscheidet. Aber auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die meisten bereits etablierten Prognosemarker wie der positive HPV-Status, ein geringes T-Stadium, geringes N-Stadium, negative Venen-, Lymphgefäß- und perineurale Invasion sowie eine R0-Resektion wirkten sich auch in unserer Kohorte positiv auf das Gesamtüberleben aus. Eine vorhandene Fernmetastasierung sowie ein vorhandenes Rezidiv wirkten sich hingegen negativ aus. Zudem hatten weibliche Patienten und Patienten, die primär chirurgisch therapiert wurden, ein signifikant längeres Überleben. Alkoholkonsum und Tabakkonsum konnten wider Erwarten keine signifikanten Auswirkungen auf das Gesamtüberleben verursachen. Schlecht differenzierte Tumore hatten das beste Gesamtüberleben.

5 Zusammenfassung

Die oropharyngealen Plattenepithelkarzinome, die aufgrund einer Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) entstanden sind, haben sich als separate Tumorentität von den klassischen Noxen-assoziierten Tumoren abgegrenzt. Dabei ist der bedeutendste Unterschied die bessere Prognose der HPV-positiven Tumore. Dieses Ergebnis wurde in zahlreichen Publikationen bestätigt. Da bisher nicht klar war, welchen Stellenwert die bereits etablierten klinischen Prognosemarker unter Betrachtung des HPV-Status bei Oropharynxkarzinomen haben, sollte dieser anhand der vorliegenden Arbeit herausgearbeitet werden. Außerdem sollte der Einfluss der Prognosemarker auf die Überlebensdauer der Patienten sowie der Einfluss weiterer Prognosemarker erörtert werden.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden retrospektiven Auswertung bestand aus insgesamt 271 Patienten mit histologisch gesichertem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom, deren Erstdiagnose im Zeitraum von 01/2011 bis 12/2017 gestellt wurde und die, zum Teil auch nur zeitweise, an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden. Es wurden insgesamt 222 Männer und 49 Frauen mit einem Altersdurchschnitt von 61,6 Jahren in die retrospektive Studie eingeschlossen. Die Tumore waren vor allem im Bereich der Tonsillen (57,6 %) und am Zungengrund (27,7 %) lokalisiert. Bei 39,5 % der Patienten (107) konnte ein positiver HPV-Status bestimmt werden, 60,5 % der Patienten (164) waren HPV-negativ. Patienten mit positivem HPV-Status neigten häufiger zu Lymphknotenmetastasen (76,5 % vs. 49 % bei den HPV-negativen), allerdings vermehrt im pN1-Stadium (63 %) im Vergleich zu Patienten mit negativem HPV-Status, die häufiger fortgeschrittene pN-Stadien vorwiesen. Zudem konnten bei Patienten mit negativem HPV-Status vermehrt fortgeschrittene UICC-Stadien (Union Internationale Contre le Cancer) beobachtet werden. Außerdem zeigte sich, dass HPV-positive Karzinome häufiger schlecht differenziert waren. Unter den Patienten mit negativem HPV-Status hingegen konnten deutlich mehr Tabak- und Alkoholkonsumenten rekrutiert werden, die durchschnittlich signifikant mehr Pack Years sowie eine im Median höhere Anzahl an Standardgetränken konsumierten. Bezüglich der Therapie konnten ebenfalls signifikante Unterschiede festgestellt werden. Patienten mit positivem HPV-Status erhielten mehr bilaterale Lymphadenektomien und es wurde

häufiger eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. Bei insgesamt 76 Patienten trat ein Rezidiv in einem Zeitraum von fünf Jahren nach Erstdiagnosedatum auf. Patienten mit positivem HPV-Status blieben vermehrt rezidivfrei. Zweitmalignome im Kopf-Hals-Bereich konnten ausschließlich bei Patienten mit negativem HPV-Status nachgewiesen werden. Bei den restlichen Prognosemarkern (T-Status, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, perineurale Invasion, R-Status sowie der kapselüberschreitendes Wachstum) konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit positivem und negativem HPV-Status festgestellt werden.

