

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J.P. Klußmann

# Untersuchung genderspezifischer Aspekte bei Patienten mit Oropharynxkarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Pauline Rothbart  
aus Berlin

promoviert am 16.08.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
sowie das Jahr der Erstellung.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann
2. Gutachterin: Dr. med. N. Scholten

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Frau Dr. med. Nora Würdemann

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universitätsklinik Köln und der Universitätsklinik Gießen von Frau Dr. med. Nora Würdemann (Universitätsklinik Köln) und Dr. rer. nat. Steffen Wagner (Universitätsklinik Gießen) zur Verfügung gestellt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor der Universitätskliniken Köln und Gießen ermittelt.

Die statistischen Ergebnisse, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden mithilfe der 28. Version des SPSS-Statistik-Programms von mir ausgewertet. Die erstellten Graphen wurde mithilfe des Grafikprogramms Graph pad prism von mir erstellt.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 02.09.2024

Unterschrift: *Pauline Rothbart*

## Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Jens-Peter Klußmann, Leiter des Instituts für HNO-Heilkunde der Universität Köln, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Frau Dr. med. Nora Würdemann danke ich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Steffen Wagner, Laborleiter des Instituts für HNO-Heilkunde der Universität Gießen, für die Unterstützung und kritische Überprüfung der Ergebnisse.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich ganz besonders bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt, ganz schnörkellos: Danke Jonas.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
2.1. Allgemein	11
2.2. Epidemiologie	11
2.3. Ätiologie	13
2.4. Diagnostik	15
2.5. Staging und prognostische Parameter	16
2.6. Therapie	17
2.7. Prävention und Prophylaxe	20
2.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit	21
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
3.1. Statistische Methoden	23
3.2. Patienten	23
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
4.1. Patientencharakterisierung	27
4.1.1. Allgemein	27
4.1.2. TNM-Status	27
4.1.3. ECOG-Status	33
4.1.4. HPV-Status	35
4.1.5. Risikofaktoren	36
4.1.6. AJJC8-Stadieneinteilung	39
4.1.7. Therapie	41
4.1.8. Überleben	43
4.2. Subgruppe T 1-2, N +, HPV -/+	44

4.2.1.	Verteilung des HPV-Status in T1-2, N+ im geschlechtsspezifischen Vergleich	44
4.2.2.	Verteilung des N-Status bei T1-2 im geschlechtsspezifischen Vergleich	44
4.2.3.	Geschlechtsspezifischer Vergleich des ECOG-Status in T1-2, N+, HPV+/-	45
4.2.4.	Risikofaktoren und geschlechtsspezifisches Konsumverhalten	47
4.2.5.	Geschlechtsspezifisches Überleben in T1-2, N+, HPV +/-	50
4.2.6.	Raucher in T1-2, N+	53
4.3	<b>Geschlechtsspezifische Auswertungen der Gesamtkohorte</b>	56
4.3.1.	Geschlechtsspezifische Verteilung des HPV-Status in der Gesamtkohorte	56
4.3.2.	Geschlechtsspezifische Prognoseunterschiede in AJCC8	56
4.3.3.	Geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung von AJCC8	60
4.3.4.	Geschlechtsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte	70
4.4.	<b>Therapieverteilung</b>	72
4.4.1.	Therapieverteilung in zwei Kategorien	72
4.4.2.	Therapieverteilung AJCC8 bei M0	76
5.	<b>DISKUSSION</b>	80
5.1.	Patientencharakteristika	80
5.2.	Subgruppe T 1-2, N +	82
5.3.	<b>Geschlechtsspezifische Auswertung der Gesamtkohorte</b>	84
5.3.1.	Geschlechtsspezifische Stratifizierung von AJCC8	84
5.3.2.	Geschlechtsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte	86
5.4.	Therapieverteilung	88
5.5.	Schlussfolgerung	89
5.6.	Ausblick	95
6.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	96
7.	<b>ANHANG</b>	101
7.1.	Abbildungsverzeichnis	106
7.2.	Tabellenverzeichnis	107
8.	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	112

## **Abkürzungsverzeichnis**

**18F-FDG-PET-CT** - *18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie*

**5-FU** - *5-Fluorouracil*

**5y** – *five years*

**10y** – *ten years*

**Abb.** – *Abbildung*

**Adj.** – *Adjuvante Therapie*

**AJCC** - *American Joint Committee on Cancer*

**bzw.** - *beziehungsweise*

**cm** – *Centimeter*

**ca.** - *circa*

**CT** - *Computertomographie*

**De-ESCALaTE** - *Determination of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (Cetuximab)*

*vs. Standard Chemotherapy (Cisplatin) Early and Late Toxicity Events in HPV+*

*Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma*

**DNA** - *Desoxyribonukleinsäure, Desoxyribonukleinsäure*

**dRCT** - *definitive Radiochemotherapie*

**ECOG** - *Eastern Cooperative Oncology Group*

**FNP** - *Feinnadelpunktion*

**HNSCC** - *head and neck squamous cell carcinoma*

**HPV** - *Humanen Papillomavirus*

**Hr-HPV** - *Hochrisiko-Humanen Papillomavirus*

**IMRT** - *intensitätsmodulierte Strahlentherapie*

**M** - *Fernmetastasen*

**M.SCM** - *Musculus sternocleidomastoideus*

**mRNA** - *messenger ribonucleic acid*

**mRND** - *modifizierte Radikale Neck Dissection*

**MRT** - *Magnetresonanztomographie*

**N** - *lymphogene Metastasierung*

**N. accessorius** - *Nervus accessorius*

**NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*

**ND** - *Neck Dissection*

**NNK** – *nicotine-derived nitrosamine ketone*

**OP** - *Operation*

**OPSCC** - *Oropharyngeal squamous cell carcinoma*

**OS** - *Overall survival*

**PAH** – *polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe*

**PCR** - *polymerase chain reaction*

**Py** – *pack year*

**qPCR** – *quantitative polymerase chain reaction*

**RND** - *Radikale Neck Dissection*

**RTOG-0129-Studie** - *Radiation-Therapy-Oncology-Group-0129-Studie*

**SIN 3** - *intraepitheliale Neoplasien*

**STIKO** - *Ständige Impfkommision*

**T** - *Größe Primärtumor*

**Tbl.** - *Tabelle*

**TLM** - *transoralen Laser-Mikrochirurgie*

**TORS** - *transorale roboterassistierte Chirurgie*

**UICC** - *Union internationale contre le cancer*

**USA** – *United States of America*

**VJI** – *Vena jugularis interna*

**vs.** - *versus*

## 1. Zusammenfassung

Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (englisch: oropharyngeal squamous cell carcinoma - OPSCC) sind eine Untergruppe der Kopf-Hals-Tumore (englisch: head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC) mit spezifischen molekularen Merkmalen und einer eigenen Ätiologie. HNSCC sind mit jährlich etwa 878.000 Neuerkrankungen und über 444.000 Todesfällen die siebthäufigste bösartige Tumorart weltweit.<sup>1</sup> Die OPSCC weisen als einzige Subgruppe der HNSCC eine deutlich steigende Inzidenz auf. Dies ist, neben den bekannten rückläufigen Risikofaktoren Nikotin und Alkohol, vorrangig auf die Assoziation mit onkogenen humanen Papillomaviren (HPV) zurückzuführen.<sup>2</sup>

Im Allgemeinen erkranken Männer häufiger als Frauen an OPSCC (etwa 70% vs. 30%).<sup>3</sup> In einer multizentrischen Studie mit Patienten aus 29 Ländern konnte gezeigt werden, dass es eine räumliche Heterogenität hinsichtlich der HPV-Prävalenz und der Verteilung von HPV-bedingten OPSCC nach Geschlecht gibt.<sup>4</sup> In den USA ist der Anstieg der Inzidenz durch männliche Patienten begründet<sup>5</sup>, wobei in Deutschland ein höherer Anstieg bei Frauen festgestellt worden ist.<sup>6</sup> Insgesamt weisen Frauen (62%) im Vergleich zu Männern (52%) eine höhere relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland auf.<sup>10</sup> Bei Frauen wird jeder dritte Tumor in einem frühen Stadium (AJCC8-St. I), bei Männern nur jeder vierte Tumor im Stadium I, diagnostiziert.<sup>10</sup>

Trotz dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Inzidenz wird das Geschlecht bei Diagnoseverfahren, Staging und Therapie nicht berücksichtigt. Studien zur Auswirkung des Geschlechts auf Inzidenz, Prognose und Behandlung von Patienten mit OPSCC fehlen bisher weitestgehend. Dies betrifft insbesondere auch die Korrelation des Patientengeschlechtes zum Nachweis von Humanen Papillomaviren (HPV).<sup>3</sup>

Die Promotionsarbeit „Untersuchung genderspezifischer Aspekte bei Patienten mit Oropharynxkarzinom“ zielte darauf ab, potentielle geschlechtsspezifische Unterschiede beim OPSCC zu identifizieren.

Diese retrospektive, bi-zentrische Studie umfasste 1629 Patienten mit einem OPSCC. Es zeigte sich, dass Männer im Vergleich zu Frauen dreimal häufiger an einem OPSCC erkranken (1258 (77.2%) Männer vs. 371 (22.8%) Frauen). Dafür werden verschiedene Gründe wie z. B. hormonelle Einflüsse, Immunantwort, HPV-Status, molekulare Unterschiede oder hormonelle Einflüsse, aber auch ein unterschiedlicher Lebensstil in Bezug auf Sexualpraktiken, Tabak- und Alkoholkonsum diskutiert.<sup>7-10</sup>

In der untersuchten Kohorte waren Alter, ECOG-Status, HPV-Status, AJCC8-Stadium, Tumorgöße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung und Nikotinkonsum zwischen Männern und Frauen gleich verteilt. Ungeachtet dessen wiesen Frauen ein tendenziell besseres OS (Overall Survival) im Vergleich zu Männern auf (p=0.068). Dies steht im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie von Preisner et al. (2022)<sup>3</sup> mit fast 150 000 HNSCC (head and

neck squamous cell carcinoma) Patienten, in der Frauen ein signifikant besseres 5-Jahres-OS aufwiesen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das OS (Overall survival) in verschiedenen Untergruppen hinsichtlich Tumorgröße (T1-T2 vs. T3-T4), Lymphknotenstatus und Behandlungsoptionen untersucht. Bei der Auswertung der Subgruppe mit kleinem Primärtumor und lymphatischer Metastasierung (T1-2, N+) zeigten Frauen, bei gleich verteiltem Tabak- und Alkoholkonsum, ein signifikant besseres OS im Vergleich zu Männern ( $p=0.008$ ). Ebenso zeigte sich in der Subgruppe T1-2, N+, HPV-negativem OPSCC, dass Frauen ein besseres OS aufwiesen ( $p=0.048$ ). Bei der Auswertung der rauchenden Patienten der Subgruppe T1-2, N+, mit HPV-negativem OPSCC wiesen die Frauen ebenfalls ein besseres OS auf ( $p=0.011$ ).

Weitere Analysen in der Gesamtkohorte ergaben, dass weibliche Patienten, die mittels Operation +/-adjuvanter Therapie vs. definitiver RCT behandelt wurden, im Vergleich zu männlichen Patienten ein signifikant besseres OS aufwiesen ( $p=0.029$  (OP+/- adj.Therapie) vs.  $p=0.377$  (def. RCT)). Ähnliche Ergebnisse der Überlebensanalyse wurden auch in der Kohorte mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Untergruppe AJCC III-IV, M0) detektiert ( $p=0.08$ ). Bei der Auswertung der Behandlungsoption Operation +/- adjuvante Therapie in Abhängigkeit des HPV-Status zeigte sich wiederholt ein besseres OS der Frauen mit HPV-negativen OPSCC im Vergleich zu Männern ( $p=0.042$ ).

Ein möglicher Erklärungsansatz für die oben beschriebenen geschlechtsspezifischen Unterschiede bei OPSCC sind unterschiedliche Lebensgewohnheiten (mehr Rauchen und Trinken bei Männern).<sup>11,12</sup> In der untersuchten Kohorte lagen wie oben beschrieben keine Unterschiede in den Lebensgewohnheiten vor.

Bezüglich HPV-bedingter OPSCC ist ein weiterer Erklärungsansatz, für die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die zervikogenitale Mikrobiota. Frauen weisen im Vergleich zu Männern eine höhere Viruslast in der Genitalschleimhaut auf, obwohl die genitale HPV-Prävalenz ähnlich ist.<sup>13,14</sup>

Des Weiteren könnten Unterschiede bei den Sexualhormonen, die Ursache für geschlechtsspezifischen Unterschiede bei OPSCC, unabhängig von der HPV-Infektion, sein. Dass Hormone eine wichtige und meist schützende Rolle spielen können, konnte beispielsweise beim hepatozellulären Karzinom gezeigt werden.<sup>15</sup>

Bezüglich der Sexualhormone in Bezug auf HNSCC konnte in einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt werden, dass das Risiko, an HNSCC zu erkranken, umgekehrt mit der endogenen und exogenen Östrogenexposition korreliert war.<sup>16</sup> Zudem kann der weibliche Hormonhaushalt durch Rauchen und Alkoholkonsum beeinflusst werden.<sup>16,17</sup> Es ist bekannt, dass Rauchen den

Östrogenabbau erhöht<sup>18</sup>, was ein Grund dafür sein könnte, dass das Rauchen bei Frauen ein anderes Risiko für die Entwicklung eines HNSCC hat als bei Männern.

Auch im Rahmen der Analyse geschlechterspezifischer Unterschiede in Abhängigkeit der Tumorstadien (AJCC8) zeigten sich signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Geschlechts. Während männliche Patienten eine signifikante Stratifizierung zwischen allen Stadien (I-IV) aufwiesen, zeigte sich bei Frauen eine Stratifizierungsungenauigkeit zwischen den Stadien II und III. Das AJCC8 ist die erste Auflage, in der der p16-Status berücksichtigt wird. Die Betrachtung des geschlechtsspezifischen OS in Bezug auf den HPV-Status der Patienten zeigte, dass bei männlichen Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC eine signifikante Stratifizierung über alle Stadien vorlag (alle  $p < 0.05$ ). Bei den männlichen Patienten mit HPV-negativem OPSCC traten Stratifizierungsungenauigkeiten zwischen den Stadien I-II auf ( $p = 0.437$ ). Die aktuell angewandten Kriterien (TNM-Status, HPV-Status) zur Einteilung in AJCC8 scheinen besser geeignet zu sein, um die Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen im Vergleich zu den weiblichen Patienten vorherzusagen.

Das Geschlecht scheint ein unabhängiger Risikofaktor zu sein, der bei Diagnoseverfahren, Klassifizierung und klinischer Entscheidungsfindung für Patienten mit OPSCC berücksichtigt werden sollte. Das Verständnis der geschlechtsspezifischen Unterschiede im OS bei OPSCC könnte sich auf zukünftige Studien auswirken, insbesondere in Zeiten der personalisierten Medizin.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Allgemein**

Plattenepithelkarzinome des Oropharynx (englisch: oropharyngeal squamous cell carcinoma - OPSCC) sind eine Untergruppe der Kopf-Hals-Tumore (englisch: head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC) mit spezifischen molekularen Merkmalen und einer eigenen Ätiologie. Die OPSCC weisen als einzige Subgruppe der HNSCC eine deutlich steigende Inzidenz auf. Dies ist, neben den bekannten, rückläufigen Risikofaktoren Nikotin und Alkohol, vorrangig auf die Assoziation mit onkogenen humanen Papillomaviren (HPV) zurückzuführen.<sup>2</sup> In Bezug auf OPSCC haben mehrere retrospektive Studien gezeigt, dass Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC eine bessere Prognose aufweisen als Patienten mit HPV-negativen OPSCC.<sup>19</sup> Eine prospektive Studie (RTOG-0129-Studie<sup>20</sup>) zeigte, dass der HPV-Status und der Risikofaktor des Tabakrauchens wichtige unabhängige prognostische Faktoren für Patienten mit OPSCC sind. Fraglich bleibt, ob die Risikofaktoren des Tabakkonsums und der Infektion mit HPV im geschlechtsspezifischen Vergleich gleichverteilt sind und ob diese jeweils die gleiche Auswirkung auf die Prognose bzw. das biologische Verhalten der Karzinome haben.

Existierende Studien haben bereits untersucht, inwieweit die Prävalenz<sup>21</sup> und die Prognose<sup>22</sup> des OPSCC von Ethnie und Geschlecht abhängen. Dass es geschlechtsspezifische Unterschiede bzgl. der Inzidenz, der Aggressivität des Tumors und der Prognose gibt, konnte in Studien zur Gendermedizin bei Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom, gezeigt werden.<sup>23,24</sup> Studien zur Korrelation der Klinik, der Prognose und der Therapie des OPSCC im geschlechtsspezifischen Vergleich fehlen jedoch.

Das Staging und die Behandlung von OPSCC erfolgen aktuell unabhängig vom Geschlecht der Patienten. Würden sich nun Unterschiede in der Klinik, sowie dem Therapieansprechen zwischen Männern und Frauen ergeben, könnte dies Einfluss auf die Behandlung haben bzw. neue, geschlechteradaptierte Therapiekonzepte erforderlich machen.

Die Dissertation „Untersuchung genderspezifischer Aspekte bei Patienten mit Oropharynxkarzinom“ soll diese Aspekte in einer bi-zentrischen, retrospektiven Kohorte evaluieren.

### **2.2. Epidemiologie**

Das Oropharynxkarzinom ist das am stärksten in seiner Inzidenz zunehmende Karzinom im Kopf-Hals-Bereich der letzten 20 Jahre in Deutschland.<sup>25</sup> Vor allem Frauen erkranken in den letzten Jahren häufiger an Oropharynxkarzinomen. Die geschätzte Inzidenz für Männer in Deutschland liegt bei ca. 17/100.000 Einwohner, für Frauen ca. 7/100.000 Einwohner.<sup>26</sup> Plattenepithelkarzinome des Oropharynx belegen in Deutschland mittlerweile Platz 6 der häufigsten Krebsarten bei Männern.<sup>9</sup>

Oropharynxkarzinome stellen dabei eine heterogene Gruppe maligner Neubildungen dar. Die meisten Karzinome des Oropharynx sind Plattenepithelkarzinome (84% der OPSSC). Diese gehen vor allem von den Schleimhäuten der Mundhöhle, des Naso- und Oropharynx und Hypopharynx aus. 3% der Oropharynxkarzinome sind Adenokarzinome, die vor allem in den Speicheldrüsen vorkommen. Bei Männern befinden sich die Tumore am häufigsten im Oropharynx, bei Frauen am häufigsten in der Mundhöhle.<sup>10</sup> Die anatomische Einteilung der Oropharynxkarzinome nach AJCC8 beinhaltet folgende anatomischen Bezirke und Unterbezirke:

1. Vorderwand (glossoepiglottische Region)
  - a. Zungengrund (hinter Papillae circumvallatae oder hinteres Drittel)
  - b. Vallecula
2. Seitenwand
  - a. Tonsillen
  - b. Fossa tonsillaris und Gaumenbögen
  - c. Glossotonsillarfurche
3. Hinterwand
4. Obere Wand
  - a. orale Oberfläche des weichen Gaumens
  - b. Uvula

In Deutschland erkranken Männer häufiger als Frauen und im Mittel zwei bis drei Jahre früher (Männer: 64 Jahren, Frauen: 66 Jahren).<sup>10</sup> Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind bei beiden Geschlechtern zwischen 1999 und 2011 angestiegen. Ab 2011 verlief die Erkrankungsrate bei Frauen annähernd konstant, bei Männern war sie leicht rückläufig. Dementsprechend waren die Mortalitätsraten bei Männern über den gesamten Zeitraum leicht rückläufig, bei Frauen nahezu unverändert. Insgesamt weisen Frauen (62%) im Vergleich zu Männern (52%) eine höhere relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland auf.<sup>10</sup> Bei Frauen wird jeder dritte Tumor in einem frühen Stadium (AJCC8-St. I), bei Männern nur jeder vierte Tumor im Stadium I, diagnostiziert.<sup>10</sup> Dreiviertel der Pharynxtumore werden in Deutschland erst im Stadium IV (A-C) diagnostiziert.<sup>27</sup>

In den vergangenen Jahren stieg die Inzidenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen signifikant an.<sup>28</sup> Im Jahr 2012 lag weltweit der Anteil der OPSSC, die HPV-assoziiert waren, bei ca. 30%, heute liegt er je nach Region bei bis zu 93%.<sup>5,29,30</sup> Es gibt regionale Unterschiede und ein Nord-Süd-Gefälle in Bezug auf die Assoziation mit HPV.<sup>13,15</sup> In den USA weisen Patienten mit HPV-assoziierten OPSSC ein geringeres medianes Alter auf als Patienten mit einem HPV-negativen OPSSC (57 vs. 61 Jahre).<sup>31</sup> Dieser Unterschied zeigte sich in Studien in Deutschland nicht.<sup>1,32</sup> Trotz der steigenden Inzidenz von HPV-assoziierten OPSSC, gilt

Tabak- und Alkoholkonsum in Europa, weiterhin als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines OPSCC.<sup>33</sup>

Tabelle 1: Epidemiologie von Oropharynxkarzinomen in Deutschland, Stand 2018, herausgegeben vom Robert-Koch-Institut<sup>27</sup>

	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Neuerkrankungen	4490	9820
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1</sup>	6.8	17.2
Sterbefälle	1442	3970
standardisierte Sterberate <sup>1</sup>	1.9	6.6
5-Jahres-Prävalenz	15300	30300
10-Jahres-Prävalenz	24100	48700
relative 5-Jahres-Überlebensrate*	62%	52%
relative 10-Jahres-Überlebensrate*	51%	40%

<sup>1</sup> je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard

\* berechnet nach Periodenmethode für 2017 / 2018

Oropharynxkarzinome zählen zu den Kopf-Hals-Tumoren. Als bösartige Tumoren im Kopf-Hals-Bereich werden im Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland<sup>34</sup> anatomisch und funktionell zusammenhängende Regionen von Mund, Rachen, Nase und Kehlkopf gezählt. Im Jahr 2013 erkrankten etwa 13.000 Männer und 4.500 Frauen in Deutschland an bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.<sup>8</sup> Die Erkrankungshäufigkeit und die Sterblichkeit an Kopf-Hals-Tumoren ist in Deutschland bei Frauen auch nach Altersstandardisierung langfristig angestiegen. Bei Männern sind die Raten auf deutlich höherem Niveau stabil beziehungsweise rückläufig. Seit Ende der 1990er zeigt sich ein Anstieg der Sterblichkeit von Männern in den neuen Bundesländern an Kopf-Hals-Tumoren. Hier liegt die Mortalität um 45% höher als in den alten Bundesländern. Dieses Ost-West-Gefälle ist wahrscheinlich auf die regional unterschiedliche Entwicklung des Tabak- und Alkoholkonsums zurückzuführen. Bei den Frauen hingegen ist die Sterblichkeit in den Stadtstaaten und in Mecklenburg-Vorpommern am höchsten.<sup>8</sup>