Hinsichtlich der Gesamtüberlebensdauer haben sich ein positiver HPV-Status, weibliches Geschlecht, eine primär chirurgische Therapie, eine geringe Tumorausdehnung (T-Status), eine geringe N-Klassifikation, beginnende UICC-Stadien, eine negative Veneninvasion, eine negative Lymphgefäß- sowie perineurale Invasion und tumorfreie Schnittränder (R0) als positive Prognosefaktoren herausgestellt. Eine vorhandene Fernmetastasierung sowie ein vorhandenes Rezidiv wirkten sich negativ auf das Gesamtüberleben aus. Die Tumorlokalisation, der Alkoholkonsum sowie der Tabakkonsum zeigten keine signifikanten Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.

Da HPV-positive Patienten eine deutlich bessere Prognose haben, wie auch in unserer Kohorte belegt, wird über eine Therapiedeeskalation durch Dosisreduktion der Radiotherapie oder Weglassen von zusätzlicher Chemotherapie diskutiert, um die therapiebedingte Toxizität zu lindern und die Lebensqualität der Patienten zu steigern. Allerdings sollte diese Therapiedeeskalation kritisch betrachtet werden, denn die Prognose der HPV-positiven Patienten ist zwar vergleichsweise höher als bei den HPV-negativen, aber nicht annähernd bei 100 %, was bei einer kurativen Behandlung angestrebt wird. Denn die Überlebensprognose der Patienten darf nicht gefährdet werden. Außerdem erhielten die HPV-positiven Patienten in unserer Kohorte häufiger eine adjuvante Radiotherapie sowie eine bilaterale Lymphadenektomie, die sich ebenfalls positiv auf das Gesamtüberleben ausgewirkt haben könnten. HPV-negative Patienten hatten zudem einen erhöhten Noxenkonsum.

6 Literaturverzeichnis

1. Abogunrin S, Di Tanna G L, Keeping S, Carroll S, Iheanacho I: Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. BMC Cancer, 14: 968-981(2014)
2. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P: Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology, 31: 301-309(1995)
3. Ang K K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D I, Nguyen-Tân P F, Westra W H, Chung C H, Jordan R C, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman C C, Redmond K P, Gillison M L: Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. The New England Journal of Medicine, 363: 24-35(2010)
4. Ang K K, Sturgis E M: Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. Seminars in Radiation Oncology, 22: 128-142(2012)
5. Applebaum K M, Furniss C S, Zeka A, Posner M R, Smith J F, Bryan J, Eisen E A, Peters E S, McClean M D, Kelsey K T: Lack of Association of Alcohol and Tobacco with HPV16-Associated Head and Neck Cancer. Journal of the National Cancer Institute, 99: 1801-1810(2007)
6. Araldi R P, Assaf S M R, de Carvalho R F, de Carvalho, Márcio Augusto Caldas Rocha, de Souza J M, Magnelli R F, Módolo D G, Roperto F P, de Cassia Stocco R, Beçak W: Papillomaviruses: a systematic review. Genetics and Molecular Biology, 40: 1-21(2017)
7. Arduino P G, Carrozzo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E, Bertolusso G, Gandolfo S: Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 66: 1570-1579(2008)
8. Assmann G, Sotlar K: HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinogenese. Der Pathologe, 32: 391-398(2011)
9. Aumüller G: Halsorgane. In: Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-

Borowski K, Wolff W, Wurzinger L J, Zilch H (Hrsg) Duale Reihe Anatomie, 2. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 826-849 (2010)

10. Baselga J, Trigo J M, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R, Gascón P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A: Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Journal of Clinical Oncology, 23: 5568-5577(2005)
11. Baumeister P, Harréus U: HPV-Infektion: Neuer Risikofaktor für Mund-Rachen-Karzinome. MMW - Fortschritte der Medizin, 156: 45-48(2014)
12. Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra W H: Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. Clinical Cancer Research, 11: 5694-5699(2005)
13. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J, Greiner R H, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. The New England Journal of Medicine, 350: 1945-1952(2004)
14. Bernier J: Drug Insight: cetuximab in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Nature Reviews Clinical Oncology, 5: 705-713(2008)
15. Binahmed A, Nason R W, Abdoh A A: The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. Oral Oncology, 43: 780-784(2007)
16. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer S K: Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: focus on human papillomavirus associated sites. International Journal of Cancer, 129: 733-741(2011)
17. Bonner J A, Harari P M, Giralt J, Azarnia N, Shin D M, Cohen R B, Jones C U, Sur R, Raben D, Jassem J: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. The New England Journal of Medicine, 354: 567-578(2006)
18. Boscolo-Rizzo P, Del Mistro A, Bussu F, Lupato V, Baboci L, Almadori G, DA Mosto M C, Paludetti G: New insights into human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 33: 77-87(2013)

19. Brennan J A, Boyle J O, Koch W M, Goodman S N, Hruban R H, Eby Y J, Couch M J, Forastiere A A, Sidransky D: Association between Cigarette Smoking and Mutation of the p53 Gene in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. The New England Journal of Medicine, 332: 712-717(1995)
20. Burtness B, Goldwasser M A, Flood W, Mattar B, Forastiere A A: Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology, 23: 8646-8654(2005)
21. Calhoun K H, Fulmer P, Weiss R, Hokanson J A: Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. The Laryngoscope, 104: 1199-1205(1994)
22. Castellsagué X, Quintana M J, Martínez M C, Nieto A, Sanchez M J, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M: The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. International Journal of Cancer, 108: 741-749(2004)
23. Cerezo L, Millan I, Torre A, Aragon G, Otero J: Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer: a multivariate study of 492 cases. Cancer, 69: 1224-1234(1992)
24. Chaturvedi A K, Engels E A, Pfeiffer R M, Hernandez B Y, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman M T, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch C F, Wentzensen N, Jordan R C, Altekruse S, Anderson W F, Rosenberg P S, Gillison M L: Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. Journal of Clinical Oncology, 29: 4294-4301(2011)
25. Chi A C, Day T A, Neville B W: Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 65: 401-421(2015)
26. Cooper J S, Pajak T F, Forastiere A A, Jacobs J, Campbell B H, Saxman S B, Kish J A, Kim H E, Cmelak A J, Rotman M: Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. The New England Journal of Medicine, 350: 1937-1944(2004)
27. Cosmidis A, Rame J, Dassonville O, Temam S, Massip F, Poissonnet G, Poupart M, Marandas P, De Raucourt D: T1-T2 NO oropharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, 261: 276-281(2004)

28. Dahlstrand H M, Lindquist D, Björnestal L, Ohlsson A, Dalianis T, Munck-Wikland E, Elmberger G: P16INK4a correlates to human papillomavirus presence, response to radiotherapy and clinical outcome in tonsillar carcinoma. Anticancer Research, 25: 4375-4383(2005)
29. Dayyani F, Etzel C J, Liu M, Ho C, Lippman S M, Tsao A S: Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). Head & Neck Oncology, 2: 1-11(2010)
30. Dietz A, Knödler M, Lordick F: Primärtherapie der Kopf-Hals-Tumoren. Der Onkologe, 20: 144-151(2014)
31. Dietz A: Behandlungsstrategien beim Oropharynxkarzinom. Der Onkologe, 25: 210-223(2019)
32. Doescher J, Veit J A, Hoffmann T K: Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation: Neuerungen für das Fachgebiet Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie. HNO, 65: 956-961(2017)
33. D'Souza G, Kreimer A R, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch W M, Westra W H, Gillison M L: Case-Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. The New England Journal of Medicine, 356: 1944-1956(2007)
34. Erisen L, Basut O, Tezel I, Onart S, Arat M, Hizalan I, Coskun H: Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology: Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer, 15: 225-229(1996)
35. Fakhry C, Westra W H, Li S, Cmelak A, Ridge J A, Pinto H, Forastiere A, Gillison M L: Improved survival of patients with human papillomavirus–positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. Journal of the National Cancer Institute, 100: 261-269(2008)
36. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D M, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer, 136: 359-386(2015)
37. Fischer C A, Zlobec I, Green E, Probst S, Storck C, Lugli A, Tornillo L, Wolfensberger M, Terracciano L M: Is the improved prognosis of p16 positive

oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? International Journal of Cancer, 126: 1256-1262(2010)