Überschrift Ebene 3

Lorem ipsum

### **2.3. Ätiologie**

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von OPSCC sind jede Form des Tabaks- und Alkoholkonsums.<sup>10</sup> Wenn beide Risikofaktoren vorliegend sind, verstärkt sich der Effekt. Neben diesen schon seit längeren bekannten Risikofaktoren beeinflusst die chronische Infektion mit onkogenen Humanen-Papilloma-Viren (HPV) die Entwicklung der Inzidenz von

OPSCC.<sup>10</sup> Die Inzidenz der HPV-positiven Oropharynxkarzinome hat die Inzidenz der HPV-positiven Zervixkarzinome in den USA bereits überholt.<sup>12</sup> Chronische HPV-Infektionen verursachen vor allem Karzinome im Oropharynx, seltener in der Mundhöhle oder anderen Abschnitten des Pharynx. Eine Übertragung der HP-Viren erfolgt meist über Haut-Schleimhautkontakt. Es wird davon ausgegangen, dass 30-40 Subtypen durch ungeschützten Sexualverkehr (genital, oral, anal) übertragen werden. Die Latenz zwischen Infektion und Entwicklung eines OPSCC wird aktuell auf mindestens 10-15 Jahre geschätzt.<sup>35</sup> Die HP-Viren werden in Hochrisiko- und Niedrigrisikotypen eingeteilt.<sup>36</sup> Zu den Niedrigrisikotypen zählen beispielsweise HPV 6 und 11, diese verursachen Kondylome, Warzen und die rezidivierende respiratorische Papillomatose. Die Hochrisiko-HPV-Typen (Hr-HPV-Typen) sind für die Entstehung von Karzinomen im Anogenital- und Kopf-Hals-Bereich verantwortlich.<sup>19</sup> Zu den Hr-HPV-Typen zählen die HPV-Typen 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 und 59.<sup>20</sup> Der häufigste Subtyp, der bei OPSCC nachgewiesen worden ist, ist HPV 16 mit 90%.<sup>21,37</sup>

Eine Studie aus den USA mit 13.000 Probanden zeigte, dass eine durchgeführte Mundspülung bei 3,5% der Probanden zwischen 20 und 69 Jahren onkogene HPV-DNA aufwies.<sup>38</sup> Dabei war die Prävalenz der Infektion bei Männern höher als bei Frauen jeder Altersgruppe (onkogenes HPV 6.0% (Männer) vs. 1.1% (Frauen),  $p < 0.001$ ). Am häufigsten wurde eine onkogene HPV-Infektion bei 20-69-jährigen Männern nachgewiesen. Der Grund für die unterschiedliche Prävalenz in den Untersuchungsgruppen wurde auf bestimmte Verhaltensmerkmale zurückgeführt. Oralsex und Nikotinkonsum waren stark mit dem Nachweis von oralen onkogenen HPV-Infektionen assoziiert. Die Prävalenz stieg mit der Anzahl der oralen Sexualpartner (bis zu 14.4% bei Männern im Alter von 20-59 Jahren mit  $\geq 10$  lebenslangen oralen Sexualpartnern). Die Prävalenz ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen, die nie Oralverkehr hatten, gering ( $< 2.5\%$ ). Bei den Personen, die eine HPV-Prävalenz aufwiesen, kann in 0.4% der Fälle von einer Karzinomentwicklung ausgegangen werden.<sup>24</sup>

Ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von OPSCC ist jeglicher Konsum von Tabak. Tabak enthält über 30 verschiedene karzinogene Komponenten, wie zum Beispiel polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) und tabakspezifische Nitrosamine (NNK), beispielsweise 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanon.<sup>39</sup> Die karzinogene Wirkung von NNK und PAH entsteht durch eine Stoffwechselaktivierung.<sup>40</sup> Gleichzeitig bestehen konkurrierende Entgiftungswege. Das Gleichgewicht zwischen der Stoffwechselaktivierung und der Entgiftung unterscheidet sich von Person zu Person und beeinflusst das individuelle Krebsrisiko.<sup>41</sup> Die Stoffwechselaktivierung von NNK und PAH führt zur Bildung von DNA-Addukten. Unter DNA-Addukten versteht man die kovalente Bindung von Karzinogen-Metaboliten an die DNA. Die DNA-Addukte können den zellulären Reperaturmechanismen entgehen und fortbestehen und somit zu einer Fehlcodierung und dauerhaften Mutation führen.<sup>27</sup> Zellen mit geschädigter DNA können durch Apoptose, den programmierten Zelltod,

beseitigt werden.<sup>42</sup> Tritt eine dauerhafte Mutation in einer kritischen Region eines Onkogens oder Tumorsuppressorgens auf, kann dies zur Aktivierung des Onkogens oder zur Deaktivierung des Tumorsuppressorgens führen. Mehrere Ereignisse dieser Art führen zu aberranten Zellen mit Verlust der normalen Wachstumskontrolle und schließlich zur Krebsentstehung.<sup>27</sup>

## **2.4. Diagnostik**

Die Diagnostik von OPSCC erfolgt durch eine Sonographie der Halsweichteile. Anschließend erfolgt eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) der Kopf-Hals-Region. Dies dient der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und der lokoregionären Metastasierung. Zur histologischen Sicherung wird eine Panendoskopie durchgeführt werden. Zudem kann durch eine Panendoskopie die lokale Ausdehnung des Tumors beurteilt werden und somit eine Einschätzung der Operabilität erfolgen. Außerdem kann ein Zweitkarzinom durch die Panendoskopie ausgeschlossen werden, welches besonders bei Noxen-assoziierten Tumoren eine Rolle spielt.<sup>43</sup> Zur histologischen Sicherung und Beurteilung einer regionären Lymphknotenmetastasierung wird häufig eine Feinnadelpunktion (FNP) von Lymphknotenmetastasen im Halsbereich durchgeführt.

Um eine Fernmetastasierung auszuschließen, wird eine CT-Aufnahme des Stammes durchgeführt. Dieser Schritt ist entscheidend für die Therapieoption der Operation, da eine Fernmetastasierung eine Operation bzw. einen kurativen Behandlungsansatz ausschließt.

Im Rahmen der molekularbiologischen Diagnostik soll festgestellt werden, ob es sich um einen HPV-assoziierten oder um einen HPV-negativen Tumor handelt. Der Goldstandard ist der Nachweis der Onkogene E6/7 über virale mRNA-Transkripte. Der Nachweis erfolgt mittels quantitativer Polymerasekettenreaktion (qPCR). Da dieses Verfahren jedoch aufwendig und kostenintensiv ist, wird seit 2017 in AJCC8 eine alleinige immunhistochemische Bestimmung von p16<sup>INK4a</sup> (p16) als Surrogatmarker gefordert.

Die Überexpression von p16 bei HPV-positiven OPSCC entsteht durch eine Interaktion der Onkoproteine E6/7 mit zellzyklusregulierenden Proteinen. Zu einer p16-Überexpression kann es auch durch eine Mutation in dem CDKN2A-Gen (p16-Gen) oder dem RB1-Gen kommen, sodass 10% falsch positive Ergebnisse auftreten können.<sup>44</sup> Führende Experten fordern, dass zusätzlich mittels PCR HPV-DNA nachgewiesen werden muss, da die Patienten ein deutlich besseres Überleben aufweisen, wenn sie p16 positive und HPV-DNA positive OPSCC aufweisen, als Patienten, die p16 positive und HPV-DNA-negative OPSCC aufweisen.<sup>45</sup>

Bei zervikalen Metastasen ohne Hinweis auf den Primarius sollte zur Identifikation des Primarius eine 18-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (18F-FDG-PET-CT) bzw. eine Tonsillektomie sowie Zungengrundabrasio durchgeführt werden. Besonders bei

HPV-assoziierten OPSCC ist der Primärtumor häufig sehr klein und nur im Rahmen der histologischen Untersuchung zu identifizieren.

## 2.5. Staging und prognostische Parameter

Die TNM-Klassifikation ist eine an der Anatomie orientierte Klassifikation. Sie dient der Prognoseeinschätzung der Tumorerkrankung. Die TNM-Klassifikation kategorisiert die Tumorerkrankung anhand der unterschiedlichen Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (**T**), des Lymphknotenbefalls (**N**) und der Fernmetastasen (**M**). Anhand der TNM-Klassifikation fasst die *Union internationale contre le cancer* Tumorerkrankungen in Stadien zusammen, die sogenannte AJCC-Klassifikation, die dem Staging von Tumorerkrankungen dienen soll.

In AJCC8 von OPSCC wird das neue Staging-Klassifikationsmaß des HPV-Status berücksichtigt und HPV-assoziierte OPSCC gelten als eigene Entität.<sup>46,47,48</sup> In AJCC7 wurde der HPV-Status noch nicht berücksichtigt.<sup>49</sup> Die Unterscheidung zwischen HPV-assoziierten OPSCC und HPV-negativen OPSCC wird anhand der p16 Expression festgestellt, ein HPV-DNA Nachweis ist nicht verpflichtend. In AJCC8 erfolgt bei p16-positiven OPSCC die Unterteilung in ein klinisches (c) Staging und ein pathologisches (p) Staging. Zudem wird die T-Klassifikation bei HPV-assoziierten OPSCC T4 nicht mehr subdifferenziert.

Eine weitere Neuerung von AJCC8 bei HPV-assoziierten OPSCC weist die N-Klassifikation auf: das klinische Staging bezieht die Größe der Lymphknotenmetastase ein, sowie die ipsi- bzw. kontralaterale Metastasierung; das pathologische Staging bezieht sich auf die Anzahl der befallenen Lymphknotenmetastasen. Bei HPV-negativen OPSCC wird auch ein extranodales Wachstum mitberücksichtigt.

In AJCC8 zeigt sich eine Neuordnung der Tumorstadien bei HPV-assoziierten OPSCC:

- bei HPV-assoziierten OPSCC werden nicht nur T1-N0-M0-Tumoren subsummiert, sondern zusätzlich T1/2-N0/1-Tumoren zum Stadium I gezählt
- das Stadium II umfasst nun bei HPV-assoziierten Tumoren neben den T2-N0-Tumoren auch T1/2/3-N0-2-Tumore.<sup>36</sup>

Die Neuerungen von AJCC8 führen zu einem erheblichen Downstaging HPV-assoziiierter OPSCC.<sup>50</sup> Mehrere retrospektive Studien haben gezeigt, dass Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC eine bessere Prognose aufweisen als Patienten mit einem Noxen-assoziierten OPSCC.<sup>6,51</sup> Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer prospektiven Analyse von Daten aus einer klinischen Studie beobachtet werden.<sup>3</sup> In der RTOG-0129-Studie wurde im Vergleich zwischen Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC und HPV-negativen OPSCC ein Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate von 80% bei HPV-assoziierten OPSCC zu 40-50% bei HPV-negativen OPSCC festgestellt.<sup>7</sup> In dieser Studie konnte zudem gezeigt werden, dass der HPV-Status und der Status in Bezug auf das Tabakrauchen wichtige unabhängige

prognostische Faktoren für Patienten mit OPSCC sind. Dabei zeigten die Daten aus dieser Studie, dass das biologische Verhalten eines HPV-assoziierten OPSCC durch Tabakkonsum verändert werden kann. Die durch den Tabakkonsum veränderte Genetik, kann ein schlechteres Ansprechen der HPV-positiven OPSCC auf die Therapie bedingen. Das Sterberisiko stieg mit jedem zusätzlichen Packungsjahr des Tabakrauchens signifikant an.<sup>7</sup> Daraus folgt, dass das Downstaging in AJCC8 von HPV-assoziierten OPSCC die Gefahr der Verkennung der zu ergreifenden Therapiemaßnahmen birgt, wenn ein Tabak-Alkohol-HPV-Mischprofil bei dem Patienten vorliegt.<sup>52</sup> Genetische Veränderungen, die durch tabakassoziierte Karzinogene hervorgerufen werden, können dazu führen, dass HPV-positive Tumore weniger gut auf eine Therapie ansprechen.<sup>7</sup>

Das festgelegte Downstaging besitzt aktuell rein prognostische Bedeutung, da retrospektive Studien eine schlechte Stadiendiskriminierung bei HPV-Positivität zeigten.<sup>18</sup>

Die bessere Prognose von HPV-assoziierten Karzinomen hat multifaktorielle Gründe: mutmaßlich sind die HPV-assoziierten Karzinome strahlensensibler, zudem zeigt sich eine antitumorale gerichtete Immunantwort gegen die infizierten Tumorzellen. HPV-assoziierte Karzinome zeigen keine Feldkanzerogenisierung und weisen eine höhere Ansprechrate und ein besseres Überleben bei der Therapieoption der Induktionschemotherapien auf.<sup>53</sup>

Aktuell untersuchen verschiedene internationale Studien, ob es zu einer Therapiede Eskalation bzw. HPV-abhängige Therapiekonzeption und unterschiedlichen Gewichtung von Modalitäten, die die Primärtherapie betreffen, kommen sollte.<sup>54,55</sup>

*Eine Übersicht bezüglich der Stadieneinteilung, der T-Klassifikation und der N-Klassifikation der UICC8-Stadieneinteilung befindet sich im Anhang.*

## **2.6. Therapie**

Ein interdisziplinäres Tumorboard spricht nach abgeschlossener Diagnostik unter Berücksichtigung der patienten- und tumorbedingten Eigenschaften, eine Therapieempfehlung aus. Bei der Therapie von OPSCC wird grundsätzlich zwischen zwei Therapieansätzen unterschieden: die primär chirurgische Therapie mit risikoadaptierter adjuvanter Radiatio und/oder Chemotherapie oder die definitive Radiochemotherapie (dRCT). Beide Therapiemodalitäten sind nach aktuellem Stand als gleichwertig anzusehen.<sup>56</sup> Die Therapieempfehlungen sind weltweit heterogen. In Deutschland wird traditionell häufiger die primär chirurgische Therapie durchgeführt, da für die transorale Laserchirurgie eine hohe Expertise besteht. In Nordamerika besteht ein starker Trend zur primären Strahlentherapie. Daraus resultierend liegt eine Asymmetrie der Studienlage zugunsten nichtoperativer Therapieverfahren vor. Die Annahme, dass HPV-assoziierte OPSCC besonders strahlensensibel sind, konnte durch eine multizentrische Studie (Haughey et al.) widerlegt werden, da gezeigt wurde, dass p16-positive Patienten gegenüber p16-negativen Patienten nach der Durchführung einer transoralen Laser-Mikrochirurgie (TLM), deutlich bessere

Überlebenschancen aufwiesen.<sup>57</sup> Zudem ist ein Aufschwung der TLM in den USA zu verzeichnen, woraus eine Vermehrung der primären chirurgischen Versorgung von OPSCC entsteht.<sup>18</sup>

Die Entscheidung zur Durchführung der primär chirurgischen Therapie wird nach der sinnvollen R0-Resektibilität getroffen. Eine sinnvolle Resektibilität wird durch funktionelle, lokoregionäre und tumorspezifische Faktoren, vorhandenen Komorbiditäten, der Gesamtprognose und der Präferenz des Patienten, beurteilt. Zudem richtet sich die Resektibilität nach der Expertise und Einschätzung des jeweiligen Operateurs, somit liegt auch ein subjektiver Einfluss auf die Therapieentscheidung vor.

Ein R0-Status liegt vor, wenn histologisch keine Tumorzellen im Schnittrand nachgewiesen werden, dabei ist der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand irrelevant. Zudem werden Tumorverbände ohne Wandadhäsion in Blut- und Lymphgefäßen als R0 gewertet. Die Größe des adäquaten Sicherheitsabstands wird aktuell noch diskutiert.<sup>58</sup> Resektionsränder <5mm werden als Intermediate-Risk-Situation definiert und beeinflussen gemeinsam mit dem N-Status das adjuvante Therapiekonzept.

Ein R1-Status liegt vor, wenn histologisch Karzinominfiltrate am Schnittrand oder wandadhärente Tumorverbände in Lymph- oder Blutgefäßen nachgewiesen werden können.

Ein R1(in-situ)-Status liegt vor, wenn hochgradige intraepitheliale Neoplasien (SIN 3) im Resektionsrand sind.

Ein R2-Status liegt vor, wenn ein makroskopischer Residualtumor lokal (Primärtumor oder Lymphknotenmetasen) oder als Fernmetastase im Organismus belassen wird. Ein R2-Status liegt auch vor, wenn der Primärtumor intraoperativ entfernt wird, Fernmetastasen, die präoperativ bekannt waren bzw. unmittelbar postoperativ festgestellt wurden, im Organismus belassen werden.<sup>59</sup>

Sollte in der ersten Operation keine R0 Resektion erreicht werden, sollte nachreseziert werden. Eine unmittelbare Nachresektion und eine damit erreichte R0-Situation zeigten keinen Nachteil für das Gesamtüberleben im Vergleich zum primär erzielten R0-Status.<sup>60</sup>

Als operative Zugänge wird zwischen transzervikalen und transoralen Zugängen unterschieden. Der Zugang richtet sich dabei nach der Größe des Primarius. Bei einer Tumorgöße T1-2 werden vorrangig transorale Resektionsverfahren gewählt, bei einer Tumorgöße T3-4 wird eine kombinierte transoral-transzervikale Resektion mit zeitgleicher Lappenplastik gewählt. Ein verbreitetes Verfahren ist die oben genannte TLM. Ein neueres Verfahren ist die TORS<sup>61</sup> (transorale roboterassistierte Chirurgie mit dem Da-Vinci-Telemanipulator zur minimalinvasiven Chirurgie, aktuell nur in den USA zugelassen). Bei transoralen Zugängen ist die Gefahr von intra- und postoperativen lebensbedrohlichen Blutungen aufgrund der umfangreichen Gefäßumgebung der Tonsillen- und Zungengrundregion gegeben.

Im Anschluss an die lokale Tumorentfernung schließt sich bei primär chirurgischen Therapiekonzepten eine Neck Dissection (ND) an. Eine Neck Dissection bezeichnet die Entfernung der Halslymphknoten und des umgebenden Gewebes zwischen Mandibula und Klavikula. Dabei wird zwischen elektiven Neck-Dissections, die prophylaktisch bei cN0-Situationen durchgeführt werden und kurativen Neck-Dissections, die bei cN+-Situationen durchgeführt werden, differenziert. Das chirurgische Ausmaß der Neck-Dissection wird nach Robbins<sup>62</sup> klassifiziert:

- Radikale ND (RND): Resektion Level I-V, inklusive Vena jugularis interna (VJI), Musculus sternocleidomastoideus (M.SCM), Nervus accessorius.
- Modifiziert radikale ND (mRND): funktionale ND: Resektion Level I-V, mit Erhalt ein oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen der RND.
- Selektive ND: Erhalt von einem oder mehreren Leveln, Erhalt VJI, M.SCM, Nervus accessorius.

Die selektive ND wird aktuell am häufigsten durchgeführt. Bei cN0, T2 und strenger Einseitigkeit des Primarius kann eine einseitig selektive ND (Level IIa-IV, ggf. + Level V) durchgeführt werden, sonst ist eine beidseitige ND empfohlen.

An die primär chirurgische Therapie schließt sich meist eine postoperative adjuvante Therapie an. Eine adjuvante Therapie sollte bei einem R1-Status, bei knappen Resektionsrändern oder extrakapsulären nodalem Wachstum durchgeführt werden.<sup>63</sup>

Seit den 1980er Jahren besteht darüber Konsens, dass eine Radiatio, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Lokalrezidiven, reduzieren kann.<sup>34</sup> Unter Berücksichtigung der Wundheilung sollte, wenn möglich, die adjuvante Strahlentherapie sechs Wochen postoperativ begonnen werden. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass es durch eine zusätzliche Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion von Lokalrezidiven kam (10-17%), sowie zu einer Verbesserung des krankheits- oder progressionsfreien Überlebens.<sup>35,49,64</sup>

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die simultane Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiatio, einen signifikanten Überlebensvorteil aufwies.<sup>65,66</sup> Die am häufigsten eingesetzten Zytostatika sind Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Mytomycin C. Die besten Ergebnisse wurden bisher mit Cisplatin oder einer Kombination aus Cisplatin mit 5-FU erzielt.<sup>52</sup> Zur Verringerung von Strahlenschäden wird die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) angewandt, wobei die Intensität im Bestrahlungsfeld unter Schonung der Peripherie angepasst wird. Bei Verdacht auf posttherapeutisch aktives Tumorgewebe ist eine Salvage-Neck-Dissection indiziert.<sup>67,68</sup>

Neben der primär chirurgischen Therapie steht das Therapiekonzept der definitiven Radiochemotherapie zur Verfügung. In Deutschland gilt in fortgeschrittenen Tumorstadien und bei Inoperabilität die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Therapiestandard. Im

angloamerikanischen Raum gilt die Radiochemotherapie bzw. alleinige Radiatio auch bei kleineren, gut resektablen OPSCC als Therapiestandard (NCCN Guidelines).

Aufgrund der 5-Jahres-Überlebensrate von 80% bei HPV-assoziierten OPSCC wird aktuell über eine Deintensivierung der Therapie bei HPV-assoziierten OPSCC diskutiert. Ein Versuch des Austauschs der Platinderivate gegen Cetuximab scheiterte.<sup>69,70</sup> Nun wird ein Versuch der Reduktion der postoperativen Strahlendosis untersucht. Wegen der überwiegend retrospektiven Datenlage und zwei abgeschlossenen negativ kontrollierten prospektiven Studien (De-ESCALaTE [*Determination of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (Cetuximab) vs. Standard Chemotherapy (Cisplatin) Early and Late Toxicity Events in HPV+ Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma*] und RTOG1016), wird kein Unterschied in der Standardtherapie von HPV-assoziierten und HPV-negativen OPSCC gemacht.<sup>18</sup>

In palliativen Therapiekonzepten wird eine Radiatio zur lokalen Tumorkontrolle durchgeführt. Zudem kann eine systemische Gabe von PD-1-Checkpointinhibitoren (Pembrolizumab) erfolgen. Zuvor muss eine Bestimmung von PD-L1 auf Tumorzellen und umliegenden Immunzellen zur Bildung eines Immunscores durchgeführt werden. Je nach Immunscore wird zwischen den Optionen der alleinigen Gabe von Pembrolizumab oder der Kombination mit einem Platinderivat und 5-Fluorouracil gewählt. Auf diese Immuntherapie sprechen 15% der Patienten an.<sup>71,72</sup>

Die Tumornachsorge besteht aus der frühzeitigen Detektion von Rezidiven durch Spiegelbefund und B-Sonographie der Halsweichteile. Zudem wird die Schluckfunktion, die Atemwege und der Ernährungszustand des Patienten evaluiert. Die Frequenz der Bildgebung richtet sich nach individuellem Rezidivrisiko oder erfolgt symptomorientiert.

Die Tumornachsorge erfolgt im ersten Jahr alle drei Monate. Im zweiten Jahr werden die Patienten alle vier bis sechs Monate untersucht, im dritten Jahr halbjährlich und im fünften Jahr erfolgt eine jährliche Vorstellung. Bei erhöhtem Risiko sollten sich die Patienten alle sechs Wochen im ersten Jahr vorstellen und im zweiten Jahr alle drei Monate.

## **2.7. Prävention und Prophylaxe**

Zur Prophylaxe vor der Infektion mit HPV empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) in Deutschland für Mädchen seit 2009 und für Jungen seit 2018 im Alter zwischen 9-14 Jahren die HPV-Impfung. Die Neuempfehlung der Impfung von Jungen und Männern soll zu einer Herdenimmunität führen, die indirekt auch ungeimpfte Mädchen schützen kann. Auch eine mögliche Ausrottung von einzelnen HPV-Typen ist nur durch die Impfung beider Geschlechter erreichbar.<sup>18</sup> Die Impfempfehlung für beide Geschlechter besteht schon seit längerem in den USA, Kanada, Australien und Österreich.

In Deutschland stehen drei verschiedene Impfstoffe zur Verfügung: Gardasil (immunisiert gegen die HPV-Typen 6,11, diese lösen Feigwarzen aus, sowie die HPV-Typen 16 und 18), Cervarix (immunisiert gegen die HPV-Typen 16,18) und Gardasil9 (nonvalenter Impfstoff, der

gegen die HPV-Typen 6,11,16,18 und die Hr-HPV-Typen 31,33,45,52 und 58 immunisiert). Ein vollständiger Impfschutz wird nach drei Dosen intramuskulär, die innerhalb eines halben Jahres injiziert werden, erreicht.

In Ländern mit einer hohen Impfquote konnte der Nachweis der Effektivität der Impfung in Bezug auf respiratorische Papillomatose und Kondylome nachgewiesen werden.<sup>73</sup> Eine schwedische Studie konnte zeigen, dass geimpfte Frauen zwischen 10-30 Jahren ein 88%iges geringeres Risiko für Cervixkarzinome aufweisen, im Vergleich zu ungeimpften Frauen.<sup>74</sup>

Bei geimpften Personen tritt eine orale HPV-Infektion seltener auf als bei ungeimpften Personen, sodass die Impfung auch eine Rolle für OPSCC trägt.<sup>75</sup> Die Latenz von zehn Jahren zwischen Infektion und Entwicklung eines OPSCC bedingt, dass erste Daten bezüglich des impfbedingten Rückgangs aktuell fehlen.

Die Impfbereitschaft in Deutschland ist gering und liegt bei 40% (Stand 2018).<sup>76</sup>

## **2.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Das Promotionsprojekt „Untersuchung genderspezifischer Aspekte bei Patienten mit Oropharynxkarzinom“ soll untersuchen, ob sich Unterschiede in der Klinik, Prognose und Therapieansprechen bei Frauen und Männern ergeben. Die Annahme, dass sich in diesem Vergleich, Unterschiede ergeben könnten, leitet sich aus wissenschaftlichen Studien zur Gendermedizin in den vergangenen Jahren ab: diese zeigen beispielsweise, dass sich Männer und Frauen in der Inzidenz, der Aggressivität des Tumors und der Prognose von Schilddrüsenkarzinomen unterscheiden können.<sup>4</sup> Die Studien in den letzten Jahrzehnten zielten, unter der Annahme, dass sich der männliche und weibliche Organismus nicht grundlegend in der Präsentation von Krankheiten und deren Symptomen, unterscheiden würden, nicht darauf ab, geschlechtsspezifische Unterschiede, zu untersuchen. Zudem zeigt sich auch eine Überpräsentation des männlichen Geschlechts in vielen Studien. Die Annahme, dass sich Frauen und Männer beispielsweise nicht in der Klinik von Krankheiten unterscheiden, führte dazu, dass die Ergebnisse, vor allem in männlich dominierten Studien, verallgemeinert auf Frauen angewandt wurden. Dies könnte dazu geführt haben, dass bei Frauen Krankheiten später diagnostiziert worden sind, Prognosen falsch gestellt wurden und Therapiekonzepte angewandt wurden, die nicht geeignet waren. Ein Beispiel in diesem Zusammenhang ist die Erkenntnis der unterschiedlichen Präsentation eines Myokardinfarkts bei Männern und Frauen. Als Kardinalzeichen eines Myokardinfarkts mit charakteristischem Vernichtungsschmerz im Brustbereich mit Ausstrahlung in den Rücken, Schulter oder Kiefer und begleitet von Herzklopfen, Angst, Schwitzen oder Verdauungsstörungen zeigt sich vor allem bei Männern. Frauen zeigen hingegen atypische Symptome, wie Kurzatmigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder grippeähnliche Symptome. Dieser Gender-Nachteil führte seit 1984 zu einer erhöhten Herzinfarktsterblichkeit von Frauen und ist seit seiner Erkenntnis im Jahr 2000 in den USA abgeschwächt.<sup>77</sup>

Würden sich geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Tumorerkrankungen des Oropharynx ergeben, könnte die Therapie geschlechtsabhängig und somit im Sinn der individualisierten Onkologie erfolgen. Dadurch könnte eine Übertherapie vermieden werden. Zudem könnten sich auch durch geschlechtsspezifische Unterschiede, das Staging verändern. Dies könnte eine größere Prognosesicherheit bewirken.

Das Ziel der Studie soll durch eine retrospektive Auswertung der Patientenkohorten erreicht werden. Es wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Klinik, dem Staging, der Prognose und im Therapieansprechen der Patienten untersucht. Zudem wurden in Subgruppen, die anhand der TNM-Klassifikation gebildet wurden, die Risikofaktoren und Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht. Das geschlechtsspezifische Konsumverhalten und dessen Einfluss auf die Prognose der Patienten wurde geschlechtsspezifisch ausgewertet. Zuletzt wurden die verschiedenen Therapieoptionen und ihre Auswirkungen auf das Überleben von Männern und Frauen untersucht.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Statistische Methoden**

Die Analyse der Daten wurde mit Hilfe der 28. Version des SPSS-Statistik-Programms vorgenommen. Um Häufigkeiten darzustellen, wurden deskriptive Verfahren, wie der Mittelwert, Minimum, Maximum und Median, verwendet.

Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (OS – Overall-Survival) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Überlebenszeit ist dabei definiert als der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und dem Versterben des Patienten. Die Überlebenszeit wurde dabei auf fünf Jahre reduziert, was dem Nachsorgezeitraum von OPSCC Patienten entspricht. Des Weiteren wurde auch die 10-Jahresüberlebenszeit und die gesamte Überlebenszeit der Patienten betrachtet. Die Patienten, bei denen der Todeszeitpunkt beziehungsweise der Überlebenszeitraum nicht sicher festzustellen waren, wurden nach dem letzten bekannten Kontakt zensiert. Zensierungen wurde in den Graphen durch senkrechte Strichen nach unten markiert. Das zu definierende Ereignis war der Tod der Patienten, dieser wurde durch eine senkrechte Linie dargestellt wird. Um zu untersuchen, ob die Überlebenszeiten in zwei Gruppen (Männer und Frauen) gleich lang sind, bzw. sich signifikant voneinander unterscheiden, wurde der Log-Rank-Test genutzt. Dieser dient dem inferenzstatistischen Vergleich der ereignisfreien Zeit von zwei Gruppen.

Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0.05$  (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank-Test validiert.

#### **3.2. Patienten**

Die Promotionsarbeit ist eine bi-zentrische Studie. Untersucht wurden Patientenkohorten der Universitätsklinik Köln und der Universitätsklinik Gießen. Diese wurden geschlechtsspezifisch in Bezug auf die Pathologie und Klinik von OPSCC, statistisch ausgewertet.

Im Rahmen der Vorarbeiten zu der Promotionsarbeit „Untersuchung genderspezifischer Aspekte bei Patienten mit Oropharynxkarzinom“ wurde zu Beginn die Patientenkohorte aus Gießen als Grundmenge etabliert. Als Validierungskohorte wurde die Patientenkohorte aus Köln festgelegt. Zuletzt wurden die Fragestellung in der Gesamtkohorte, die die Zusammenfassung der Kohorte aus Köln und Gießen darstellt, untersucht.

Zu Beginn wurde eine Patientencharakterisierung der Kohorten durchgeführt. Dies erfolgte durch eine deskriptive Auswertung der jeweiligen Kohorte in Form von Häufigkeitstabellen. Dabei wurde das Alter bei Erstdiagnose, die Anzahl von Männern und Frauen, der TNM-Status, der ECOG-Status, der HPV-Status, das Konsumverhalten von Nikotin und Alkohol, AJCC8, die Therapieregime und das Überleben geschlechtsspezifisch und geschlechtsunabhängig betrachtet.

Um die Klinik des OPSCC geschlechtsspezifisch auswerten zu können, wurde der TNM-Status des Tumors untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit von HPV-assoziierten und HPV-negativen Karzinomen wurden die Subdifferenzierungen des TNM-Status zusammengefasst:

- Bei HPV-negativen Karzinomen wurden die Subdifferenzierungen T4a und T4b zu T4 zusammengefasst.
- Bei HPV-negativen Karzinomen wurde die Subdifferenzierungen des N-Status (N2 a-c und N3 a-c) zu einem N2- und N3-Stadium zusammengefasst.

Anschließend wurde die Häufigkeitsverteilung von kleinen Tumoren (T1-2) und großen Tumoren (T3-4), eine erfolgte oder nicht erfolgte Lymphknotenmetastasierung und das Vorhandensein oder das Fehlen von Fernmetastasen im geschlechtsspezifischen Vergleich durch Häufigkeitsverteilungen und Vierfeldertafeln statistisch ausgewertet.

Das ECOG-Stadium der Patienten wurde ebenfalls in Form von Häufigkeitstabellen ausgewertet. Dabei entspricht das Stadium 0 normaler, uneingeschränkter Aktivität, wie vor der Erkrankung. Das Stadium I beschreibt Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung, aber der Patient ist gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen ist möglich. Das Stadium II beschreibt gehfähige Patienten, bei denen die Selbstversorgung möglich ist, aber der Patient nicht mehr arbeitsfähig ist, er kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen. Das Stadium III beschreibt eine begrenzte Selbstversorgung, der Patient ist mehr als 50% der Wachzeit an ein Bett oder einen Stuhl gebunden. Das Stadium IV beschreibt völlig pflegebedürftige Patienten, bei denen keinerlei Selbstversorgung möglich ist, der Patient ist völlig an Bett oder Stuhl gebunden.

Der HPV-Status wurde durch eine dichotome Variable (HPV-negatives vs. HPV-assoziiertes Karzinom) ausgewertet. Ein Karzinom wurde als HPV-assoziiert klassifiziert, wenn HPV16-DNA und eine Überexpression von dem Surrogatmarker p16 im Primärtumor oder einer Metastase nachgewiesen worden ist.

Bei der Variablen, die zur Auswertung des Nikotinkonsums genutzt worden ist, handelte es sich um eine dichotome Variable (Rauchen „Ja“ vs. „Nein“). Als Nichtraucher galten Patienten, wenn der Nikotinkonsum 16 Jahre vor der Erstdiagnose des OPSCC sistierte. Angaben zu der Menge (Py) wurden erhoben, diese waren jedoch zu ungenau. Daher wurde eine dichotome Variable zum Nikotinkonsum gewählt.

Bei der Variablen, die zur Auswertung des Alkoholkonsums genutzt worden ist, handelte es sich um eine dichotome Variable (Alkoholkonsum „Ja“ vs. „Nein“). In der Kölner Kohorte gab es zusätzlich noch einen Freitext, in dem eine Mengenangabe möglich war. In der Kohorte aus Gießen gab es zusätzlich eine Variable, die die Menge in Standardgläsern pro Tag erhoben hat, zudem gab es auch die Wahlmöglichkeit „Ex-Alkoholiker“.

AJCC8 wurde für eine bessere Vergleichbarkeit von HPV-negativen und HPV-assoziierten Karzinomen jeweils in vier Hauptstadien (AJCC8 I-IV) zusammengefasst. Dafür wurden Subdifferenzierungen, wie in Stadium IV bei HPV-negativen zusammengefasst:

- o IVA: T4a, N0/N1, M0 oder T1-4a, N2, M0
- o IVB: jedes T, N3, M0 oder T4b, jedes N, M0
- o IVC: jedes T, jedes N, M1

Die Subdifferenzierungen IVA,IVB,IVC gelten als ein Stadium IV bei HPV-negativen.

Karzinome galten als HPV-assoziiert in Bezug auf die Einteilung in AJCC8, wenn eine p16-Expression bei ihnen nachgewiesen worden war. Bei den HPV-assoziierten Karzinomen wurden die Stadien entsprechend der klinischen und pathologischen Stadieneinteilung von AJCC8 ausgewertet.

In Form von Vierfeldertafeln wurde die Therapieverteilung geschlechtsspezifisch analysiert. Dabei wurden die Therapieoptionen in verschiedenen Kategorien zusammengefasst. Eine Therapieoption ist die primär chirurgische Therapie (Operation mit anschließender Radiochemotherapie). Dabei war entweder eine adjuvante Radiatio, eine adjuvante Chemotherapie oder beides als adjuvante Therapie erfolgt. Die andere Therapieoption war die definitive Radiochemotherapie.

Im Anschluss an die Patientencharakterisierung wurde das geschlechtsspezifische Überleben der Patienten untersucht.

Zunächst wurde untersucht, ob sich in Subgruppen, die durch TNM-Status und die Kombination der Risikofaktoren Nikotin, Alkohol und HPV-Infektion gebildet worden waren, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit ergaben. Zudem wurden die Risikofaktoren geschlechtsspezifisch nach Häufigkeiten ausgewertet und somit das Konsumverhalten zwischen Männern und Frauen in Bezug auf deren Tumorstadium und der geschlechtsspezifischen Prognose betrachtet. In den Subgruppen wurde, um den Gesundheitszustand besser beurteilen zu können, auch der ECOG-Status geschlechtsspezifisch ausgewertet.

Anschließend wurde die Stratifizierungsstärke von AJCC8 in der Gesamtkohorte im geschlechtsspezifischen Vergleich ausgewertet. Dazu wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven die Überlebenswahrscheinlichkeit in AJCC8 ausgewertet und untersucht, ob die einzelnen Stadien bei Männern und Frauen eine dem Stadium entsprechende Überlebenswahrscheinlichkeit ergaben und ob diese sich signifikant voneinander unterschieden. Zudem wurde das Alter der Patienten bei Erstdiagnose in die Bewertung mit einbezogen, damit ein fortgeschrittenes Alter, das die Mortalität des Patienten beeinflussen könnte, als Grund für die verschiedenen Überlebenswahrscheinlichkeiten ausgeschlossen werden konnte. Danach wurde die Stratifizierungsstärke von AJCC8 geschlechtsspezifisch in Bezug auf den HPV-Status ausgewertet. Dazu wurden wiederum Kaplan-Meier-Kurven zur

Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den AJCC8-Stadien genutzt und Patienten mit HPV-negativen und HPV-positiven OPSCC im geschlechtsspezifischen Vergleich ausgewertet.

Danach erfolgte die geschlechtsspezifische Auswertung der Gesamtkohorte. Dabei wurde die Verteilung des HPV-Status geschlechtsspezifisch untersucht, da HPV-assoziierte Karzinome im Vergleich zu HPV-negativen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen. Eine Ungleichverteilung des HPV-Status hätte ein Bias in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Männern und Frauen verursacht. Die geschlechtsspezifische Prognose in AJCC8 wurde durch eine Vierfeldertafel ausgewertet und im Anschluss wurden die geschlechtsspezifischen Überlebensvorteile in den jeweiligen AJCC8-Stadien auch bei HPV-negativen und HPV-assoziierten Patienten betrachtet. Das geschlechtsspezifische Überleben der Gesamtkohorte wurde zum einen in einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren ausgewertet und zum anderen bei einer auf fünf Jahre reduzierten Überlebenszeit, welche der Tumornachsorge bei Oropharynxkarzinom-Patienten entspricht.

Zuletzt wurden die Therapieoptionen in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven geschlechtsspezifisch ausgewertet. Zudem wurden auch Patienten mit HPV-negativen und HPV-assoziierten OPSCC geschlechtsspezifisch in ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Therapieoption verglichen. Des Weiteren wurden die Therapieoptionen bei verschiedenen AJCC8-Stadien verglichen. Dabei wurden nur Patienten betrachtet, die keine Fernmetastasierung (M=0) aufwiesen, weil eine Fernmetastasierung die primäre chirurgische Therapie ausgeschlossen hätte. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Schätzer-Kurven wurde untersucht, ob sich Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit der Therapieformen bei Männern und Frauen ergeben.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakterisierung

#### 4.1.1. Allgemein

Die Kohorte der Universitätsklinik Köln umfasst insgesamt 842 nach dem Geschlecht unterscheidbare Patienten, von diesen sind 645 (76,6%) männliche Patienten und 197 (23,4%) weibliche Patienten. Die erfassten Patienten erhielten jeweils ihre Erstdiagnose zwischen den Jahren 1991 und 2020. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der weiblichen Patienten betrug 60.2 Jahre, dabei war die jüngste Patientin 29 Jahre alt und die älteste Patientin 92 Jahre alt. Bei den männlichen Patienten betrug das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose 59.2 Jahre, dabei war der jüngste Patient 33 Jahre alt und der älteste Patient 95 Jahre alt bei Erstdiagnosestellung.

Die Kohorte des Universitätsklinikums Gießen umfasst insgesamt 786 nach dem Geschlecht unterscheidbare Patienten, dabei waren 612 (77.9%) männlich und 174 (22.1%) weiblich. Die erfassten Patienten erhielten jeweils ihre Erstdiagnose zwischen den Jahren 1994 und 2018. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Frauen betrug 60.0 Jahre, dabei war die jüngste Patientin 36 Jahre und die älteste Patientin 91 Jahre alt. Bei den männlichen Patienten betrug das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose 61.0 Jahre, dabei war der jüngste Patient 38 Jahre alt und der älteste Patient 97 Jahre alt.

Insgesamt ergab die Zusammenfassung der beiden Kohorten eine Gesamtkohorte, die 1629 nach dem Geschlecht unterscheidbare Patienten umfasste, von diesen waren 1258 (77.2%) männliche Patienten und 371 (22.8%) weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Patienten der Gesamtkohorte betrug bei den weiblichen Patientinnen und bei den männlichen Patienten jeweils 60.0 Jahre. Die gesamte Überlebenszeit der Patienten umfasste einen maximalen Zeitraum von 22.3 Jahren bei den Männern und 21 Jahren bei den Frauen.

#### 4.1.2. TNM-Status

Aus der Kohorte aus Köln wurden von 796 Patienten (179 Frauen, 617 Männer) der T-Status (Tumorgröße) ausgewertet. T1-2 lag bei 428 Patienten (53.8%) vor. T3-4 lag bei 368 Patienten (46.2%) vor. T1-2 lag bei 106 Frauen (59.2%) und T3-4 lag bei 73 (40.8%) vor. Bei 322 der Männer lag T1-2 (52.2%) vor und T3-4 bei 295 (47.8%). T2 lag bei den Frauen ( $n(T2)=69$ , 38.5%) und Männern ( $n(T2)=211$ , 34.2%) am häufigsten vor. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(T1-4)=0.428$ ,  $p(T1-2 \text{ vs. } T3-4)=0.097$ ) (siehe Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status Kohorte Köln.

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=179)	37 (20.7%)	69 (38.5%)	35 (19.5%)	38 (21.2%)	<b>0.428</b>
<b>Männer</b> (n=617)	111 (18.0%)	211 (34.2%)	140 (22.7%)	155 (25.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=796)	148 (18.6%)	280 (35.2%)	175 (22.0%)	193 (24.2%)	

T(fehrend)= 48 (5.7%) von 844 (100%).  $\chi^2 (3) = 2.771, p=0.428$ .

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status (dichotom) Kohorte Köln.

	<b>T1-2</b>	<b>T3-4</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=179)	106 (59.2%)	73 (40.8%)	<b>0.097</b>
<b>Männer</b> (n=617)	322 (52.2%)	295 (47.8%)	
<b>Gesamt</b> (n=796)	428 (53.8%)	368 (46.2%)	

T(fehrend)= 48 (5.7%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = 2.758, p = 0.097$ .

Aus der Kohorte aus Gießen wurde von 749 Patienten (165 Frauen, 584 Männer) der T-Status ausgewertet. Bei 378 Patienten (50.5%) lag T1-2 vor. Bei 371 Patienten (49.5%) lag T3-4 vor. Bei den 89 der Frauen (53.9%) lag T1-2, bei 76 (46.1%) lag T3-4 vor. T2 lag bei den weiblichen Patienten am häufigsten vor (n=47, 28.5%). T1-2 lag bei 289 Männern (49.5%) vor und T3-4 lag bei 295 (50.5%) lag T3-4 vor. T4 lag bei den männlichen Patienten am häufigsten vor (n=176, 30.1%). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(T1-4)=0.643, p(T1-2 \text{ vs. } T3-4)= 0.312$ ) (siehe Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status Kohorte Gießen.

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=165)	41 (24.8%)	47 (28.5%)	34 (20.6%)	43 (26.1%)	<b>0.643</b>
<b>Männer</b> (n=584)	122 (20.9%)	168 (28.8%)	118 (20.2%)	176 (30.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=749)	163 (21.8%)	215 (28.7%)	152 (20.3%)	219 (29.2%)	

T(fehrend)= 105 (12.3%) von 854 (100%).  $\chi^2 (3) = 1.671, p = 0.643$ .

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status (dichotom) Kohorte Gießen.

	<b>T1-2</b>	<b>T3-4</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=165)	89 (53.9%)	76 (46.1%)	0.312
<b>Männer</b> (n=584)	289 (49.5%)	295 (50.5%)	
<b>Gesamt</b> (n=749)	378 (50.5%)	371 (49.5%)	

T( fehlend)= 105 (12.3%) von 854 (100%).  $\chi^2 (1) = 1.021, p = 0.312$ .

Aus der Gesamtkohorte wurden von 1546 Patienten (344 Frauen, 1200 Männer) der T-Status ausgewertet. Bei 806 Patienten (52.1%) lag T1-2 vor. Bei 740 Patienten (47.9%) lag T3-4 vor. T1-2 lag bei 195 der Frauen vor (56.7%) und T3-4 lag bei 149 (43.3%) vor. T2 lag bei den weiblichen Patienten am häufigsten vor (n(T2)=116, 33.7%). Von den 1200 männlichen Patienten lag bei 611 (50.8%) T1-2 vor, bei 591 (49.2%) lag T3-4 vor. Der T-Status T2 lag bei den männlichen Patienten am häufigsten vor (n=379, 31.5%). Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede (p(T1-4)=0.294), p(T1-2 vs. T3-4)=0.055) (siehe Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status Gesamtkohorte.