38. Frühwald F: Mundhöhle und Oropharynx (Zunge, Mundboden, Tonsillen). In: Czembirek H, Frühwald F, Gritzmann N (Hrsg) Kopf-Hals-Sonographie, Springer, Berlin, S. 71-91 (1987)
39. Gillison M L, Lowy D R: A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. The Lancet, 363: 1488-1489(2004)
40. Gillison M L: Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers . Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 29: 779-792(2007)
41. Gillison M L, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R: Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16-Positive and Human Papillomavirus Type 16-Negative Head and Neck Cancers. Journal of the National Cancer Institute, 100: 407-420(2008)
42. Gillison M L, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra W H, Trotti A, Spencer S, Harris J, Chung C H, Ang K K: Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. Journal of Clinical Oncology, 30: 2102-2111(2012)
43. Gillison M L, Chaturvedi A K, Anderson W F, Fakhry C: Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Journal of Clinical Oncology, 33: 3235-3242(2015)
44. Hafkamp H C, Speel E J M, Haesevoets A, Bot F J, Dinjens W N M, Ramaekers F C S, Hopman A H N, Manni J J: 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. International Journal of Cancer, 107: 394-400(2003)
45. Hafkamp H C, Manni J J, Haesvoets A, Voogd A C, Schepers M, Bot F J, Hopman A H N, Ramaekers F C S, Speel E J M: Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. International Journal of Cancer, 122: 2656-2664(2008)
46. Holsinger F C, Dong W, Bekele N, Weber R S, Kies M S, Glisson B S: Clinicopathologic predictors of distant metastasis in head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology, 27: 6086-6087(2009)

47. Hong A M, Jones D, Chatfield M, Lee C S, Zhang M, Clark J, Elliott M, Harnett G, Milross C, Rose B: HPV status of oropharyngeal cancer by combination HPV DNA/p16 testing: biological relevance of discordant results. Annals of Surgical Oncology, 20: 450-458(2013)
48. Hong A M, Martin A, Chatfield M, Jones D, Zhang M, Armstrong B, Lee C S, Harnett G, Milross C, Clark J: Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma. International Journal of Cancer, 132: 2748-2754(2013)
49. Huang S H, Perez-Ordonez B, Weinreb I, Hope A, Massey C, Waldron J N, Kim J, Bayley A J, Cummings B, Cho B J: Natural course of distant metastases following radiotherapy or chemoradiotherapy in HPV-related oropharyngeal cancer. Oral Oncology, 49: 79-85(2013)
50. Ihloff A S, Knecht R, Tribius S: HPV-Infektion bei Kopf- und Hals-Malignomen. HNO, 58: 1163-1167(2010)
51. Jacobi C, Rauch J, Hagemann J, Lautz T, Reiter M, Baumeister P: Prognostic value of the lymph node ratio in oropharyngeal carcinoma stratified for HPV-status. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 275: 515-524(2017)
52. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Robert Koch-Institut, Berlin, S. 26-29 (2015)
53. Kademani D, Bell R B, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L: Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 63: 1599-1605(2005)
54. Kim S, Koo B, Kang S, Park K, Kim H, Lee K R, Lee M J, Kim J M, Choi E C, Cho N H: HPV integration begins in the tonsillar crypt and leads to the alteration of p16, EGFR and c-myc during tumor formation. International Journal of Cancer, 120: 1418-1425(2007)
55. Klozar J, Kratochvil V, Salakova M, Smahelova J, Vesela E, Hamsikova E, Betka J, Tachezy R: HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 265: 75-82(2008)

56. Klussmann J P, Weissenborn S J, Wieland U, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, Eckel H E, Dienes H P, Pfister H J, Fuchs P G: Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. Cancer, 92: 2875-2884(2001)
57. Klussmann J P, Gültekin E, Weissenborn S J, Wieland U, Dries V, Dienes H P, Eckel H E, Pfister H J, Fuchs P G: Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. The American Journal of Pathology, 162: 747-753(2003)
58. Klussmann J P, Weissenborn S J, Wieland U, Dries V, Eckel H E, Pfister H J, Fuchs P G: Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? Medical Microbiology and Immunology, 192: 129-132(2003)
59. Klussmann J P, Dinh S, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C, Weißenborn S, Wieland U, Dienes H, Hoffmann T, Smith E, Turek L, Speel E, Pfister H: HPV-assoziierte Tonsillenkarzinome. HNO, 52: 208-218(2004)
60. Klussmann J P, Preuss S F, Speel E J: Humane Papillomviren und Oropharynxkarzinome. HNO, 57: 113-122(2009)
61. Kovacs A F, Stefenelli U, Seitz O, Middendorp M, Diener J, Sader R, Grünwald F: Positive sentinel lymph nodes are a negative prognostic factor for survival in T1-2 oral/oropharyngeal cancer—a long-term study on 103 patients. Annals of Surgical Oncology, 16: 233-239(2009)
62. Kreimer A R, Clifford G M, Boyle P, Franceschi S: Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 14: 467-475(2005)
63. Kroll T, Sharma S J, Ahrens K, Wittekindt C, Klußmann J P, Wagner S: Risikofaktor HPV. HNO Nachrichten, 47: 35-38(2017)
64. Kuhnt T: Humane Papillomaviren und p16-Protein bestimmen Outcome von Oropharynxkarzinomen. Der Onkologe, 22: 600-602(2016)
65. Kwok P, Gleich O, Hübner G, Strutz J: Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. Head & Neck, 32: 1479-1484(2010)
66. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, Périé S, Schultz P, Barry B, Dufour X, Malard O, Pretet J, Clavel C, Birembaut P, Franceschi S: Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France: The multicentric Papillophar study. Oral Oncology, 67: 29-36(2017)

67. Lange C, Manz K, Rommel A, Schienkiewitz A, Mensink G: Alkoholkonsum von Erwachsenen in Deutschland: Riskante Trinkmengen, Folgen und Maßnahmen. Journal of Health Monitoring, 1: 2-21(2016)
68. Langendijk J A, Slotman B J, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans C R: Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Cancer, 104: 1408-1417(2005)
69. Lassen P: The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. Radiotherapy and Oncology, 95: 371-380(2010)
70. Lechner M, Chakravarthy A R, Walter V, Masterson L, Feber A, Jay A, Weinberger P M, McIndoe R A, Forde C T, Chester K: Frequent HPV-independent p16/INK4A overexpression in head and neck cancer. Oral Oncology, 83: 32-37(2018)
71. Lim Y C, Koo B S, Lee J S, Lim J, Choi E C: Distributions of Cervical Lymph Node Metastases in Oropharyngeal Carcinoma: Therapeutic Implications for the N0 Neck. The Laryngoscope, 116: 1148-1152(2006)
72. Lindel K, Beer K T, Laissue J, Greiner R H, Aebersold D M: Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. Cancer, 92: 805-813(2001)
73. Maier H, Weidauer H, Zöller J, Seitz H K, Flentje M, Mall G, Born I A: Effect of Chronic Alcohol Consumption on the Morphology of the Oral Mucosa. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 18: 387-391(1994)
74. Maier H, Tisch M, Kyrberg H, Conradt C, Weidauer H: Berufliche Schadstoffexposition und Ernährung Risikofaktoren für Mundhöhlen-, Rachen- und Kehlkopfkarzinome. HNO, 50: 743-752(2002)
75. Mansour N, Backes C, Becker C, Hofauer B, Knopf A: Sichere R0-Resektion zur Vermeidung der adjuvanten Therapieeskalation beim Oropharynxkarzinom. HNO, 69: 256-262(2021)
76. Marklund L, Näsman A, Ramqvist T, Dalianis T, Munck-Wikland E, Hammarstedt L: Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. Cancer Medicine, 1: 82-88(2012)