	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=344)	78 (22.7%)	116 (33.7%)	69 (20.1%)	81 (23.5%)	<b>0.294</b>
<b>Männer</b> (n=1202)	233 (19.4%)	379 (31.5%)	259 (21.5%)	331 (27.5%)	
<b>Gesamt</b> (n=1546)	311 (20.1%)*	495 (32.0%)*	328 (21.2%)*	412 (26.6%)*	

T( fehlend)= 154 (9.1%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (3) = 3.718, p = 0.294$ .

Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status (dichotom) Gesamtkohorte.

	<b>T1-2</b>	<b>T3-4</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=344)	195 (56.7%)	149 (43.3%)	<b>0.055</b>
<b>Männer</b> (n=1202)	611 (50.8%)	591 (49.2%)	
<b>Gesamt</b> (n=1546)	806 (52.1%)	740 (47.9%)	

T( fehlend)= 154 (9.1%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 3.673, p = 0.055$ .

Aus der Kohorte aus Köln wurden von 784 Patienten (177 Frauen, 607 Männer) Angaben zur lymphogenen Metastasierung ausgewertet. Bei 186 Patienten (23.7%) lag keine Lymphknotenmetastase vor, 598 Patienten (76.3%) wiesen eine lymphogene Metastasierung auf. Von den 177 weiblichen Patienten wiesen 46 (26.0%) keine Lymphknotenmetastasen auf,

131 Frauen (74.0%) wiesen eine lymphogene Metastasierung auf. Am häufigsten wiesen die weiblichen Patienten mit lymphogenen Metastasen das Stadium N2 auf (n=85 (48.0%)). Von den 607 männlichen Patienten wiesen 140 (23.1%) keine lymphogene Metastasierung auf, 467 (76.9%) wiesen eine Lymphknotenmetastase auf, dabei war das Stadium N2 mit 311 (51.2%) männlichen Patienten das häufigste. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(N1-4)=0.850$ ,  $p(N0 \text{ vs. } N+)=0.421$ ) (siehe Tabelle 8 und 9).

Tabelle 8: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status Kohorte Köln.

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=177)	46 (26.0%)	30 (16.9%)	85 (48.0%)	16 (9.0%)	<b>0.850</b>
<b>Männer</b> (n=607)	140 (23.1%)	100 (16.5%)	311 (51.2%)	56 (9.6%)	
<b>Gesamt</b> (n=784)	186 (23.7%)	130 (16.6%)	396 (50.5%)	72 (9.2%)	

T(fehrend)= 60 (7.1%) von 844 (100%).  $\chi^2 (3) = 0.798$ ,  $p = 0.850$ .

Tabelle 9: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status (dichotom) Kohorte Köln.

	<b>N0</b>	<b>N+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=177)	46 (26.0%)	131 (74.0%)	<b>0.421</b>
<b>Männer</b> (n=607)	140 (23.1%)	467 (76.9%)	
<b>Gesamt</b> (n=783)	186 (23.7%)	598 (76.3%)	

T(fehrend)= 60 (7.1%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.648$ ,  $p = 0.421$ .

Aus der Kohorte aus Gießen wurden von 706 Patienten (158 Frauen, 548 Männer) Angaben zur lymphogenen Metastasierung ausgewertet. Bei 204 (28.9%) Patienten lag keine Lymphknotenmetastase vor, 502 (71.1%) Patienten wiesen eine lymphogene Metastasierung auf. 48 Frauen (30.4%) wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf, 110 Frauen (69.6%) wiesen eine lymphogene Metastasierung auf. 156 Männer (28.5%) wiesen keine lymphogene Metastasierung auf, 392 (71.5%) wiesen eine Lymphknotenmetastase auf. Bei beiden Geschlechtern war N2 am häufigsten (Frauen=80 (50.6%), Männer=298 (54.4%)). Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p(N1-4)=0.431$ ,  $p(N0 \text{ vs. } N+)=0.640$ ) (siehe Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status Kohorte Gießen.

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=158)	48 (30.4%)	26 (16.5%)	80 (50.6%)	4 (2.5%)	<b>0.431</b>
<b>Männer</b> (n=548)	156 (28.5%)	70 (12.8%)	298 (54.4%)	24 (4.4%)	
<b>Gesamt</b> (n=706)	204 (28.9%)	96 (13.6%)	378 (53.5%)	28 (4.0%)	

T( fehlend)= 148 (17.3%) von 854 (100%).  $\chi^2$  (3) = 2.755,  $p = 0.431$ .

Tabelle 11: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status (dichotom) Kohorte Gießen.

	<b>N0</b>	<b>N+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=158)	43 (30.4%)	110 (69.6%)	<b>0.640</b>
<b>Männer</b> (n=548)	156 (28.5%)	392 (71.5%)	
<b>Gesamt</b> (n=706)	204 (28.9%)	502 (71.1%)	

T( fehlend)= 148 (17.3%) von 854 (100%).  $\chi^2$  (1) = 0.218,  $p = 0.640$ .

Bei 1491 Patienten der Gesamtkohorte (335 Frauen, 1156 Männer) wurden Angaben zur lymphogenen Metastasierung ausgewertet, bei 390 (26.2%) Patienten lag keine Lymphknotenmetastase vor, 1101 (73.8%) Patienten hatten eine lymphogene Metastasierung. Von den 335 weiblichen Patienten, hatten 94 (28.1%) Frauen keine Lymphknotenmetastase, 241 (71.9%) hatten eine lymphogene Metastasierung. Von den 1156 Männern hatten 296 (25.5%) keine Lymphknotenmetastasen, 860 (74.5%) der männlichen Patienten wiesen eine lymphogene Metastasierung auf. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(N1-4)=0.521$ ,  $p(N0 \text{ vs. } N+)= 0.368$ ) (siehe Tabelle 1.12 und 1.13).

Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status Gesamtkohorte.

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=335)	94 (28.1%)	56 (16.7%)	165 (49.3%)	20 (6.0%)	<b>0.521</b>
<b>Männer</b> (n=1156)	296 (25.6%)	170 (14.7%)	610 (52.8%)	80 (6.9%)	
<b>Gesamt</b> (n=1491)	390 (26.2%)	226 (15.2%)	775 (52.0%)	100 (6.7%)	

T( fehlend)= 209 (12.3%) von 1700 (100%).  $\chi^2$  (3) = 2.258,  $p = 0.521$ .

Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status (dichotom) Gesamtkohorte.

	<b>N0</b>	<b>N+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=335)	94 (28.1%)	241 (71.9%)	<b>0.368</b>
<b>Männer</b> (n=1156)	296 (25.5%)	860 (74.5%)	
<b>Gesamt</b> (n=1491)	390 (26.2%)	1101 (73.8%)	

T(fehrend)= 209 (12.3%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.810, p = 0.368$ .

In Bezug auf eine Fernmetastasierung wurden in der Kohorte aus Köln insgesamt 729 Patienten (169 Frauen, 560 Männer) ausgewertet. Bei 699 (95.9%) der Patienten lag keine Fernmetastasierung vor, bei 30 (4.1%) lag eine Fernmetastasierung vor. Insgesamt wurden 169 Frauen der Kölner Kohorte in Bezug auf ihren M-Status ausgewertet, davon wiesen 162 (95.9%) keine Fernmetastasierung auf, 7 Frauen (4.1%) wiesen eine Fernmetastasierung auf. Bei den männlichen Patienten wurden 560 Patienten in Bezug auf ihren M-Status ausgewertet, davon wiesen 537 Männer (95.9%) keine Fernmetastasierung auf, 23 (4.1%) wiesen eine Fernmetastasierung auf. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(M0 \text{ vs. } M+) = 0.984$ ) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Geschlechtsspezifische Verteilung M-Status (dichotom) Kohorte Köln.

	<b>M0</b>	<b>M+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=169)	162 (95.9%)	7 (4.1%)	<b>0.984</b>
<b>Männer</b> (n=560)	537 (95.9%)	23 (4.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=729)	699 (95.9%)	30 (4.1%)	

T(fehrend)= 115 (13.6%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = .000, p = 0.984$ .

In Bezug auf eine Fernmetastasierung wurden in der Kohorte aus Gießen insgesamt 723 Patienten (153 Frauen, 570 Männer) ausgewertet. Bei 669 (92.5%) der Patienten lag keine Fernmetastasierung vor, bei 54 (7.5%) lag eine Fernmetastasierung vor. Insgesamt wurden 153 Frauen der Gießener Kohorte in Bezug auf ihren M-Status ausgewertet, davon wiesen 147 (96.1%) keine Fernmetastasierung auf, 6 Frauen (3.9%) wiesen eine Fernmetastasierung auf. Bei den männlichen Patienten wurden 570 Patienten in Bezug auf ihren M-Status ausgewertet, davon wiesen 522 Männer (91.6%) keine Fernmetastasierung auf, 48 (8.4 %) wiesen eine Fernmetastasierung auf. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(M0 \text{ vs. } M+) = 0.060$ ) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Geschlechtsspezifische Verteilung M-Status (dichotom) Kohorte Gießen.

	<b>M0</b>	<b>M+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=153)	147 (96.1%)	6 (3.9%)	<b>0.060</b>
<b>Männer</b> (n=570)	522 (91.6%)	48 (8.4%)	
<b>Gesamt</b> (n=723)	669 (92.5%)	54 (7.5%)	

T( fehlend)= 131 (15.3%) von 854 (100%).  $\chi^2 (1) = 3.534, p = 0.060$ .

Bei insgesamt 1453 Patienten der Gesamtkohorte (322 Frauen, 1131 Männer) wurden Angaben zur Fernmetastasierung ausgewertet, bei 1369 (94.2%) lag keine Fernmetastase vor, bei 84 (5.8%) lag eine Fernmetastase vor. Von den 322 Frauen wiesen 309 (96.0%) keine Fernmetastase auf, bei 13 (4.0%) lag eine Fernmetastasierung vor. Bei den 1131 Männern lagen bei 1060 (93.7%) keine Fernmetastasen vor, bei 71 (6.3%) lag eine Fernmetastasierung vor. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(M0 \text{ vs. } M+) = 0.129$ ), (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Geschlechtsspezifische Verteilung M-Status (dichotom) Gesamtkohorte.

	<b>M0</b>	<b>M+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=322)	309 (96.0%)	13 (4.0%)	<b>0.129</b>
<b>Männer</b> (n=1131)	1060 (93.7%)	71 (6.3%)	
<b>Gesamt</b> (n=1453)	1369 (94.2%)*	84 (5.8%)*	

T( fehlend)= 247 (14.5%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 2.310, p = 0.129$ .

#### 4.1.3. ECOG-Status

Bei 157 der Kölner Kohorte wurde der ECOG-Status erfasst. Bei den Frauen der Kölner Kohorte wurden 42 ausgewertet, von diesen wiesen 24 (57.1%) den ECOG-Status 0 auf, 13 (31.0%) den ECOG-Status I, 3 (7.1%) den ECOG-Status II und 2 (4.8%) den ECOG-Status III. Von den männlichen Patienten aus Köln wurde bei 115 Patienten der ECOG-Status erfasst, davon wiesen 81 (70.4%) den ECOG-Status 0 auf, 22 (19.1%) den ECOG-Status I, 10 (8.7%) den ECOG-Status II und 2 (1.7%) den ECOG-Status III. Keiner der weiblichen und männlichen Patienten der Kohorte aus Köln wies den ECOG-Status IV auf. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{ECOG } 0\text{-IV}) = 0.269$ ) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status Kohorte Köln.

	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=42)	24 (57.1%)	13 (31.0%)	3 (7.1%)	2 (4.8%)	<b>0.269</b>
<b>Männer</b> (n=115)	81 (70.4%)	22 (19.1%)	10 (8.7%)	2 (1.7%)	
<b>Gesamt</b> (n=157)	105 (66.9%)	35 (22.3%)	13 (8.3%)	4 (2.5%)	
T(fehrend)= ECOG-Stadium IV= 0 (0.0%).	687 (81.4%)	von 844 (100%).	$\chi^2$ (3) = 3.934,	$p = 0.269$ .	

Bei 618 der Gießener Kohorte wurde der ECOG-Status erfasst. Bei den Frauen der Gießener Kohorte wurden 144 ausgewertet, von diesen wiesen 6 (4.2%) den ECOG-Status 0 auf, 94 (65.3%) den ECOG-Status I, 36 (25.0%) den ECOG-Status II, 7 (4.9%) den ECOG-Status III und 1 (0.7%) wies den ECOG-Status IV auf. Von den männlichen Patienten aus Gießen wurde bei 474 Patienten der ECOG-Status erfasst, davon wiesen 23 (4.9%) den ECOG-Status 0 auf, 309 (65.2%) den ECOG-Status I, 117 (24.7%) den ECOG-Status II, 21 (4.4%) den ECOG-Status III und 4 (0.8%) den ECOG-Status IV. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{ECOG 0-IV}) = 0.996$ ) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status Kohorte Gießen.

	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=144)	6 (4.2%)	94 (65.3%)	36 (25.0%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)	<b>0.996</b>
<b>Männer</b> (n=474)	23 (4.9%)	309 (65.2%)	117 (24.7%)	21 (4.4%)	4 (0.8%)	
<b>Gesamt</b> (n=618)	29 (4.7%)	403 (65.2%)	153 (24.8%)	28 (4.5%)	5 (0.8%)	
T(fehrend)=	236 (27.6%)	von 854 (100%).	$\chi^2$ (4) = 0.191,	$p = 0.996$ .		

Bei 775 Patienten (45.6% von 1700 Patienten) der Gesamtkohorte wurde das ECOG-Stadium bei Erstdiagnose erfasst. Von den 186 ausgewerteten Frauen wiesen 30 (16.1%) weibliche Patienten den ECOG-Status 0 auf, 107 (57.5 %) den ECOG-Status I, 39 (21.0%) den ECOG-Status II, 9 (4.8%) den ECOG-Status III und 1 (0.5%) den ECOG-Status IV. Bei den 474 ausgewerteten Männern wiesen 104 (17.7%) den ECOG-Status 0 auf, 331 (56.2%) den ECOG-Status I, 127 (21.6%) den ECOG-Status II, 23 (3.9%) den ECOG-Status III und 4 (0.7%)

den ECOG-Status IV. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{ECOG 0-IV}) = 0.963$ ) (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status Gesamtkohorte.

	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=186)	30 (16.1%)	107 (57.5%)	39 (21.0%)	9 (4.8%)	1 (0.5%)	<b>0.963</b>
<b>Männer</b> (n=589)	104 (17.7%)	331 (56.2%)	127 (21.6%)	23 (3.9%)	4 (0.7%)	
<b>Gesamt</b> (n=775)	134 (17.3%)	438 (56.5%)	166 (21.4%)	32 (4.1%)	5 (0.6%)	

T(fehrend)= 925 (54.4%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (4) = 0.601, p = 0.963$ .

#### 4.1.4. HPV-Status

In der Kohorte aus Köln wurde bei 586 (137 Frauen, 449 Männer) der HPV-Status ausgewertet. Bei 81 Frauen (59.1%) lag ein HPV-negatives Karzinom vor, 56 (40.9%) wiesen ein HPV-assoziiertes Karzinom auf. Bei 272 Männern (60.6%) lag ein HPV-negatives Karzinom vor, 177 (39.4%) wiesen ein HPV-assoziiertes Karzinom auf. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{HPV- vs. HPV+}) = 0.761$ ) (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status Kohorte Köln.

	<b>HPV-negativ</b>	<b>HPV-assoziiert</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=137)	81 (59.1%)	56 (40.9%)	<b>0.761</b>
<b>Männer</b> (n=449)	272 (60.6%)	177 (39.4%)	
<b>Gesamt</b> (n=586)	353 (60.2%)	233 (39.8%)	

T(fehrend)= 258 (30.6%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.093, p = 0.761$ .

In der Kohorte aus Gießen wurde bei 685 (151 Frauen, 534 Männer) der HPV-Status ausgewertet. Von den 151 weiblichen Patienten wiesen 107 (70.9%) ein HPV-negatives Karzinom auf, 44 (29.1%) wiesen ein HPV-assoziiertes Karzinom auf. Von den 534 männlichen Patienten wiesen 400 (74.9%) ein HPV-negatives Karzinom auf, 178 (26.0%) wiesen ein HPV-assoziiertes Karzinom auf. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(\text{HPV- vs. HPV+}) = 0.317$ ) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status Kohorte Gießen.

	<b>HPV-negativ</b>	<b>HPV-assoziiert</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=137)	107 (70.9%)	44 (29.1%)	<b>0.317</b>
<b>Männer</b> (n=449)	400 (74.9%)	134 (25.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=586)	507 (74.0%)	178 (26.0%)	

T( fehlend)= 169 (19.8%) von 854 (100%).  $\chi^2 (1) = 1.002, p = 0.317.$

In der Gesamtkohorte wurden von 1271 Patienten (288 Frauen, 983 Männer) der HPV-Status ausgewertet. Von den 288 weiblichen Patienten wiesen 188 (65.3%) ein HPV-negatives Karzinom auf, 100 (34.7%) wiesen ein HPV-assoziiertes Karzinom auf. Von den 983 männlichen Patienten wiesen 672 (68.4%) ein HPV-negatives Karzinom auf, 311 (31.6%) wiesen ein HPV-assoziiertes Karzinom auf. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{HPV- vs. HPV+}) = 0.325$ ) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status Gesamtkohorte.

	<b>HPV-negativ</b>	<b>HPV-assoziiert</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=288)	188 (65.3%)	100 (34.7%)	<b>0.325</b>
<b>Männer</b> (n=983)	672 (68.4%)	311 (31.6%)	
<b>Gesamt</b> (n=1271)	860 (67.7%)	411 (32.3%)	

T( fehlend)= 429 (25.2%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.968, p = 0.325.$

#### 4.1.5. Risikofaktoren

Es wurden von 443 Patienten der Kölner Kohorte Angaben zum Nikotinkonsum gemacht, 401 Patienten machten dazu keine Angabe. Von den 90 ausgewerteten Frauen waren 36 (40.0%) Nichtraucherinnen, 54 (60%) waren Raucherinnen. Von den 353 ausgewerteten Männern der Kölner Kohorte gaben 127 (36.0%) an, Nichtraucher zu sein, 226 (64.0%) gaben an Raucher zu sein. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(\text{Nichtraucher vs. Raucher}) = 0.480$ ), (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen Kohorte Köln.

	<b>Nichtraucher</b>	<b>Raucher</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=90)	36 (40.0%)	54 (60.0%)	<b>0.480</b>
<b>Männer</b> (n=353)	127 (36.0%)	226 (64.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=443)	163 (36.8%)	280 (63.2%)	

T( fehlend)= 401 (47.5%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.499, p = 0.480.$

Es wurden von 729 Patienten der Gießener Kohorte Angaben zum Nikotinkonsum gemacht, 125 Patienten machten dazu keine Angabe. Von den 161 ausgewerteten Frauen waren 31 (19.3%) Nichtraucherinnen, 130 (80.7%) waren Raucherinnen. Von den 568 ausgewerteten Männern der Gießener Kohorte gaben 113 (19.9%) an, Nichtraucher zu sein, 455 (80.1%) gaben an Raucher zu sein. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(\text{Nichtraucher vs. Raucher})=0.857$ ), (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen Kohorte Gießen.

	<b>Nichtraucher</b>	<b>Raucher</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=161)	31 (19.3%)	130 (80.7%)	<b>0.857</b>
<b>Männer</b> (n=568)	113 (19.9%)	455 (80.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=729)	144 (19.8%)	585 (80.2%)	

T( fehlend)= 125 (14.6%) von 854 (100%).  $\chi^2 (1)=0.32, p=0.857$ .

Es wurden von 1173 Patienten der Gesamtkohorte Angaben zum Nikotinkonsum gemacht, 527 Patienten (31.0%) machten dazu keine Angaben. Aus der Gesamtkohorte waren 866 Patienten (73.8%) Raucher, 307 (26.6%) waren Nichtraucher. Bei den Frauen rauchten 184 (73.3%), 67 (26.7%) waren Nichtraucher. Von den männlichen Patienten machten 922 Angaben zu ihrem Nikotinkonsum, davon waren 682 Raucher (74.0%) und 240 waren Nichtraucher (26.0%). Tabelle 1.24: geschlechtsspezifische Risikofaktor Rauchen Kohorte Gießen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(\text{Nichtraucher vs. Raucher})=0.832$ ), (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen Gesamtkohorte.

	<b>Nichtraucher</b>	<b>Raucher</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=251)	67 (26.7%)	184 (73.3%)	<b>0.832</b>
<b>Männer</b> (n=922)	240 (26.0%)	682 (74.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=1173)	307 (26.2%)*	866 (73.8%)*	

T( fehlend)= 527 (31.0%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.045, p = 0.832$ .

In der Kohorte aus Köln machten insgesamt 642 (76.0%) Patienten Angaben zu ihrem Alkoholkonsum, 203 (24.0%) machten keine Angaben zu ihrem Alkoholkonsum. Von den 146 weiblichen Patienten, die Angaben zu ihrem Alkoholkonsum machten, verneinten 94 (64.4%) einen Alkoholkonsum, 52 (35.6%) bejahten Alkoholkonsum. Von den 496 männlichen Patienten verneinten 262 (52.8%) einen Alkoholkonsum und 234 (47.2%) bejahten diesen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p(\text{Alkohol- vs. Alkohol+})=0.013$ ), (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol Kohorte Köln.

	<b>Alkohol-</b>	<b>Alkohol+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=146)	94 (64.4%)	52 (35.6%)	<b>0.013</b>
<b>Männer</b> (n=496)	262 (52.8%)	234 (47.2%)	
<b>Gesamt</b> (n=642)	356 (55.5%)	286 (44.5%)	

T(fehrend)= 203 (24.0%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = 6.103, p = 0.013$ .

In der Kohorte aus Gießen machten insgesamt 575 (67.3%) Patienten Angaben zu ihrem Alkoholkonsum, 279 (32.7%) machten keine Angaben zu ihrem Alkoholkonsum. Von den 128 weiblichen Patienten, die Angaben zu ihrem Alkoholkonsum machten, verneinten 89 (69.5%) einen Alkoholkonsum, 39 (30.5%) bejahten Alkoholkonsum. Von den 447 männlichen Patienten verneinten 238 (53.2%) einen Alkoholkonsum und 209 (46.8%) bejahten diesen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p(\text{Alkohol- vs. Alkohol+}) = 0.001$ ), (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol Kohorte Gießen.

	<b>Alkohol-</b>	<b>Alkohol+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=128)	89 (69.5%)	39 (30.5%)	<b>0.001</b>
<b>Männer</b> (n=447)	238 (53.2%)	209 (46.8%)	
<b>Gesamt</b> (n=575)	327 (56.9%)*	248 (43.1%)*	

T(fehrend)= 279 (32.7%) von 854 (100%).  $\chi^2 (1) = 10.762, p=0.001$ .

Es wurden von 1217 Patienten (71.6%) der Gesamtkohorte Angaben zu ihrem Alkoholkonsum gemacht, 483 Patienten (28.4%) machten keine Angaben. Aus der Gesamtkohorte bejahten 534 Patienten den Konsum von Alkohol (43.9%), 683 verneinten den Konsum von Alkohol (56.1%). Von den weiblichen Patienten machten 274 Patientinnen Angaben zu ihrem Alkoholkonsum, 91 bejahten den Konsum von Alkohol (33.2%) und 183 Patientinnen verneinten Alkoholkonsum (66.8%). Von den männlichen Patienten machten 943 Angaben zu ihrem Alkoholkonsum. 443 Patienten bejahten den Konsum von Alkohol (47.0%), 500 Patienten (53.0%) verneinten den Konsum von Alkohol. Es ergaben sich signifikante Unterschiede ( $p(\text{Alkohol- vs. Alkohol+}) < .001$ ), (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol Gesamtkohorte.

	<b>Alkohol-</b>	<b>Alkohol+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=274)	183 (66.8%)	91 (33.2%)	<b>&lt;.001</b>
<b>Männer</b> (n=943)	500 (53.0%)	443 (47.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=1217)	683 (56.1%)	534 (43.9%)	

T(fehrend)= 483 (28.4%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 16.338, p < .001$ .

#### 4.1.6. AJCC8-Stadieneinteilung

Das Tumorstadium bei Erstdiagnose wurde in AJCC8 ausgewertet. In der Kohorte aus Köln konnte bei 496 (116 Frauen, 380 Männer) Patienten eine Einteilung in AJCC8 erfolgen. Von den 116 Frauen befanden sich 30 (25.9%) im AJCC8-Stadium I, 24 (20.7%) im Stadium II, 18 (15.5%) im Stadium III und 44 (37.9%) im Stadium IV. Von den 380 männlichen Patienten waren 57 (15.0%) im AJCC8-Stadium I, 97 (25.5%) im Stadium II, 70 (18.4%) im Stadium III und 156 (41.1%) im Stadium IV. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(\text{AJCC8 I-IV}) = 0.058$ ) (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 Kohorte Köln.

	I	II	III	IV	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=116)	30 (25.9%)	24 (20.7%)	18 (15.5%)	44 (37.9%)	<b>0.058</b>
<b>Männer</b> (n=380)	57 (15.0%)	97 (25.5%)	70 (18.4%)	156 (41.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=496)	87 (17.5%)	121 (24.4%)	88 (17.7%)	200 (40.3%)	

T( fehlend) = 348 (41.2%) von 844 (100%).  $\chi^2 (3) = 7.467, p = 0.058$ .

In der Kohorte aus Gießen konnte bei 653 (143 Frauen, 510 Männer) Patienten eine Einteilung in AJCC8 erfolgen. Von den 143 Frauen befanden sich 37 (25.9%) im AJCC8-Stadium I, 20 (14.0%) im Stadium II, 30 (21.0%) im Stadium III und 56 (39.2%) im Stadium IV. Von den 510 männlichen Patienten waren 101 (19.8%) im AJCC8-Stadium I, 84 (16.5%) im Stadium II, 77 (15.1%) im Stadium III und 248 (48.6%) im Stadium IV. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p(\text{AJCC8 I-IV}) = 0.076$ ) (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 Kohorte Gießen.

	I	II	III	IV	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=143)	37 (25.9%)	20 (14.0%)	30 (21.0%)	56 (39.2%)	<b>0.076</b>
<b>Männer</b> (n=510)	101 (19.8%)	84 (16.5%)	77 (15.1%)	248 (48.6%)	
<b>Gesamt</b> (n=653)	138 (21.1%)*	104 (15.9%)*	107 (16.4%)*	304 (46.6%)*	

T( fehlend) = 201 (23.5%) von 854 (100%).  $\chi^2 (3) = 6.887, p = 0.076$ .

In der Gesamtkohorte wurde bei 1149 Patienten (259 Frauen, 890 Männer) AJCC8 ausgewertet. In der Gesamtkohorte konnte bei 259 Frauen eine Einteilung in AJCC8 erfolgen. Dabei waren 67 (25.9%) Frauen im UICC8-Stadium I, 44 (17.0%) im Stadium II, 48 (18.5%) im Stadium III und 100 (38.6%) im Stadium IV. Bei den Männern der Gesamtkohorte konnten 890 in die AJCC8-Klassifikationsstadien eingeteilt werden. Dabei waren 158 (17.8%) der männlichen Patienten im AJCC8-Stadium I, 181 (20.3%) im Stadium II, 147 (16.5%) im Stadium III und 404 (45.4%) im Stadium IV.

Tabelle 31: Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 Gesamtkohorte.

	I	II	III	IV	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=259)	67 (25.9%)	44 (17.0%)	48 (18.5%)	100 (38.6%)	<b>0.015</b>
<b>Männer</b> (n=888)	158 (17.8%)	181 (20.3%)	147 (16.5%)	404 (45.4%)	
<b>Gesamt</b> (n=1147)	225 (19.6%)	225 (19.6%)	195 (17.0%)	504 (43.9%)	

T(fehrend)= 551 (32.4%) von 1700 (100%).  $\chi^2$  (3)=10.482,  $p=0.015$ .

Bei der Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung der Patienten der Gesamtkohorte in Bezug auf die einzelnen AJCC8-Stadien I-IV zeigte sich, dass es geschlechtsspezifische signifikante Unterschiede gab ( $p(\text{AJCC8 I-IV})=0.015$ ). Betrachtet man die dichotome Einteilung der UICC-Stadien low-risk (AJCC8 I-II) vs. high-risk (AJCC8 III-IV) so ergab sich im geschlechtsspezifischen Vergleich kein Unterschied hin zu einem signifikanten Überwiegen der männlichen Patienten in den high-risk Stadien ( $p(\text{AJCC8 I-II vs. III-IV})=0.167$ ), (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 (low risk vs. high risk) Gesamtkohorte.

	AJCC8 I-II	AJCC8 III-IV	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=259)	111 (42.9%)	148 (57.1%)	<b>0.167</b>
<b>Männer</b> (n=890)	339 (38.1%)	551 (61.9%)	
<b>Gesamt</b> (n=1149)	450 (39.2%)	699 (60.8%)	

T(fehrend)= 551 (32.6%) von 1700 (100%).  $\chi^2$  (1) = 1.914,  $p = 0.167$ .

Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung der AJCC8-Stadien I vs. II ergibt sich ein signifikanter Unterschied des Überwiegens des Stadium II gegenüber dem Stadium I bei den Männern. Die Männer weisen folglich im Vergleich zu den Frauen häufiger das Stadium II als das Stadium I auf ( $p(\text{AJCC8 I vs. II})=0.012$ ), (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 (I vs. II) Gesamtkohorte.

	<b>AJCC8 I</b>	<b>AJCC8 II</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=111)	67 (60.4%)	44 (39.6%)	<b>0.012</b>
<b>Männer</b> (n=339)	158 (46.6%)	181 (53.4%)	
<b>Gesamt</b> (n=450)	225 (50.0%)	225 (50.0%)	

T( fehlend)= 0 (0.0%) von 450 (100%).  $\chi^2$  (1) = 6.326,  $p$  = 0.012.

Der Vergleich der Verteilung der Männer und Frauen in die AJCC8-Stadien III vs. IV zeigte zwischen Männer und Frauen keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied ( $p(\text{AJCC8 III vs. IV})=0.078$ ), (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 (III vs. IV) Gesamtkohorte.

	<b>AJCC8 III</b>	<b>AJCC8 IV</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=148)	48 (32.4%)	100 (67.6%)	<b>0.166</b>
<b>Männer</b> (n=551)	147 (26.7%)	404 (73.3%)	
<b>Gesamt</b> (n=699)	195 (27.9%)	504 (72.1%)	

T( fehlend)= 1 (0.1%) von 700 (100%).  $\chi^2$  (1) = 1.920,  $p$  = 0.166.

Zusammenfassend ergab sich bei der einzelnen Einteilung in die AJCC8 Stadien I-IV ein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied ( $p=0.015$ ), bei der dichotomen Auswertung (I-II vs. III-IV) bestätigt sich nicht, dass es zu einem Überwiegen der high-risk Stadien III-IV bei den Männern kam ( $p=0.167$ ). Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung der AJCC8 Stadien I vs. II ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0.012$ ) und die Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung in die Stadien III vs. IV (high-risk) ergab wiederum keinen geschlechtsspezifischen Unterschied ( $p=0.166$ ).

#### 4.1.7. Therapie

Bei 697 (82.6% von 844 Patienten) Patienten der Kölner Kohorte wurden Angaben zu den Therapieoptionen alleinige Operation +/- Adjuvante Therapie (adjuvante Radiatio und/oder Chemotherapie) versus definitive Radiochemotherapie ausgewertet.

Insgesamt erhielten 495 (71.0%) Patienten erhielten eine Operation +/- Adjuvante Therapie und 202 (29.0%) erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Von den 157 Frauen der Kölner Kohorte erhielten 114 (72.6%) eine Operation +/- Adjuvante Therapie und 43 (27.4%) eine definitive Radiochemotherapie. Von den 540 männlichen Patienten der Kölner Kohorte erhielten 381 (70.6%) erhielten eine Operation +/- Adjuvante Therapie und 159 (29.4%) erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{OP +/- Adj. Vs. def. RCT})= 0.617$ ) (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Geschlechtsspezifische Verteilung Therapieoptionen Kohorte Köln.

	<b>OP +/- Adj.</b>	<b>Def. RCT</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=157)	114 (72.6%)	43 (27.4%)	<b>0.617</b>
<b>Männer</b> (n=540)	381 (70.6%)	159 (29.4%)	
<b>Gesamt</b> (n=697)	495 (71.0%)	202 (29.0%)	

T( fehlend)= 147 (17.4%) von 844 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.250, p = 0.617.$

Bei 665 (77.9% von 854 Patienten) Patienten der Gießener Kohorte wurden Angaben zu den Therapieoptionen Operation +/- Adjuvante Therapie (adjuvante Radiatio und/oder Chemotherapie) versus definitive Radiochemotherapie ausgewertet.

Insgesamt erhielten 401 (60.3%) Patienten eine Operation +/- Adjuvante Therapie und 264 (39.7%) erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Von den 145 Frauen der Gießener Kohorte erhielten 96 (66.2%) eine Operation +/- Adjuvante Therapie und 49 (33.8%) eine definitive Radiochemotherapie. Von den 520 männlichen Patienten der Gießener Kohorte erhielten 305 (58.7%) eine Operation +/- Adjuvante Therapie und 215 (41.3%) eine definitive Radiochemotherapie. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{OP} +/- \text{Adj. Vs. def. RCT}) = 0.100$ ), (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36: Geschlechtsspezifische Verteilung Therapieoptionen Kohorte Gießen.

	<b>OP +/- Adj.</b>	<b>Def. RCT</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=145)	96 (66.2%)	49 (33.8%)	<b>0.100</b>
<b>Männer</b> (n=520)	305 (58.7%)	215 (41.3%)	
<b>Gesamt</b> (n=665)	401 (60.3%)	264 (39.7%)	

T( fehlend)= 189 (22.1%) von 854 (100%).  $\chi^2 (1) = 2.702, p = 0.100.$

Bei 1363 Patienten (80.2% von 1700 Patienten) der Gesamtkohorte wurden Angaben zu den Therapieoptionen Operation +/- Adjuvante Therapie (adjuvante Radiatio und/oder Chemotherapie) versus definitive Radiochemotherapie ausgewertet. Insgesamt erhielten 897 (65.8%) eine Operation +/- adjuvanter Therapie, 466 (34.2%) erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Bei den 302 weiblichen Patientinnen erhielten 210 (69.5%) die Therapieoption Operation +/- adjuvante Therapie, 92 (30.5%) Frauen erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Bei den 1061 männlichen Patienten erhielten 687 (64.8%) die Therapieoption der Operation +/- adjuvante Therapie, 374 (35.2%) Männer erhielten eine definitive Radiochemotherapie. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p(\text{OP} +/- \text{Adj. Vs. def. RCT}) = 0.122$ ) (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Geschlechtsspezifische Verteilung Therapieoptionen Gesamtkohorte.

	<b>OP +/- Adj.</b>	<b>Def. RCT</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=302)	210 (69.5%)	92 (30.5%)	<b>0.122</b>
<b>Männer</b> (n=1061)	687 (64.8%)	374 (35.2%)	
<b>Gesamt</b> (n=1363)	897 (65.8%)	466 (34.2%)	

T(fehrend)= 337 (19.8%) von 1700 (100%).  $\chi^2 (1) = 2.393, p = 0.122.$

#### 4.1.8. Überleben

Innerhalb der maximal bekannten Überlebenszeit (22.3 Jahre) verstarben von 790 Patienten der Kohorte Köln 346, 444 (56.2%) Patienten wurden zensiert. Von den 790 Patienten (177 Frauen, 613 Männer) verstarben in dem Beobachtungszeitraum 69 Frauen und 277 Männer, 108 Frauen (61.0%) und 336 Männer (54.8%) wurden zensiert. Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben ( $p=0.279$ ). In der auf zehn Jahre reduzierten Beobachtungszeit verstarben von 790 Patienten der Kohorte aus Köln 330, 460 (58.2%) wurden zensiert. In dem reduzierten Beobachtungszeitraum von zehn Jahren starben 65 Frauen, 112 (63.3%) wurden zensiert, von den männlichen Patienten starben von 265, 348 (56.8%) wurden zensiert. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der 10-Jahresüberlebenszeit ( $p=0.245$ ).

In der Kohorte aus Gießen betrug die maximal bekannte Überlebenszeit 18.8 Jahre. In der maximal bekannten Überlebenszeit verstarben 420 von 758 Patienten (169 Frauen, 589 Männer), 338 (44.6%) Patienten wurden zensiert. Es verstarben 82 Frauen, 338 Männer in der maximal bekannten Überlebenszeit, 87 Frauen (51.1%) und 251 Männer (42.6%) wurden zensiert. Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben ( $p=0.123$ ). In der auf zehn Jahre reduzierten Beobachtungszeit verstarben von 758 Patienten der Kohorte aus Gießen 404 Patienten, 353 (46.6%) wurden zensiert. Es starben 80 Frauen und 324 Männer im 10-Jahres Beobachtungszeitraum, 89 Frauen (52.7%) und 264 Männer (44.9%) wurden zensiert. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der 10-Jahresüberlebenszeit ( $p=0.147$ ).

Innerhalb der maximal bekannten Überlebenszeit von 22.29 Jahren verstarben von 1548 Patienten der Gesamtkohorte 767, 782 (50.5%) Zensierungen. Von den 1549 Patienten waren 346 weibliche Patienten, von denen 151 in dem Beobachtungszeitraum verstarben, 195 wurden zensiert (56.4%) und 1203 Männer, von denen 616 in dem Beobachtungszeitraum verstarben, 587 (48.4%) wurden zensiert. Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede im Langzeitüberleben ( $p=0.067$ ). In der auf zehn Jahre reduzierten Beobachtungszeit verstarben von 1548 Patienten der Gesamtkohorte 734, 814 (52.6%) wurden zensiert. In dem reduzierten Beobachtungszeitraum von zehn Jahren starben von 346 Frauen 145, 201 (58.1%) wurden zensiert, von den männlichen Patienten starben von den

1202 Männern 589, 613 (51.0%) wurden zensiert. Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der 10-Jahresüberlebenszeit ( $p=0.068$ ).

## 4.2. Subgruppe T 1-2, N +, HPV -/+

### 4.2.1. Verteilung des HPV-Status in T1-2, N+ im geschlechtsspezifischen Vergleich

Im Rahmen der Vorarbeiten zur der Promotionsarbeit fielen in der Subgruppe T1-2, N+, HPV+/- signifikante Unterschiede in Bezug auf die geschlechtsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit in diesem Tumorstadium auf. Daher wurde die Subgruppe T1-2, N+, HPV+/- statistisch ausgewertet, um zu untersuchen, wodurch die signifikanten Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeit, beeinflusst sein könnten. Die Subgruppe beinhaltet Patienten, die einen kleinen Tumor (T1-2) aufwiesen und bei denen eine lymphogene Metastasierung (N1-3) vorlag. Zudem wurde untersucht, wie sich der HPV-Status auf das Überleben auswirkt.

In der geschlechtsspezifischen Verteilung der Patienten in T1-2, N+ ( $n=421$ ) ergab sich bei der Auswertung des HPV-Status kein signifikanter Unterschied ( $p=0.924$ ). Es wurde von 101 weiblichen Patienten und 320 männlichen Patienten die Verteilung des HPV-Status ausgewertet, (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status in T1-2, N+.

	HPV-negativ	HPV-assoziiert	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=101)	52 (51.5%)	49 (48.5%)	<b>0.924</b>
<b>Männer</b> (n=320)	163 (50.9%)	157 (49.1%)	
<b>Gesamt</b> (n=421)	507 (74.0%)	178 (26.0%)	

T(fehrend)= 104 (19.8%) von 525 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.009, p = 0.924$ .

### 4.2.2. Verteilung des N-Status bei T1-2 im geschlechtsspezifischen Vergleich

Um die Schwere der lymphogenen Metastasierung der Subgruppe und den damit verbundenen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu untersuchen, wurde die Verteilung des N-Status in der Subgruppe T1-2 untersucht. Es wurden Auswertungen des N-Status unabhängig und in Abhängigkeit des HPV-Status betrachtet. Zur Übersicht der Verteilung des N-Status in T1-2 wurde auch N0 dargestellt. In die Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine lymphogene Metastasierung (N+) vorlag.

Bei der Betrachtung der Verteilung des N-Status in der Subgruppe T1-2 bei N+, unabhängig des HPV-Status der Patienten, zeigte sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied ( $p=0.379$ ) zwischen Männern ( $n=582$ ) und Frauen ( $n=187$ ), (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status in T1-2,N+.

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=190)	68 (35.8%)	39 (20.5%)	72 (37.9%)	11 (5.8%)	<b>0.379</b>
<b>Männer</b> (n=588)	185 (31.5%)	110 (18.7%)	265 (45.1%)	28 (4.8%)	
<b>Gesamt</b> (n=778)	253 (32.5%)	149 (19.2%)	337 (43.3%)	39 (5.0%)	

T(fehrend)= 28 (3.5%) von 806 (100%).  $\chi^2$  (3) = 3.083,  $p$  = 0.379.

In Bezug auf den HPV-Status ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verteilung des N-Status bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC ( $p=0.327$ ), (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status in T1-2,N+,HPV-.

	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=95)	43 (45.3%)	17 (17.9%)	28 (29.5%)	7 (7.4%)	<b>0.327</b>
<b>Männer</b> (n=285)	122 (42.8%)	45 (15.8%)	107 (37.5%)	11 (3.9%)	
<b>Gesamt</b> (n=380)	165 (43.4%)	62 (16.3%)	135 (35.5%)	18 (4.7%)	

T(fehrend)= 10 (2.6%) von 390 (100%).  $\chi^2$  (3) = 3.451,  $p$  = 0.327.

Bei den Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC im Stadium T1-2 ergab sich im geschlechtsspezifischen Vergleich ein signifikanter Unterschied ( $p=0.025$ ). Die männlichen HPV-assoziierten Patienten in T1-2 zeigten eine signifikant schwerere lymphogene Metastasierung (siehe Tabelle 41).

#### 4.2.3. Geschlechtsspezifischer Vergleich des ECOG-Status in T1-2, N+, HPV+/-

Zum Vergleich des Gesundheitszustands der Patienten wurde der ECOG-Status im geschlechtsspezifischen Vergleich betrachtet. Bei der Betrachtung des ECOG-Status der Patienten der Subgruppe T1-2, N+ zeigte sich unabhängig vom HPV-Status ( $n=250$ ) kein signifikanter Unterschied ( $p=0.862$ ) zwischen Männern ( $n=185$ ) und Frauen ( $n=65$ ), (siehe Tabelle 42). Die meisten Männer (57.3%) und Frauen (58.8%) wiesen das ECOG Stadium I auf.

Tabelle 42: Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status in T1-2,N+.

	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=65)	17 (26.2%)	35 (58.8%)	10 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>0.862</b>
<b>Männer</b> (n=185)	50 (27.0%)	106(57.3%)	27 (14.6%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=250)	67 (26.8%)	144 (57.6%)	37 (14.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	

T(fehrend)= 289 (53.6%) von 539 (100%).  $\chi^2$  (3) = 0.748,  $p$  = 0.862.

Auch bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Subgruppe T1-2, N+ (n=129, 28 Frauen, 101 Männer) zeigten sich in der ECOG-Stadien-Klassifikation keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p=0.903$ ). Bei den Patienten mit HPV-negativen OPSCC waren jeweils die meisten Männer (60.4%) und Frauen (60.7%) im ECOG Stadium I, (siehe Tabelle 43).

Tabelle 43: Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status in T1-2,N+, HPV-.

	<b>0</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=28)	5 (17.9%)	17 (60.7%)	6 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>0.903</b>
<b>Männer</b> (n=101)	17 (16.8%)	61 (60.4%)	21 (20.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=129)	22 (17.1%)	78 (60.5%)	27 (20.9%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	

T(fehrend)= 87 (40.3%) von 216 (100%).  $\chi^2$  (3) = 0.573,  $p$  = 0.903.

Bei den Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC (n=112, 36 Frauen, 76 Männer) ergaben sich in der geschlechtsspezifischen Einteilung in die ECOG-Stadien keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.753$ ). Bei den HPV-assoziierten Patienten waren die meisten Männer (52.6%) und Frauen (55.6%) im ECOG Stadium I (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status in T1-2,N+, HPV+.

	0	I	II	III	IV	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=36)	12 (33.3%)	20 (55.6%)	4 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<b>0.753</b>
<b>Männer</b> (n=76)	30 (39.5%)	40 (52.6%)	6 (7.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=112)	42 (37.5%)	60 (53.6%)	10 (8.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

T( fehlend)= 105 (48.4%) von 217 (100%).  $\chi^2 (2) = 0.568, p = 0.753.$

Tabelle 41: Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status in T1-2,N+,HPV+.

	N0	N1	N2	N3	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>Frauen</b> (n=64)	15 (23.4%)	18 (28.1%)	29 (45.3%)	2 (3.1%)	<b>0.025</b>
<b>Männer</b> (n=173)	16 (9.2%)	45 (26.0%)	105 (60.7%)	7 (4.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=237)	31 (13.1%)	63 (26.6%)	134 (56.5%)	9 (3.8%)	

T( fehlend)= 11 (4.4%) von 248 (100%).  $\chi^2 (3) = 9.328, p = 0.025.$

#### 4.2.4. Risikofaktoren und geschlechtsspezifisches Konsumverhalten

Die Verteilung des Konsumverhaltens der Subgruppe wurde geschlechtsspezifisch in Bezug auf die Risikofaktoren Rauchen und Alkohol ausgewertet. Das Konsumverhalten wurde HPV-unabhängig, bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC und bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC untersucht.