77. Marur S, Li S, Cmelak A J, Gillison M L, Zhao W J, Ferris R L, Westra W H, Gilbert J, Bauman J E, Wagner L I, Trevarthen D R, Balkrishna J, Murphy B A, Agrawal N, Colevas A D, Chung C H, Burtness B: E1308: Phase II Trial of Induction Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Radiation and Weekly Cetuximab in Patients With HPV-Associated Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx — ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Journal of Clinical Oncology, 35: 490-497(2017)
78. Maschmeyer G, Badakhshi H, Jungehülsing M, Morawietz L, Tinhofer-Keilholz I: HPV-assoziierte Kopf-Hals-Tumoren. best practice onkologie, 12: 130-136(2017)
79. Mendelsohn A H, Lai C K, Shintaku I P, Elashoff D A, Dubinett S M, Abemayor E, St. John M A: Histopathologic findings of HPV and p16 positive HNSCC. The Laryngoscope, 120: 1788-1794(2010)
80. Nauta I H, Rietbergen M M, Bokhoven, A. A. J. D. van, Bloemena E, Lissenberg-Witte B I, Heideman D A, Brakenhoff R H, Leemans C R: Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. Annals of Oncology, 29: 1273-1279(2018)
81. Nieder C: Beziehung zwischen HPV-Infektion, p16-Status und Effektivität der Strahlentherapie mit oder ohne Cetuximab beim lokoregional fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Oropharynx. Strahlentherapie und Onkologie, 192: 959-960(2016)
82. O'rorke M A, Ellison M V, Murray L J, Moran M, James J, Anderson L A: Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncology, 48: 1191-1201(2012)
83. Papillon-Cavanagh S, Lu C, Gayden T, Mikael L G, Bechet D, Karamboulas C, Ailles L, Karamchandani J, Marchione D M, Garcia B A: Impaired H3K36 methylation defines a subset of head and neck squamous cell carcinomas. Nature Genetics, 49: 180-185(2017)
84. Pignon J, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Mach-Nc Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiotherapy and Oncology, 92: 4-14(2009)

85. Prigge E, Toth C, Dyckhoff G, Wagner S, Müller F, Wittekindt C, Freier K, Plinkert P, Hoffmann J, Vinokurova S, Klussmann J P, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M: p16INK4a/Ki-67 co-expression specifically identifies transformed cells in the head and neck region. International Journal of Cancer, 136: 1589-1599(2015)
86. Prigge E, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M: Diagnostic accuracy of p16 INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Cancer, 140: 1186-1198(2017)
87. Pytynia K B, Dahlstrom K R, Sturgis E M: Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. Oral Oncology, 50: 380-386(2014)
88. Rades D, Seibold N D, Gebhard M P, Noack F, Schild S E, Thorns C: Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Strahlentherapie und Onkologie, 187: 626-632(2011)
89. Ragin C C, Taioli E: Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. International Journal of Cancer, 121: 1813-1820(2007)
90. Rautava J, Syrjänen S: Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. Head and Neck Pathology, 6: 3-15(2012)
91. Reuschenbach M, Wagner S, Würdemann N, Sharma S, Prigge E S, Sauer M, Wittig A, Wittekindt C, von Knebel Doeberitz M, Klussmann J: Humane Papillomviren bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion. HNO, 64: 450-459(2016)
92. Robbins K T, Clayman G, Levine P A, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf G T: Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 128: 751-758(2002)
93. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt E, Bladström A, Göran Hansson B, Andersson G: Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. Acta Oto-Laryngologica, 125: 1327-1336(2005)