Im Konsumverhalten von Nikotin ergaben sich in der Subgruppe T1-2,N+ unabhängig vom HPV-Status ( $p=0.576$ ), bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC ( $p=0.146$ ) und bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC ( $p=0.350$ ) keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Risikofaktorzuordnung.

Bei dem Konsumverhalten von Alkohol ergaben sich in der Subgruppe T1-2,N+ unabhängig vom HPV-Status ( $p=0.144$ ) und bei Patienten mit HPV-negativen ( $p=0.826$ ) OPSCC keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Bei den Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC tranken signifikant mehr Männer als Frauen Alkohol ( $p=0.021$ ). Das Konsumverhalten von Alkohol war hier signifikant ungleich verteilt.

Es machten 405 Patienten der Subgruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status, Angaben zu ihrem Nikotinkonsum, davon waren 91 Frauen und 314 Männer. In Bezug auf den Risikofaktor Nikotin und das Konsumverhalten der Subgruppe T1-2, N+ wurde bei 29 (31.9%)

Frauen der Konsum von Nikotin verneint, von 62 (68.1%) bejaht. Bei den Männern verneinten 110 (35%) den Konsum von Nikotin und 204 (65%) bejahten diesen, (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen in T1-2,N+.

	<b>Nichtraucher</b>	<b>Raucher</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=91)	29 (31.9%)	62 (68.1%)	<b>0.576</b>
<b>Männer</b> (n=314)	110 (35.0%)	204 (65.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=405)	139 (34.3%)	266 (65.7%)	

T( fehlend)= 134 (24.9%) von 539 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.313, p = 0.576$ .

Es machten 434 Patienten der Subgruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status, Angaben zu ihrem Alkoholkonsum, davon waren 106 Frauen und 328 Männer. In Bezug auf den Risikofaktor Alkohol und das Konsumverhalten der Subgruppe T1-2, N+ wurde bei 73 (68.9%) Frauen der exzessive Konsum von Alkohol verneint, von 33 (31.1%) bejaht. Bei den Männern verneinten 200 (61%) den exzessiven Konsum von Alkohol und 128 (39%) bejahten diesen, (siehe Tabelle 46).

Tabelle 46: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol in T1-2,N+.

	<b>Alkohol-</b>	<b>Alkohol+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=106)	73 (68.9%)	33 (31.3%)	<b>0.144</b>
<b>Männer</b> (n=328)	200 (61.0%)	128 (39.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=434)	273 (62.9%)	161 (37.1%)	

T( fehlend)= 105 (19.5%) von 539 (100%).  $\chi^2 (1) = 2.138, p=0.144$ .

Es machten 172 Patienten der Subgruppe T1-2, N+, HPV-, Angaben zu ihrem Nikotinkonsum, davon waren 36 Frauen und 136 Männer. In Bezug auf den Risikofaktor Nikotin und dem Konsumverhalten der Subgruppe T1-2, N+, HPV- wurde bei 3 (8.3%) Frauen der Konsum von Nikotin verneint, von 33 (91.7%) bejaht. Bei den Männern verneinten 25 (18.4%) den Konsum von Nikotin und 111 (81.6%) bejahten diesen, (siehe Tabelle 47).

Tabelle 47: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen in T1-2,N+, HPV-.

	<b>Nichtraucher</b>	<b>Raucher</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=36)	3 (8.3%)	33 (91.7%)	<b>0.146</b>
<b>Männer</b> (n=126)	25 (18.4%)	111 (81.6%)	
<b>Gesamt</b> (n=172)	28 (16.3%)	144 (83.7%)	

T( fehlend)= 44 (20.4%) von 216 (100%).  $\chi^2 (1) = 2.109, p = 0.146$ .

Es machten 179 Patienten der Subgruppe T1-2, N+, HPV-, Angaben zu ihrem Alkoholkonsum, davon waren 45 Frauen und 134 Männer. In Bezug auf den Risikofaktor Alkohol und dem Konsumverhalten der Subgruppe T1-2, N+, HPV- wurde bei 21 (46.7%) Frauen der exzessive Konsum von Alkohol verneint, von 24 (53.3%) bejaht. Bei den Männern verneinten 60 (44.8%) den exzessiven Konsum von Alkohol und 74 (55.2%) bejahten diesen, (siehe Tabelle 48).

Tabelle 48: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol in T1-2,N+, HPV-.

	<b>Alkohol-</b>	<b>Alkohol+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=45)	21 (46.7%)	24 (53.3%)	<b>0.826</b>
<b>Männer</b> (n=134)	60 (44.8%)	74 (55.2%)	
<b>Gesamt</b> (n=179)	81 (45.3%)	98 (54.7%)	

T(fehrend)= 37 (17.1%) von 216 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.049, p = 0.826$ .

Insgesamt machten 167 Patienten der Subgruppe T1-2, N+, HPV+, Angaben zu ihrem Nikotinkonsum, davon waren 41 Frauen und 126 Männer. In Bezug auf den Risikofaktor Nikotin und dem Konsumverhalten der Subgruppe T1-2, N+, HPV+ wurde bei 20 (48.8%) Frauen der Konsum von Nikotin verneint, von 21 (51.2%) bejaht. Bei den Männern verneinten 72 (57.1%) den Konsum von Nikotin und 54 (42.9%) bejahten diesen, (siehe Tabelle 49).

Tabelle 49: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Nikotin in T1-2,N+, HPV+.

	<b>Nichtraucher</b>	<b>Raucher</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=41)	20 (48.8%)	21 (51.2%)	<b>0.350</b>
<b>Männer</b> (n=126)	72 (57.1%)	54 (42.9%)	
<b>Gesamt</b> (n=167)	92 (55.1%)	75 (44.9%)	

T(fehrend)= 50 (23.0%) von 217 (100%).  $\chi^2 (1) = 0.874, p = 0.350$ .

Insgesamt machten 178 Patienten der Subgruppe T1-2, N+, HPV+, Angaben zu ihrem Alkoholkonsum, davon waren 45 Frauen und 133 Männer. In Bezug auf den Risikofaktor Alkohol und das Konsumverhalten der Subgruppe T1-2, N+, HPV+ wurde bei 44 (97.8%) Frauen der exzessive Konsum von Alkohol verneint, von einer Frau (2.2%) bejaht. Bei den Männern verneinten 113 (85%) den exzessiven Konsum von Alkohol und 20 (15%) bejahten diesen (siehe Tabelle 50).

Tabelle 50: Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol in T1-2,N+, HPV+.

	<b>Alkohol-</b>	<b>Alkohol+</b>	<b>p (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Frauen</b> (n=45)	44 (97.8%)	1 (2.2%)	<b>0.021</b>
<b>Männer</b> (n=133)	113 (85.0%)	20 (15.0%)	
<b>Gesamt</b> (n=178)	157 (88.2%)	21 (11.8%)	

T(fehrend)= 39 (18.0%) von 217 (100%).  $\chi^2 (1) = 5.307, p = 0.021$ .

#### 4.2.5. Geschlechtsspezifisches Überleben in T1-2, N+, HPV +/-

Im Anschluss an die Risikoordnung wurde das geschlechtsspezifische 10-Jahresüberleben in der Subgruppe T1-2, N+ unabhängig vom HPV-Status, bei HPV-Negativität und bei HPV-Assoziation untersucht.

Im 10-Jahresüberleben der Subgruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status, zeigten Frauen ein signifikant besseres Überleben als Männer ( $p=0.008$ ). Auch im 10-Jahresüberleben der Subgruppe T1-2, N+, bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC wiesen die Frauen ein signifikant besseres Überleben auf ( $p=0.013$ ). Bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im 10-Jahresüberleben ( $p=0.423$ ).

##### Auswertung Subgruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status:

Die Frauen der Subgruppe T1-2, N+ zeigten ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben ( $p=0.008$ ). In der Subgruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status wurden 517 Patienten ausgewertet, davon waren 121 Frauen und 396 Männer. In der Beobachtungszeit von 10 Jahren traten 183 Ereignisse auf, 30 Frauen und 153 Männer verstarben. Es wurden 334 Patienten (64.4%) zensiert (91 Frauen und 243 Männer). Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei Männern bei 60.0 Jahren und bei Frauen bei 59,2 Jahren, (siehe Abb. 1).

In der 5-Jahresüberlebenszeit zeigte sich ein Trend zum signifikant besseren Überleben der Frauen ( $p=0.067$ ) in der Subgruppe T1-2,N+. 140 Ereignisse, 25 bei den weiblichen Patienten, 115 bei den männlichen Patienten.

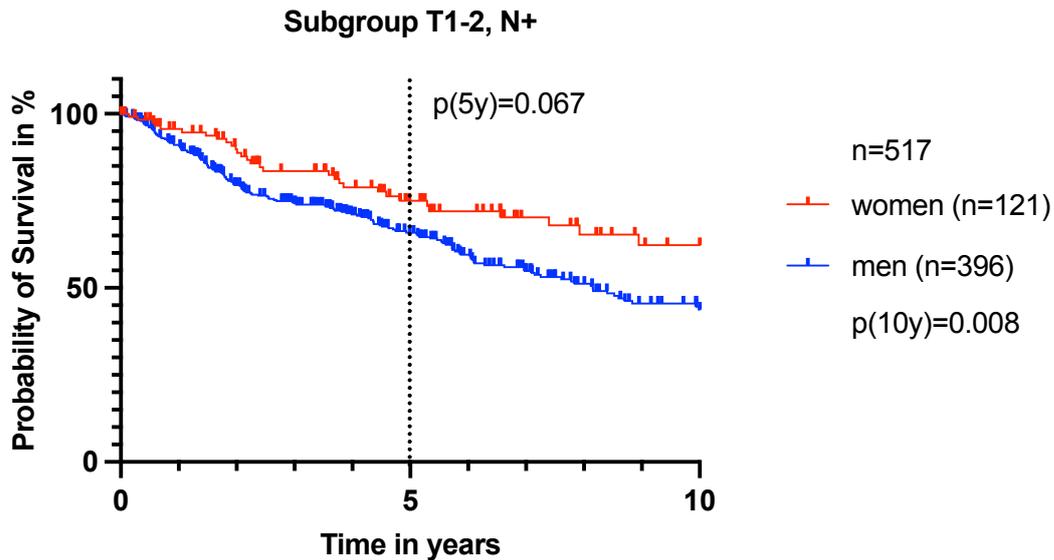


Abb. 1: Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T 1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status; 10-Jahresüberlebenszeit, n(Gesamt)=517, n(Frauen)=121, n(Männer)= 396,  $\chi^2 (1)=6.955$ ,  $p=0.008$ .

10-Jahres-Überleben in der Subgruppe T1-2, N+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 6.9 Jahre (Standardfehler=0.180)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 6.6 – 7.3 Jahre  
 Mediane Überlebenszeit: 8.8 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer in T1-2,N+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 6.7 Jahre (Standardfehler=0.207)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 6.2 – 7.1 Jahre  
 Mediane Überlebenszeit: 8.2 Jahre (Standardfehler 0.895)  
 95%-Konfidenzintervall Median: 6.4 – 9.9 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen in T1-2,N+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit 7.8 Jahre (Standardfehler=0.346)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert 7.1 – 8.4 Jahre

**Auswertung Subgruppe T1-2, N+, HPV-negativ:**

Die Frauen der Subgruppe T1-2, N+, HPV- zeigten ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben im Vergleich zu Männern ( $p=0.013$ ). Auch in der 5-Jahresüberlebenszeit zeigten die Frauen ein besseres OS ( $p=0.048$ ). In der Subgruppe T1-2,N+, HPV-negativ wurden 211 Patienten ausgewertet, davon waren 51 Frauen und 160 Männer. In der Beobachtungszeit von 10 Jahren traten 115 Ereignisse auf, 21 Frauen und 94 Männer

verstarben. Es wurden 96 (45.5%) Patienten zensiert, 30 (58.8%) Frauen und 66 (41.3%) Männer, (siehe Abb. 2).

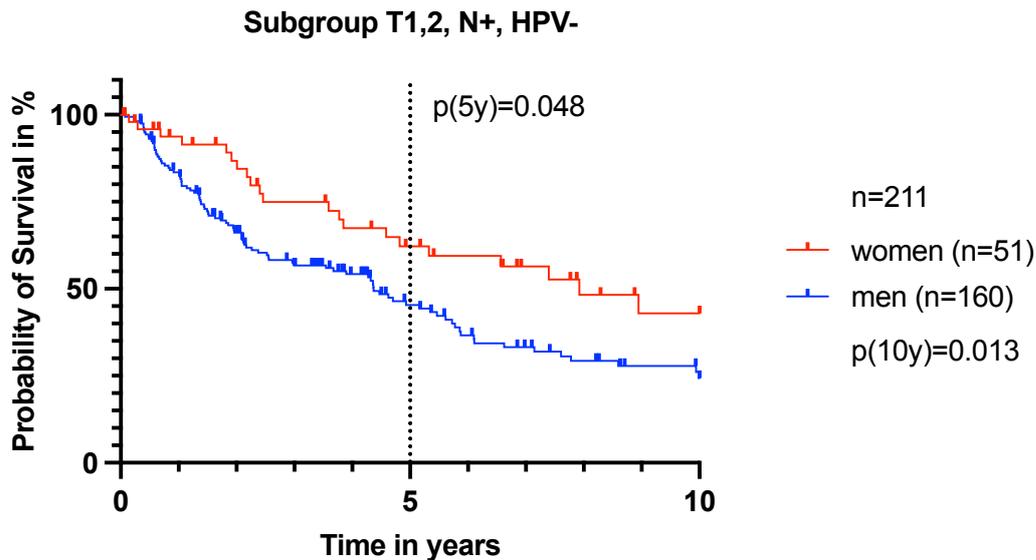


Abb. 2: Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T 1-2, N+, HPV-, 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=211, n(Frauen)=51, n(Männer)=160,  $\chi^2(1)=6.205$ ,  $p=0.013$ .

10-Jahres-Überleben in der Subgruppe T1-2, N+, HPV-:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 5.4 Jahre (Standardfehler=0.284)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.8 – 5.9 Jahre  
 Mediane Überlebenszeit: 5.0 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer in T1-2,N+, HPV-:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit 5.0 Jahre (Standardfehler=0.322)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert 4.3 – 5.6 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen in T1-2,N+, HPV-:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit 6.7 Jahre (Standardfehler=0.533)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert 5.6 – 7.6 Jahre

**Auswertung Subgruppe T1-2, N+, HPV-assoziiert:**

In der Auswertung der 10-Jahresüberlebenszeit der Subgruppe T1-2, N+, HPV+ ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p=0.423$ ). Im geschlechtsspezifischen 5-Jahresüberleben ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.726$ ). In der Subgruppe T1-2,N+, HPV+ wurden 203 Patienten ausgewertet, 49 Frauen und 154 Männer. 35 Ereignisse traten auf, 6 Frauen und 29 Männer verstarben.

168 Zensierungen (82.8%), davon 43 Frauen (87.8%) und 125 Männer (81.2%), (siehe Abb. 3).

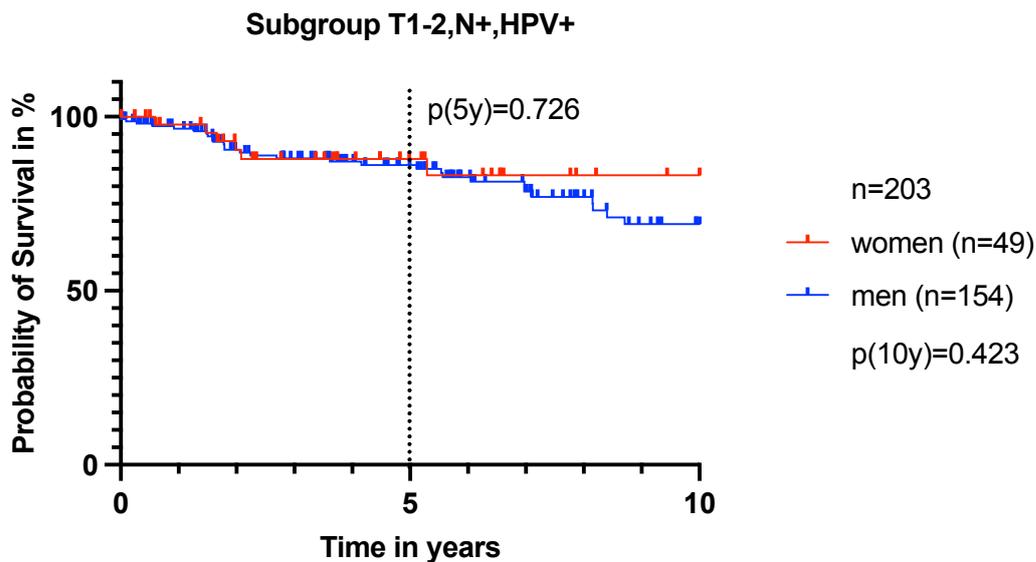


Abb. 3: Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T 1-2, N+, HPV+, 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=203, n(Frauen)=49, n(Männer)=154,  $\chi^2(1)=0.641$ ,  $p = 0.423$ .

10-Jahres-Überleben in der Subgruppe T1-2, N+, HPV+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 8.5 Jahre (Standardfehler=0.235)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 8.0 – 9.0 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer in T1-2,N+, HPV+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 8.4 Jahre (Standardfehler=0.270)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 7.9 – 9.0 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen in T1-2,N+, HPV+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 8.8 Jahre (Standardfehler=0.468)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 7.8 – 9.7 Jahre

**4.2.6. Raucher in T1-2, N+**

Die Raucher der Subgruppe T1-2, N+ wurden im Anschluss untersucht. Dabei wurde auch der HPV-Status in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit betrachtet.

Im 10-Jahresüberleben der Raucher in der Subgruppe T1-2, N+ wiesen die Frauen ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Männern auf ( $p=0.014$ ). Auch bei der Untersuchung der Raucher mit HPV-negativen OPSCC zeigten die Frauen ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben im Vergleich zu Männern ( $p=0.004$ ). Bei der Untersuchung der

Raucher mit HPV-assoziierten OPSCC der Subgruppe T1-2,N+ ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p=0.679$ ), (hier nicht gezeigt).

#### **Auswertung Raucher in Subgruppe T1-2, N+:**

Im 10-Jahresüberleben der Raucher in T1-2,N+ zeigten die Frauen ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Männern ( $p=0.014$ ). Auch im 5-Jahresüberleben zeigten die Frauen ein signifikant besseres Überleben ( $p=0.038$ ). Es wurden 258 Raucher der Subgruppe untersucht, davon waren 60 Frauen und 198 Männer. Es traten in der Beobachtungszeit von 10 Jahren 110 Ereignisse auf, 17 Frauen und 93 Männer starben. 148 Zensurierungen (57.4%), davon 43 Frauen (71.7%) und 105 Männer (53.0%). In der Beobachtungszeit von 5 Jahren traten 79 Ereignisse auf, 12 Frauen und 79 Männer starben, (siehe Abb. 4).

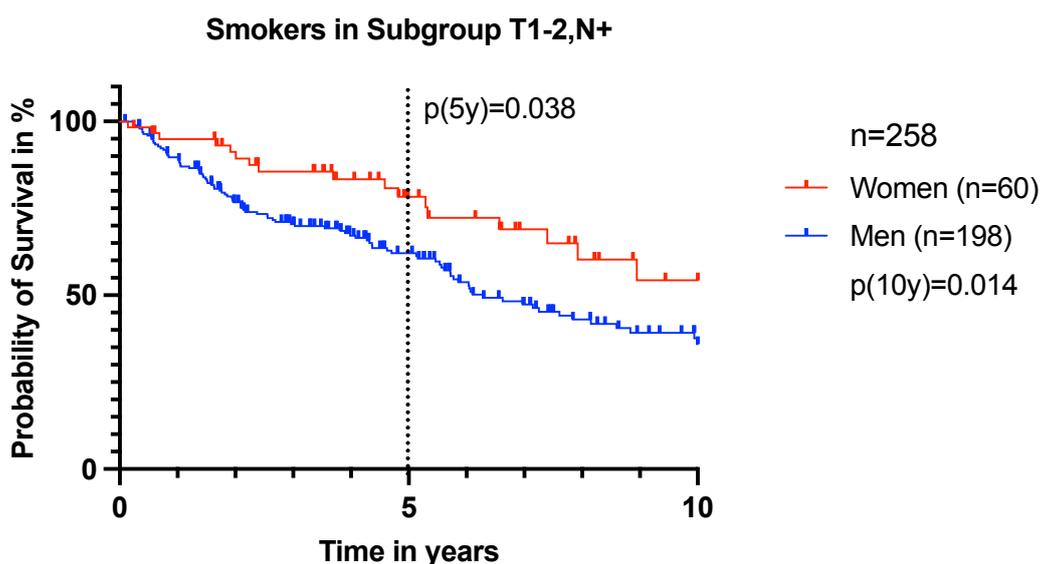


Abb. 4. Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status, Risikofaktor Nikotin positiv, 10-Jahresüberlebenszeit;  $n(\text{Gesamt})=258$ ,  $n(\text{Frauen})=60$ ,  $n(\text{Männer})=198$ ,  $\chi^2(1)=6.052$ ,  $p=0.014$ .

#### 10-Jahres-Überleben in der Subgruppe T1-2, N+, Nikotin+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 4.0 Jahre (Standardfehler=0.104)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.8 – 4.2 Jahre

#### 10-Jahres-Überleben der Männer in T1-2,N+, Nikotin+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 3.9 Jahre (Standardfehler=0.123)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.6 – 4.1 Jahre

#### 10-Jahres-Überleben der Frauen in T1-2,N+, Nikotin+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 4.5 Jahre (Standardfehler=0.177)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.1 – 4.8 Jahre

### Auswertung Raucher in Subgruppe T1-2, N+, HPV-negativ:

Auch bei den Rauchern mit HPV-negativen OPSCC der Subgruppe T1-2, N+ wiesen Frauen ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben als Männer auf ( $p=0.004$ ). Ebenso in der 5-Jahresüberlebenszeit zeigten die Frauen ein signifikant besseres Überleben ( $p=0.011$ ).

Es wurden 140 Patienten ausgewertet, davon waren 33 Frauen und 107 Männer. Es traten in 10 Jahren 78 Ereignisse auf, 13 Frauen und 65 Männer verstarben. 62 Zensierungen (44.3%), davon 20 Frauen (60.6%) und 42 Männer (39.3%). In der Beobachtungszeit von 5 Jahren traten 61 Ereignisse auf, 9 Frauen und 52 Männer verstarben, (siehe Abb. 5).

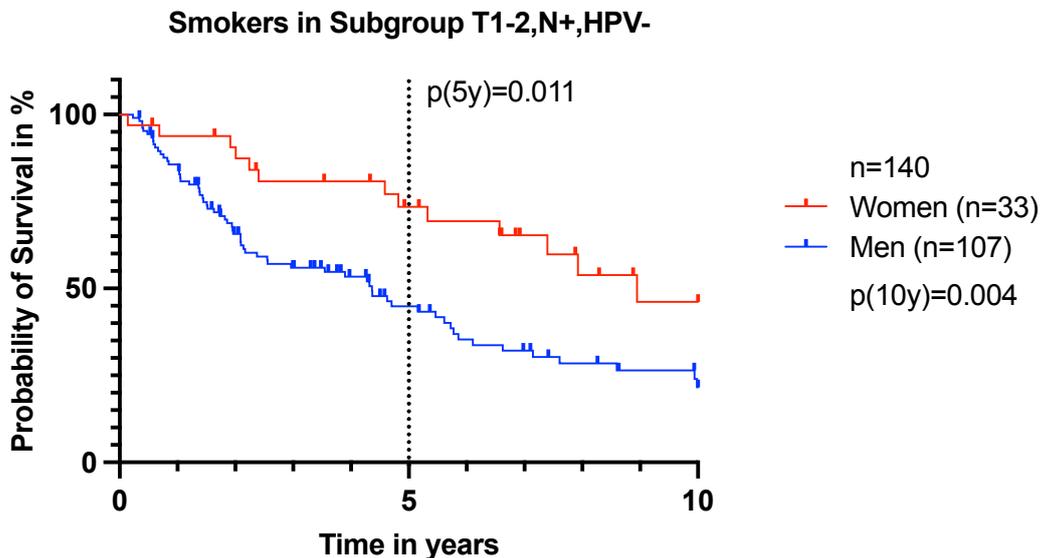


Abb. 5. Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T1-2, N+, HPV-, Risikofaktor Nikotin positiv, 10-Jahresüberlebenszeit;  $n(\text{Gesamt})=140$ ,  $n(\text{Frauen})=33$ ,  $n(\text{Männer})=107$ ,  $\chi^2(1)=8.353$ ,  $p=0.004$ .

### 10-Jahres-Überleben in der Subgruppe T1-2, N+, HPV-, Nikotin+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 5.1 Jahre (Standardfehler=0.340)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.8 – 6.2 Jahre

### 10-Jahres-Überleben der Männer in T1-2,N+, HPV-, Nikotin+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 5.0 Jahre (Standardfehler=0.386)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.1 – 5.7 Jahre

### 10-Jahres-Überleben der Frauen in T1-2,N+, HPV-, Nikotin+:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 7.3 Jahre (Standardfehler=0.608)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 6.1 – 8.5 Jahre

### **4.3 Geschlechtsspezifische Auswertungen der Gesamtkohorte**

#### **4.3.1. Geschlechtsspezifische Verteilung des HPV-Status in der Gesamtkohorte**

Während der Vorarbeiten zur Promotion, fielen bei der Auswertung der Gesamtkohorte geschlechtsspezifische Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Zudem wurde bei der Auswertung der Gesamtkohorte untersucht, durch welche Variablen die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Überleben, beeinflusst worden sein könnten.

Eine Variable, die Unterschiede im Überleben beeinflusst haben könnte, ist der HPV-Status, da Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC ein besseres Überleben aufweisen.

Bei der prozentualen Verteilung des HPV-Status im geschlechtsspezifischen Vergleich ergaben sich keine Unterschiede in der Gesamtkohorte ( $p=0.325$ , siehe Tabelle 22: Geschlechtsspezifische Verteilung des HPV-Status der Gesamtkohorte).

#### **4.3.2. Geschlechtsspezifische Prognoseunterschiede in AJCC8**

Die geschlechtsspezifische Prognose der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV wurde untersucht. Dabei wurde auch untersucht, ob der HPV-Status einen Einfluss auf die Prognosesicherheit von AJCC8 I-IV im geschlechtsspezifischen Vergleich aufwies.

In der 10-Jahresüberlebenszeit der Gesamtkohorte ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prognose von AJCC8 I-IV (siehe Tabelle 51). Auch bei Patienten, die ein HPV-assoziiertes oder ein HPV-negatives OPSCC aufwiesen, zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prognose von AJCC8 I-IV, (siehe Tabellen 52 und 53).

#### **Auswertung Prognose Gesamtkohorte:**

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Prognose der Gesamtkohorte ( $n=1127$ ) in AJCC8 I-IV in der 10-Jahresüberlebenszeit. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten betrug 5.5 Jahre.

Im Stadium I waren 223 Patienten (67 Frauen, 156 Männer), durchschnittliche Überlebenszeit=8.0 Jahre (Frauen=8.0 Jahre, Männer=8.1 Jahre),  $p(\text{AJCC I})=0.866$ .

Im Stadium II waren 221 Patienten (44 Frauen, 177 Männer), durchschnittliche Überlebenszeit=7.1 Jahre (Frauen=6.7 Jahre, Männer=7.2 Jahre),  $p(\text{AJCC II})=0.350$ .

Im Stadium III waren 191 Patienten (48 Frauen, 143 Männer), durchschnittliche Überlebenszeit=5.6 Jahre (Frauen=6.3 Jahre, Männer=5.4 Jahre),  $p(\text{AJCC III})=0.248$ .

Im Stadium IV 492 Patienten (96 Frauen, 396 Männer), durchschnittliche Überlebenszeit=3.6 Jahre (Frauen=4.0 Jahre, Männer=3.5 Jahre),  $p(\text{AJCC IV})=0.483$ .

Tabelle 51: Geschlechtsspezifische Prognose der 10-Jahresüberlebenszeit in Bezug auf die AJCC8 Stadien I-IV.

AJCC 8	Geschlecht	weiblich		männlich	
		Chi-Quadr.	Sig.	Chi-Quadr.	Sig.
I	weiblich			.028	.866
	männlich	.028	.866		
II	weiblich			0.873	.350
	männlich	0.873	.350		
III	weiblich			1.335	.248
	männlich	1.335	.248		
IV	weiblich			.492	.483
	männlich	.492	.483		

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium I:

Frauen (n=67): 8.0 Jahre

Männer (n=156): 8.1 Jahre

Gesamt (n=223): 8.0 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium II:

Frauen (n=44): 6.7 Jahre

Männer (n=177): 7.2 Jahre

Gesamt (n=221): 7.1 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium III:

Frauen (n=48): 5.6 Jahre

Männer (n=143): 6.3 Jahre

Gesamt (n=191): 5.4 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium IV:

Frauen (n=96): 3.6 Jahre

Männer (n=396): 4.0 Jahre

Gesamt (n=492): 3.5 Jahre

#### **Auswertung Prognose bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC:**

Die geschlechtsspezifische Prognose von der 10-Jahresüberlebenszeit der Patienten mit HPV-negativen OPSCC (n=775) in AJCC8 I-IV zeigte keine signifikanten Unterschiede, (siehe Tabelle 52).

Im Stadium I waren 94 Patienten (27 Frauen, 67 Männer), im Stadium II waren 91 Patienten (19 Frauen, 72 Männer), im Stadium III waren 139 Patienten (37 Frauen, 102 Männer), im Stadium IV waren 451 Patienten (89 Frauen, 362 Männer), (siehe Tabelle 52).

Tabelle 52: Geschlechtsspezifische Prognose der 10-Jahresüberlebenszeit in Bezug auf die AJCC8 Stadien I-IV, bei HPV-negativen Patienten.

AJCC 8	Geschlecht	weiblich		männlich	
		Chi-Quadr.	Sig.	Chi-Quadr.	Sig.
I	weiblich			.088	.767
	männlich	.088	.767		
II	weiblich			.014	.907
	männlich	.014	.907		
III	weiblich			2.611	.106
	männlich	2.611	.106		
IV	weiblich			.791	.374
	männlich	.791	.374		

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium I (HPV-):

Frauen (n=27): 6.8 Jahre

Männer (n=67): 7.2 Jahre

Gesamt (n=94): 7.1 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium II (HPV-):

Frauen (n=19): 6.3 Jahre

Männer (n=72): 6.2 Jahre

Gesamt (n=91): 6.2 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium III (HPV-):

Frauen (n=37): 6.2 Jahre

Männer (n=102): 4.9 Jahre

Gesamt (n=139): 5.2 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium IV (HPV-):

Frauen (n=89): 4.0 Jahre

Männer (n=362): 3.4 Jahre

Gesamt (n=451): 3.5 Jahre

### **Auswertung Prognose bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC:**

Die geschlechtsspezifische Prognose von der 10-Jahresüberlebenszeit der Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC (n=349) in AJCC8 I-IV zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Im Stadium I waren 128 Patienten (40 Frauen, 88 Männer), im Stadium II waren 128 Patienten (25 Frauen, 103 Männer), im Stadium III waren 52 Patienten (11 Frauen, 41 Männer), im Stadium IV waren 41 Patienten (7 Frauen, 34 Männer), (siehe Tabelle 53).

Tabelle 53: Geschlechtsspezifische Prognose der 10-Jahresüberlebenszeit in Bezug auf die AJCC8 Stadien I-IV, bei HPV-assoziierten Patienten.

AJCC8	Geschlecht	weiblich		männlich	
		Chi-Quadr.	Sig.	Chi-Quadr.	Sig.
I	weiblich			.001	.977
	männlich	.001	.977		
II	weiblich			1.131	.288
	männlich	1.131	.288		
III	weiblich			0.031	.860
	männlich	0.031	.860		
IV	weiblich			.403	.526
	männlich	.403	.526		

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium I (HPV+):

Frauen (n=40): 8.7 Jahre

Männer (n=88): 8.8 Jahre

Gesamt (n=128): 8.8 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium II (HPV+):

Frauen (n=25): 7.3 Jahre

Männer (n=103): 8.1 Jahre

Gesamt (n=128): 7.9 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium III (HPV+):

Frauen (n=11): 6.3 Jahre

Männer (n=41): 6.6 Jahre

Gesamt (n=52): 6.6 Jahre

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit in AJCC8 Stadium IV (HPV+):

Frauen (n=7): 3.5 Jahre

Männer (n=34): 4.3 Jahre

Gesamt (n=41): 4.2 Jahre

Zusammenfassend ist festgestellt worden, dass es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Prognosesicherheit in den einzelnen AJCC8-Stadien I-IV gab, zudem wurde die Prognosesicherheit der UICC8-Stadien auch nicht durch den HPV-Status im geschlechtsspezifischen Vergleich signifikant beeinflusst.

### 4.3.3. Geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung von AJCC8

Des Weiteren wurde die Stadiendiskriminierung von AJCC8 I-IV im geschlechtsspezifischen Vergleich ausgewertet. Zudem wurde untersucht, inwieweit der HPV-Status die Stadiendiskriminierung von AJCC8 beeinflusst. Eine HPV-Assoziation wurde bei der Einteilung in AJCC8 angenommen, wenn eine p16-Expression nachgewiesen worden ist. In einer weiteren Betrachtung wurde eine HPV-Assoziation angenommen, wenn eine p16-Expression vorlag oder HPV-DNA nachgewiesen worden ist.

#### **Auswertung der Stadiendiskriminierung von AJCC8 in der Gesamtkohorte:**

Zuerst wurde die geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung von AJCC8 unter der Voraussetzung ausgewertet, dass eine HPV-Assoziation angenommen wurde, wenn eine p16 Expression vorlag. Es wurde 1128 Patienten ausgewertet, davon waren 255 Frauen und 873 Männer.

Die Signifikanzwerte der Stratifizierung von AJCC8 der 5-Jahresüberlebenszeit ist in Tabelle 54 für Männer und Frauen angegeben. Es zeigte sich, dass Männer zwischen allen AJCC8 Stadien signifikante Unterschiede aufwiesen, (siehe Abb. 6 und Tabelle 54). Die Frauen hingegen zeigten Stratifizierungsungenauigkeiten ( $p(\text{St. II vs. St. III})=0.992$ ), (siehe Abb. 7 und Tabelle 54).

Tabelle 54: Signifikanz des 5-Jahreüberleben der Gesamtkohorte in AJCC8 St. I-IV.

Stratifizierung AJCC8 Männer:		Stratifizierung AJCC8 Frauen:	
AJCC8 St. I vs. II	p=0.017	AJCC8 St. I vs. II	p=0.023
AJCC8 St. II vs. III	p<.001	AJCC8 St. II vs. III	p=0.992
AJCC8 St. III vs. IV	p<.001	AJCC8 St. III vs. IV	p=0.001

Die Tabelle 55 zeigt die Ereignisse und die Zensierungen in den AJCC8-Stadien I-IV von Männern und Frauen, die in der 5-Jahresüberlebenszeit in der Gesamtkohorte auftraten.

Tabelle 55: Ereignisse und Zensierungen der 5-Jahresüberlebenszeit der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV.

<u>5-Jahresüberlebenszeit Männer:</u>				<u>5-Jahresüberlebenszeit Frauen:</u>			
AJCC8	(n)	E	Zensierungen	AJCC8	(n)	E	Zensierungen
I	157	22	135 (86.0%)	I	67	9	58 (86.6%)
II	177	42	135 (76.3%)	II	44	14	30 (68.2%)
III	143	64	79 (55.2%)	III	48	16	32 (66.7%)
IV	396	252	144 (36.4%)	IV	96	55	41 (42.7%)
Gesamt	873	380	493 (56.5%)	Gesamt	255	94	161 (63.1%)

*E: Ereignis in 5-Jahres OS*

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Männern war 3.4 Jahre (Standardfehler=0.067, 95%-Konfidenzintervall [3.2 bis 3.5 Jahre]). Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Frauen war 3.6 Jahre (Standardfehler=0.123, 95%-Konfidenzintervall [3.3 bis 3.8 Jahre]). Insgesamt wurden 1128 Patienten ausgewertet, es verstarben 380 in den ersten fünf Jahren, 493 (56.5%) der Patienten wurden zensiert. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Gesamtkohorte betrug 3.4 Jahre, bei einem Standardfehler von 0.059, 95%-Konfidenzintervall [3.3 bis 3.5 Jahre]), (siehe Abb. 6 und 7).

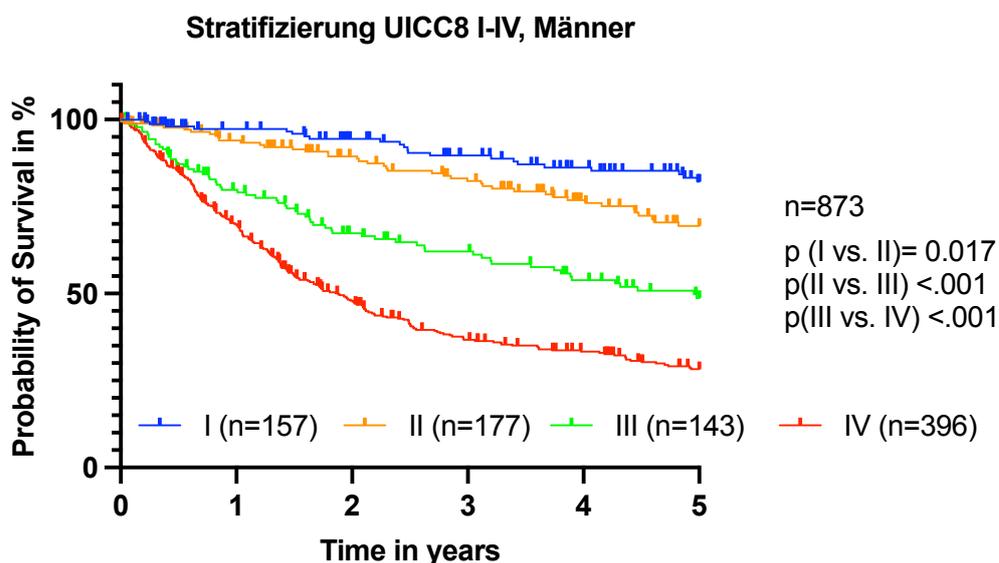


Abb. 6: Stratifizierung von AJCC8 bei Männern, unabhängig vom HPV-Status, 5-Jahresüberlebenszeit; n (Männer)=873, p (I vs. II)=0.017, p (II vs. III)<.001, p (III vs. IV)<.001.

5-Jahres-Überleben der Männer in AJCC8 Stadium I:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.6 Jahre (Standardfehler=0.092)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.4 – 4.8 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer in AJCC8 Stadium II:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.3 Jahre (Standardfehler=0.110)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.0 – 4.5 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer in AJCC8 Stadium III:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 3.4 Jahre (Standardfehler=0.165)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.0 – 3.7 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer in AJCC8 Stadium IV:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 2.5 Jahre (Standardfehler=0.099)

95%-Konfidenzintervall Mittelwert:

2.3 – 2.7 Jahre

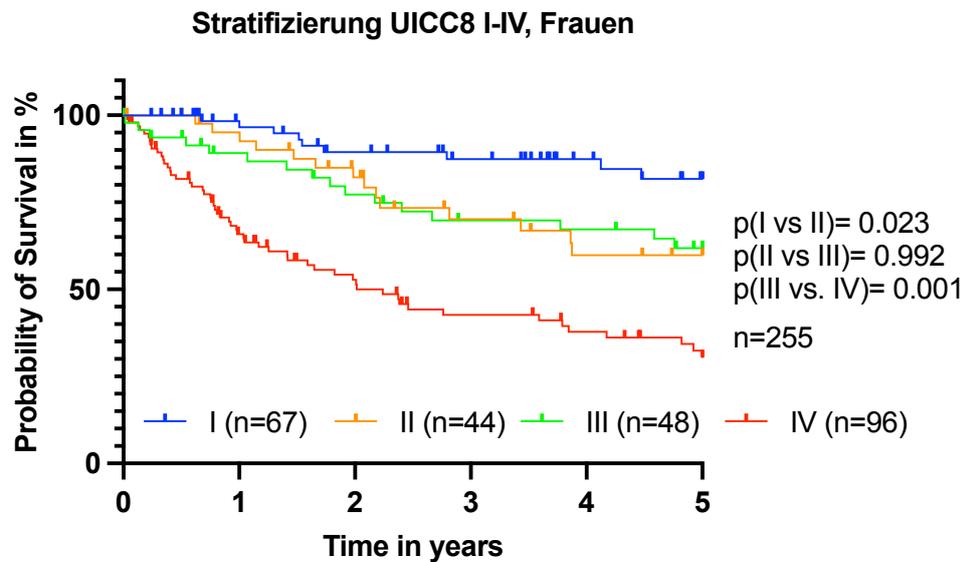


Abb. 7: Stratifizierung von AJCC8 bei Frauen, unabhängig vom HPV-Status, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Frauen)=255, p(I vs. II)=0.023, p(II vs. III)=0.992, p(III vs. IV)=0.001.

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen in AJCC8 Stadium I:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.5 Jahre (Standardfehler=0.156)

95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.2 – 4.8 Jahre

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen in AJCC8 Stadium II:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 3.9 Jahre (Standardfehler=0.251)

95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.4 – 4.4 Jahre

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen in AJCC8 Stadium III:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 3.8 Jahre (Standardfehler=0.262)

95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.3 – 4.4 Jahre

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen in AJCC8 Stadium IV:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 2.7 Jahre (Standardfehler=0.218)

95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.2 – 3.1 Jahre

Untersucht man die geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung in den AJCC8-Stadien I-IV (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression oder HPV-DNA vorliegend) in der 5-

Jahresüberlebenszeit in der Gesamtkohorte (n=1127), zeigte sich, dass Männer (n=872) zwischen allen Stadien signifikante Unterschiede aufwiesen (St. I vs. St. II p=0.044; St. II vs. St. III p <.001; St. III vs. St. IV p<.001), (hier nicht gezeigt). Die Frauen (n=255) wiesen erneut eine Stratifizierungsungenauigkeit zwischen Stadium II und III auf (St. I vs. St. II p=0.040; St. II vs. St. III p=0.786; St. III vs. St. IV p=0.002), (hier nicht gezeigt).

**Auswertung der Stadiendiskriminierung von AJCC8 bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC:**

Zuerst wurde die geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung von AJCC8 unter der Voraussetzung ausgewertet, dass eine HPV-Assoziation angenommen wurde, wenn eine p16 Expression vorlag. Es wurde 775 Patienten mit HPV-negativen OPSCC ausgewertet, davon waren 172 Frauen und 603 Männer.

Die Signifikanzwerte der Stratifizierung von AJCC8 der 5-Jahresüberlebenszeit ist in Tabelle 56 für Männer und Frauen angegeben. In der 5-Jahresüberlebenszeit zeigten Männer mit HPV-negativen OPSCC zwischen den Stadien II vs. III und III vs. IV signifikante Unterschiede, zwischen St. I vs. II zeigten sich Stratifizierungsungenauigkeiten, (siehe Abb. 8 und Tabelle 56). Die Frauen mit HPV-negativen OPSCC zeigten nur zwischen St. III vs. IV signifikante Unterschiede, (siehe Abb. 9 und Tabelle 56).

Tabelle 56: 5-Jahreüberleben der Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 St. I-IV.

Stratifizierung AJCC8 Männer:		Stratifizierung AJCC8 Frauen:	
AJCC8 St. I vs. II	p=0.437	AJCC8 St. I vs. II	p=0.317
AJCC8 St. II vs. III	p=0.008	AJCC8 St. II vs. III	p=0.905
AJCC8 St. III vs. IV	p=0.002	AJCC8 St. III vs. IV	p=0.005

Die Tabelle 57 zeigt die Ereignisse und die Zensierungen in den AJCC8-Stadien I-IV von Männern und Frauen, die in der 5-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC auftraten.

Tabelle 57: Ereignisse und Zensierungen der 5-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV.

5-Jahresüberlebenszeit Männer:				5-Jahresüberlebenszeit Frauen:			
AJCC8	(n)	E	Zensierungen	AJCC8	(n)	E	Zensierungen
I	67	18	49 (73.1%)	I	27	6	21 (77.8%)
II	72	24	48 (66.7%)	II	19	7	12 (63.2%)
III	102	49	53 (52.0%)	III	37	13	24 (64.9%)
IV	362	233	129 (35.6%)	IV	89	50	39 (43.8%)
Gesamt	603	324	279 (46.3%)	Gesamt	172	76	96 (55.8%)

*E: Ereignis in 5-Jahres OS*

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Männern mit HPV-negativen OPSCC betrug 3.0 Jahre (Standardfehler=0.082, 95%-Konfidenzintervall [2.8 bis 3.1 Jahre]). Die durchschnittliche Überlebenszeit bei Frauen mit HPV-negativen OPSCC betrug 3.3 Jahre (Standardfehler=0.155, 95%-Konfidenzintervall [3.0 bis 3.6 Jahre]). Insgesamt wurden 775 Patienten mit HPV-negativen OPSCC ausgewertet, es verstarben 400 in den ersten fünf Jahren, 375 (48.4%) der Patienten wurden zensiert. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten betrug 3.1 Jahre, bei einem Standardfehler von 0.073, 95%-Konfidenzintervall [2.9 bis 3.2 Jahre].