94. Rossing M A, Vaughan T L, McKnight B: Diet and pharyngeal cancer. International Journal of Cancer, 44: 593-597(1989)
95. Sato-Kaneko F, Yao S, Ahmadi A, Zhang S S, Hosoya T, Kaneda M M, Varner J A, Pu M, Messer K S, Guiducci C, Coffman R L, Kitaura K, Matsutani T, Suzuki R, Carson D A, Hayashi T, Cohen E E W: Combination immunotherapy with TLR agonists and checkpoint inhibitors suppresses head and neck cancer. JCI insight, 2: 1-18(2017)
96. Sinha P, Lewis J S, Piccirillo J F, Kallogjeri D, Haughey B H: Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. Cancer, 118: 3519-3530(2012)
97. Smith E M, Ritchie J M, Summersgill K F, Klussmann J P, Lee J H, Wang D, Haugen T H, Turek L P: Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. International Journal of Cancer, 108: 766-772(2004)
98. Spence T, Bruce J, Yip K W, Liu F: HPV associated head and neck cancer. Cancers, 8: 75-87(2016)
99. Stromberger C: Primäre und adjuvante Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Tumoren: Indikationen, Techniken, Ergebnisse . Der Onkologe, 25: 240-245(2019)
100. Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71: 209-249(2021)
101. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J: Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. International Journal of Oral Surgery, 12: 418-424(1983)
102. Syrjänen S: Human Papillomaviruses in Head and Neck Carcinomas. The New England Journal of Medicine, 356: 1993-1995(2007)
103. Tribius S, Hoffmann M: Human Papilloma Virus Infection in Head and Neck Cancer. Deutsches Ärzteblatt International, 110: 184-190(2013)
104. Vahl J M, Wigand M C, Denkinger M, Dallmeier D, Steiger C, Welke C, Kuhn P, Idel C, Doescher J, Von Witzleben A, Brand M, Marienfeld R, Möller P, Theodoraki M, Greve J, Schuler P J, Brunner C, Hoffmann T K, Laban S:

Increasing Mean Age of Head and Neck Cancer Patients at a German Tertiary Referral Center. Cancers, 13: 832-842(2021)

105. Vermorken J B, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, Amellal N, Schueler A, Baselga J: 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. Journal of Clinical Oncology, 25: 2171-2177(2007)
106. Vermorken J B, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer H, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R: Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. The New England Journal of Medicine, 359: 1116-1127(2008)
107. Wagner S, Würdemann N, Hübbers C, Reuschenbach M, Prigge E S, Wichmann G, Hess J, Dietz A, Dürst M, Tinhofer I, von Knebel-Döberitz M, Wittekindt C, Klussmann J: HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome. HNO, 63: 758-767(2015)
108. Wagner S, Reder H H, Sharma S J, Würdemann N N, Wittekindt C C, Klußmann J P: Das HPV-getriebene Oropharynxkarzinom – Inzidenz, Trends, Diagnose und Therapie. Der Urologe, 57: 1457-1463(2018)
109. Wedman J, Balm A J, Hart A A, Loftus B M, Hilgers F J, Gregor R T, van Zandwijk N, Zoetmulder F A: Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 18: 311-316(1996)
110. Weinberger P M, Yu Z, Haffty B G, Kowalski D, Harigopal M, Sasaki C, Rimm D L, Psyrri A: Prognostic Significance of p16 Protein Levels in Oropharyngeal Squamous Cell Cancer. Clinical Cancer Research, 10: 5684-5691(2004)
111. Welters M J P, Ma W, Santegoets, Saskia J. A. M, Goedemans R, Ehsan I, Jordanova E S, Ham V J, Unen V, Koning F, Egmond S I, Charoentong P, Trajanoski Z, Velden L A, Burg S H: Intratumoral HPV16-Specific T Cells Constitute a Type I–Oriented Tumor Microenvironment to Improve Survival in HPV16-Driven Oropharyngeal Cancer. Clinical Cancer Research, 24: 634-647(2018)

112. Wittekind C: TNM Klassifikation maligner Tumoren. In: Wittekind C (Hrsg) Kopf- und Halstumoren, 8. Aufl, WILEY-VCH, Weinheim, S. 25-69 (2017)
113. Wittekindt C, Wagner S, Mayer C S, Klussmann J P: Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 11: 1-29(2012)
114. Zenga J, Stadler M, Massey B, Campbell B, Shukla M, Awan M, Schultz C J, Wong S, Jackson R S, Pipkorn P: Lymph node yield from neck dissection in HPV-associated oropharyngeal cancer. The Laryngoscope, 130: 666-671(2020)
115. Zwiener I, Blettner M, Hommel G: Überlebenszeitanalyse - Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Deutsches Ärzteblatt, 108: 163-169(2011)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.