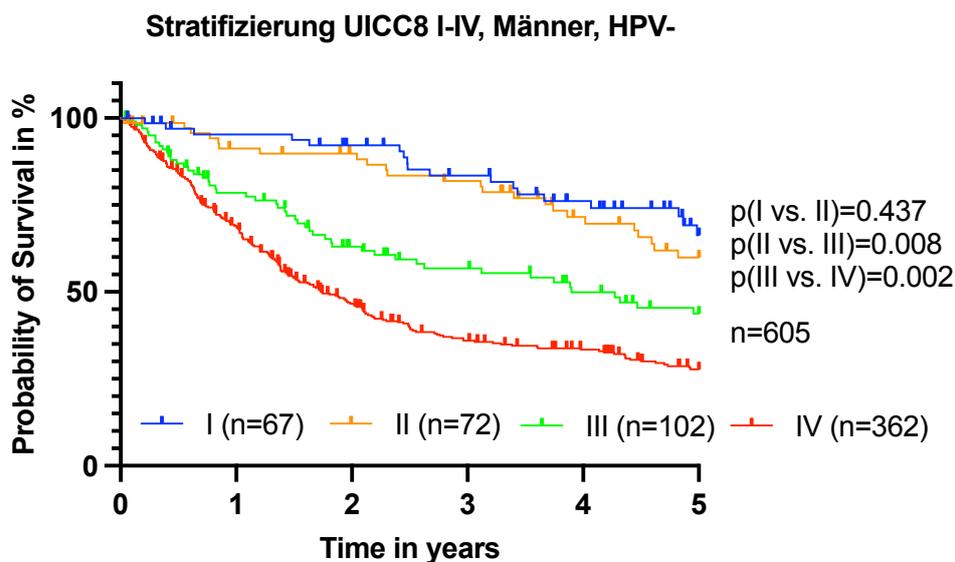


Abb. 8: Stratifizierung von AJCC8 bei Männern mit HPV-negativen OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Männer)= 605, p(I vs. II)=0.437, p(II vs. III)=0.008, p(III vs. IV)=0.002.

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV-) in AJCC8 Stadium I:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.3 Jahre (Standardfehler=0.164)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.0 – 4.6 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV-) in AJCC8 Stadium II:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.1 Jahre (Standardfehler=0.174)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.8 – 4.5 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV-) in AJCC8 Stadium III:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 3.2 Jahre (Standardfehler=0.199)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.8 – 3.6 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV-) in AJCC8 Stadium IV:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 2.5 Jahre (Standardfehler=0.104)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.2 – 2.7 Jahre

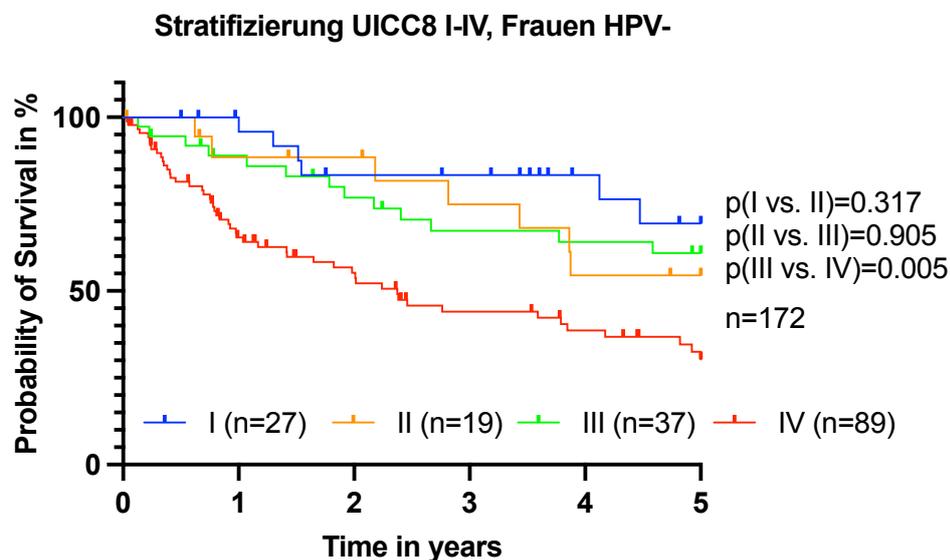


Abb. 9. Stratifizierung von UICC8 bei Frauen mit HPV-negativen OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Frauen)=172, p(I vs. II)=0.317, p(II vs. III)=0.905, p(III vs. IV)=0.005.

5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV-) in UICC8 Stadium I:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.3 Jahre (Standardfehler=0.278)  
95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.7 – 4.8 Jahre

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV-) in UICC8 Stadium II:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit:	3.9 Jahre (Standardfehler=0.362)
95%-Konfidenzintervall Mittelwert:	3.2 – 4.6 Jahre

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV-) in UICC8 Stadium III:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit:	3.8 Jahre (Standardfehler=0.295)
95%-Konfidenzintervall Mittelwert:	3.2 – 4.4 Jahre

#### 5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV-) in UICC8 Stadium IV:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit:	2.7 Jahre (Standardfehler=0.227)
95%-Konfidenzintervall Mittelwert:	2.3 – 3.2 Jahre

Untersucht man die geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung in den UICC8-Stadien I-IV (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression oder HPV-DNA vorliegend) in der 5-Jahresüberlebenszeit von Patienten mit HPV-negativen OPSCC (n=777), zeigte sich, dass die männlichen Patienten (n=605) eine Stratifizierungsungenauigkeit zwischen den Stadien I und II aufwiesen, die Stadiendiskriminierung zwischen den Stadien II-III und III-IV waren signifikant (St. I vs. St. II  $p=0.858$ ; St. II vs. St. III  $p=0.040$ ; St. III vs. St. IV  $p<.001$ ). Die Frauen (n=172) hingegen wiesen eine Stratifizierungsungenauigkeit zwischen den Stadien I-II und II-III Stratifizierungsungenauigkeiten auf, zwischen den Stadien III-IV lagen signifikante Unterschiede vor (St. I vs. St. II  $p= 0.303$ ; St. II vs. St. III  $p= 0.854$ ; St. III vs. St. IV  $p= 0.007$ ) (hier nicht gezeigt).

#### **Auswertung der Stadiendiskriminierung von AJCC8 bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC:**

Ausgewertet wurde die geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung von AJCC8 unter der Voraussetzung, dass eine HPV-Assoziation angenommen wurde, wenn eine p16 Expression vorlag. Es wurde 349 Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC ausgewertet, davon waren 83 Frauen und 266 Männer.

Die Signifikanzwerte der Stratifizierung von AJCC8 der 5-Jahresüberlebenszeit ist in Tabelle 58 für Männer und Frauen angegeben. In der 5-Jahresüberlebenszeit zeigten Männer mit HPV-assoziierten OPSCC zwischen allen UICC8 Stadien signifikante Unterschiede (siehe Abb. 10 und Tabelle 58). Die Frauen mit HPV-assoziierten OPSCC zeigten nur zwischen St. I vs. II signifikante Unterschiede, sonst traten Stratifizierungsungenauigkeiten auf, (siehe Abb. 11 und Tabelle 58).

Tabelle 58: 5-Jahreüberleben der Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC der Gesamtkohorte in UICC8 St. I-IV.

Stratifizierung UICC8 Männer:		Stratifizierung UICC8 Frauen:	
UICC8 St. I vs. II	p=0.005	UICC8 St. I vs. II	p=0.033
UICC8 St. II vs. III	p=0.030	UICC8 St. II vs. III	p=0.977
UICC8 St. III vs. IV	p=0.040	UICC8 St. III vs. IV	p=0.090

Die Tabelle 57 zeigt die Ereignisse und die Zensierungen in den AJCC8-Stadien I-IV von Männern und Frauen, die in der 5-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC auftraten.

Tabelle 59: Ereignisse und Zensierungen der 5-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV.

5-Jahresüberlebenszeit Männer:				5-Jahresüberlebenszeit Frauen:			
AJCC8	(n)	E	Zensierungen	AJCC8	(n)	E	Zensierungen
I	89	4	85 (95.5%)	I	40	3	37 (92.5%)
II	103	18	85 (82.5%)	II	25	7	18 (72.0%)
III	41	15	26 (63.4%)	III	11	3	8 (72.7%)
IV	34	19	15 (44.1%)	IV	7	5	2 (28.6%)
Gesamt	266	56	211 (79.0%)	Gesamt	83	18	65 (78.3%)

*E: Ereignis in 5-Jahres OS*

Die durchschnittliche Überlebenszeit bei HPV-assoziierten Männern war 4.2 Jahre (Standardfehler=0.096, 95%-Konfidenzintervall [4.0 bis 4.4 Jahre]). Die durchschnittliche Überlebenszeit bei HPV-assoziierten Frauen war 4.1 Jahre (Standardfehler=0.185, 95%-Konfidenzintervall [3.8 bis 4.5 Jahre]). Insgesamt wurden 350 HPV-assoziierte Patienten ausgewertet, es verstarben 74 in den ersten fünf Jahren, 276 (78.9%) der Patienten wurden zensiert. Die durchschnittliche Überlebenszeit der HPV-assoziierten Patienten betrug 4.2 Jahre, bei einem Standardfehler von 0.085, 95%-Konfidenzintervall [4.0 bis 4.4 Jahre].

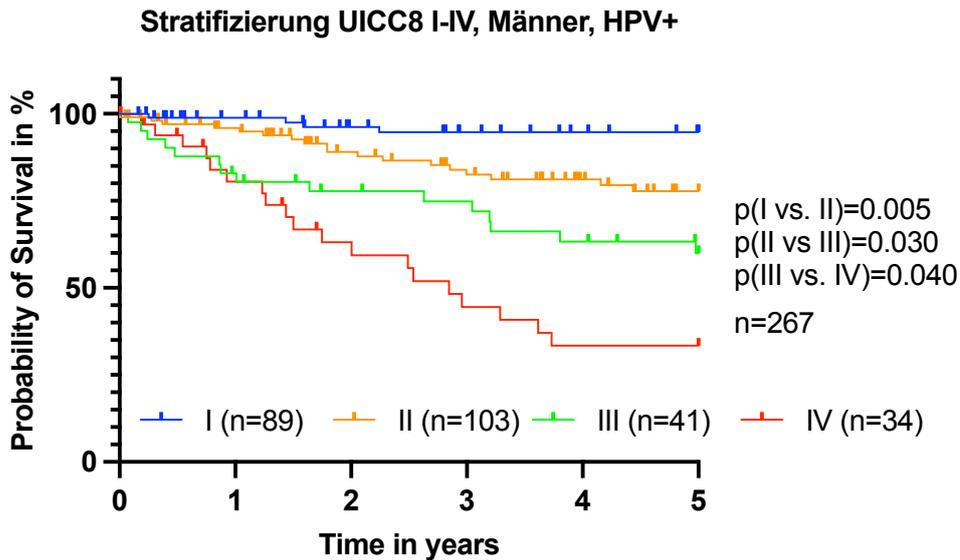


Abb. 10. Stratifizierung von AJCC8 bei Männern mit HPV-positiven OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Männer)=267, p(I vs. II)=0.005; p(II vs. III)=0.030, p(III vs. IV)=0.04.

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV+) in AJCC8 Stadium I:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.8 Jahre (Standardfehler=0.092)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.6 – 5.0 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV+) in AJCC8 Stadium II:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.4 Jahre (Standardfehler=0.141)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.1 – 4.6 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV+) in AJCC8 Stadium III:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 3.8 Jahre (Standardfehler=0.286)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.2 – 4.3 Jahre

5-Jahres-Überleben der Männer (HPV+) in AJCC8 Stadium IV:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 2.9 Jahre (Standardfehler=0.321)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.3 – 3.5 Jahre

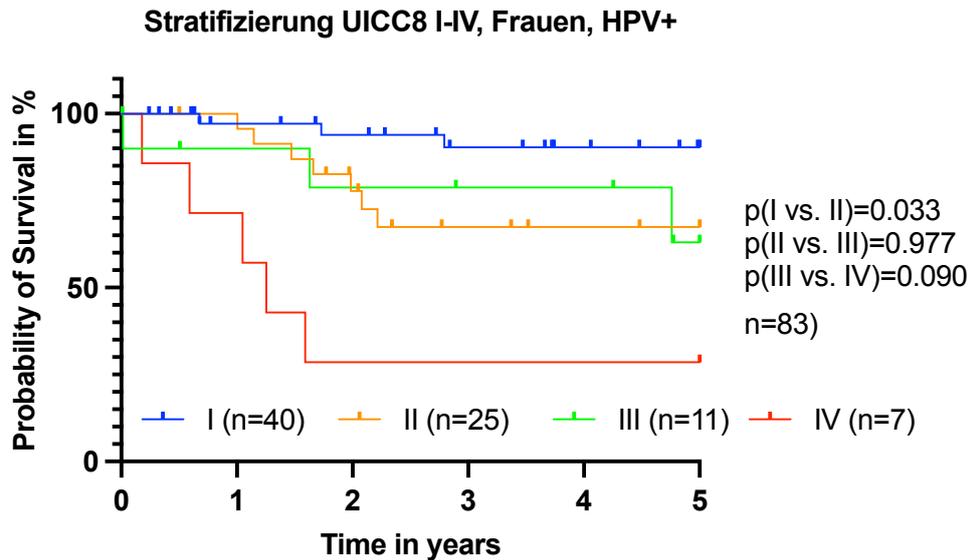


Abb. 11. Stratifizierung von AJCC8 bei Frauen mit HPV-positiven OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Frauen)= 83, p(I vs. II)=0.033, p(II vs. III)=0.977, p(III vs. IV)=0.090.

5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV+) in UICC8 Stadium I:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.7 Jahre (Standardfehler=0.173)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 4.4 – 5.0 Jahre

5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV+) in UICC8 Stadium II:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 3.9 Jahre (Standardfehler=0.340)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.3 – 4.6 Jahre

5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV+) in UICC8 Stadium III:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 4.1 Jahre (Standardfehler=0.554)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.0 – 5.2 Jahre

5-Jahres-Überleben der Frauen (HPV+) in UICC8 Stadium IV:

Durchschnittliche 5-Jahresüberlebenszeit: 2.1 Jahre (Standardfehler=0.713)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 0.7 – 3.5 Jahre

Untersucht man die geschlechtsspezifische Stadiendiskriminierung in den AJCC8-Stadien I-IV (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression oder HPV-DNA vorliegend) in der 5-Jahresüberlebenszeit der HPV-assoziierten Patienten der Gesamtkohorte (n=350), zeigte sich, dass Männer (n=83) zwischen allen Stadien signifikante Unterschiede aufwiesen (St. I vs. St. II p=0.004; St. II vs. St. III p <.001; St. III vs. St. IV p=0.024). Die Frauen (n=267) hingegen wiesen eine Stratifizierungsungenauigkeit zwischen Stadium II und III auf, einen

Trend zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Stadien I-II und einen signifikanten Unterschied zwischen den Stadien III-IV (St. I vs. St. II  $p=0.052$ ; St. II vs. St. III  $p=0.681$ ; St. III vs. St. IV  $p=0.045$ ), (hier nicht gezeigt).

#### 4.3.4. Geschlechtsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte

Das Überleben der Gesamtkohorte wurde zum einem in einer 10-Jahres- und zum anderem in einer 5-Jahres-Beobachtungszeit ausgewertet. Es wurden 1548 Patienten ausgewertet, davon waren 346 Frauen und 1202 Männer. Das mediane Alter bei Erstdiagnose unterschied sich zwischen Männern und Frauen nicht (beide 60.0 Jahre).

In der 10-Jahresüberlebenszeit der Gesamtkohorte zeigte sich ein Trend zum signifikant besseren Überleben der Frauen gegenüber Männern ( $p=0.068$ ). In der 5-Jahresüberlebenszeit zeigten sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p=0.145$ ), (siehe Abb. 12).

Während der 10-Jahresüberlebenszeit traten 734 Ereignisse auf, 145 Frauen und 589 Männer starben. 814 Zensierungen (52.6%), davon 201 Frauen (58.1%) und 613 Männer (51.0%).

Während der 5-Jahresüberlebenszeit traten 625 Ereignisse auf, 126 Frauen und 499 Männer starben. 923 Zensierungen (59.6%), davon 220 Frauen (63.6%) und 703 Männer (58.5%).

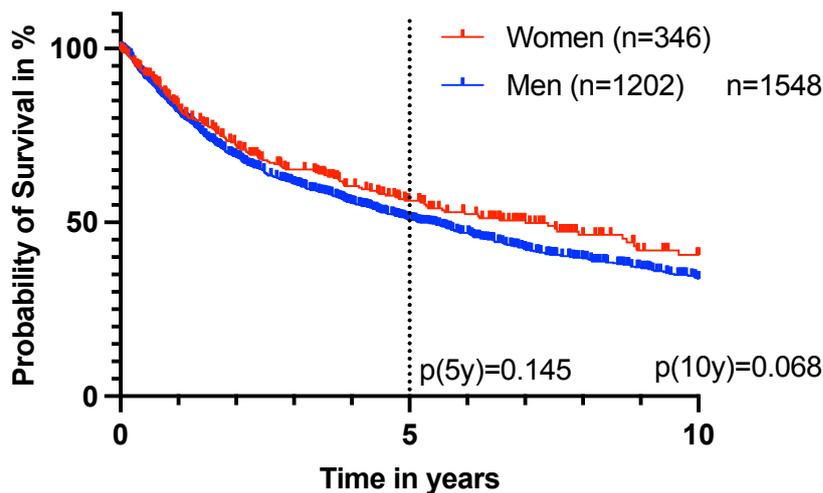


Abb. 12: Geschlechtsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte in der 5- und 10-Jahresüberlebenszeit,  $n(\text{Gesamt})=1548$ ,  $n(\text{Frauen})=346$ ,  $n(\text{Männer})=1202$ ,  $\chi^2(1)=3.337$ ,  $p=0.068$  (10-Jahre-OS),  $p=0.145$  (5-Jahre-OS).

#### 10-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit:	5.6 Jahre (Standardfehler=0.112)
95%-Konfidenzintervall Mittelwert:	5.4 – 5.8 Jahre
Mediane Überlebenszeit:	5.6 Jahre (Standardfehler=0.343)
95%-Konfidenzintervall Median:	4.9 – 6.2 Jahre

#### 10-Jahres-Überleben der Männer:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit:	5.5 Jahre (Standardfehler=0.127)
95%-Konfidenzintervall Mittelwert:	5.3 – 5.8 Jahre
Mediane Überlebenszeit:	5.2 Jahre (Standardfehler=0.372)
95%-Konfidenzintervall Median:	4.5 – 6.0 Jahre

#### 10-Jahres-Überleben der Frauen:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit:	6.0 Jahre (Standardfehler=0.241)
95%-Konfidenzintervall Mittelwert:	6.5 – 7.0 Jahre
Mediane Überlebenszeit:	7.0 Jahre (Standardfehler=1.047)
95%-Konfidenzintervall Median:	5.0 – 9.1 Jahre

Das geschlechtsspezifische Überleben der Gesamtkohorte wurde im Anschluss unter Einbezug der Risikofaktoren HPV-Status, Nikotinkonsum und Alkoholkonsum untersucht. Auch die geschlechtsspezifische Verteilung der Risikofaktoren wurde ausgewertet.

#### **Risikofaktor HPV-Status:**

Die Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung des HPV-Status in der Gesamtkohorte zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.325$ ), (siehe Tabelle 1.22).

Das 10-Jahresüberleben wurde unter Einbezug des HPV-Status ausgewertet. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im OS zwischen Männern und Frauen. In der Auswertung des 10-Jahresüberlebens zeigten sich bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Männern und Frauen ( $p=0.093$ ). Auch im 10-Jahresüberleben von Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im geschlechtsspezifischen Überleben ( $p=0.939$ ).

#### **Risikofaktor Nikotinkonsum:**

Die Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung des Risikofaktors Nikotin in der Gesamtkohorte zeigte keinen geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschied ( $p=0.832$ ), (siehe Tabelle 1.25). Die Auswertung des 10-Jahresüberlebens zeigte sowohl bei Rauchern ( $p=0.079$ ) als auch bei Nichtrauchern ( $p=0.728$ ) keinen signifikanten Unterschied im OS zwischen Männern und Frauen.

### **Risikofaktor Alkohol:**

Die Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung des Risikofaktors Alkohol in der Gesamtkohorte zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p < .001$ ), (siehe Tabelle 1.28). Die männlichen Patienten konsumierten im geschlechtsspezifischen Vergleich zu den weiblichen Patienten der Gesamtkohorte signifikant mehr Alkohol. In der Auswertung des 10-Jahresüberlebens zeigten sich bei Alkoholkonsumierenden keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen Männern und Frauen ( $p = 0.579$ ). Auch im 10-Jahresüberleben von Patienten, die keinen Alkohol konsumierten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im geschlechtsspezifischen Überleben ( $p = 0.379$ ).

## **4.4. Therapieverteilung**

### **4.4.1. Therapieverteilung in zwei Kategorien**

Es wurden zwei verschiedene Therapieoptionen untersucht. Zum einem wurde die Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie und zum anderen wurde die definitive Radiochemotherapie untersucht.

Mit einer OP +/- adjuvante Therapie wurden 887 Patienten behandelt, davon waren 208 Frauen und 679 Männer. Bei 68 Frauen wurde eine Operation ohne Radiochemotherapie durchgeführt, bei 142 Frauen wurde zusätzlich zur Operation eine Radiochemotherapie durchgeführt. Bei 183 Männern wurde eine Operation ohne adjuvante Therapie durchgeführt, bei 504 wurde zusätzlich zur Operation eine Radiochemotherapie durchgeführt.

Bei der Auswertung der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie im 10-Jahresüberleben wiesen die Frauen ein signifikant besseres Überleben als die Männer auf ( $p = 0.008$ ), (siehe Abb. 13). In der Beobachtungszeit von 10 Jahre traten 320 Ereignisse auf, 58 Frauen und 262 Männer starben. Es wurden 567 (63.9%) Patienten zensiert, davon 150 Frauen (72.1%) und 417 Männer (61.4%).

Auch im 5-Jahresüberleben der Gesamtkohorte bei der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie wiesen die Frauen ein signifikant besseres Überleben auf ( $p = 0.029$ ). Insgesamt ereigneten sich in der 5-Jahresüberlebenszeit 249 Ereignisse, 46 Frauen und 203 Männer starben.

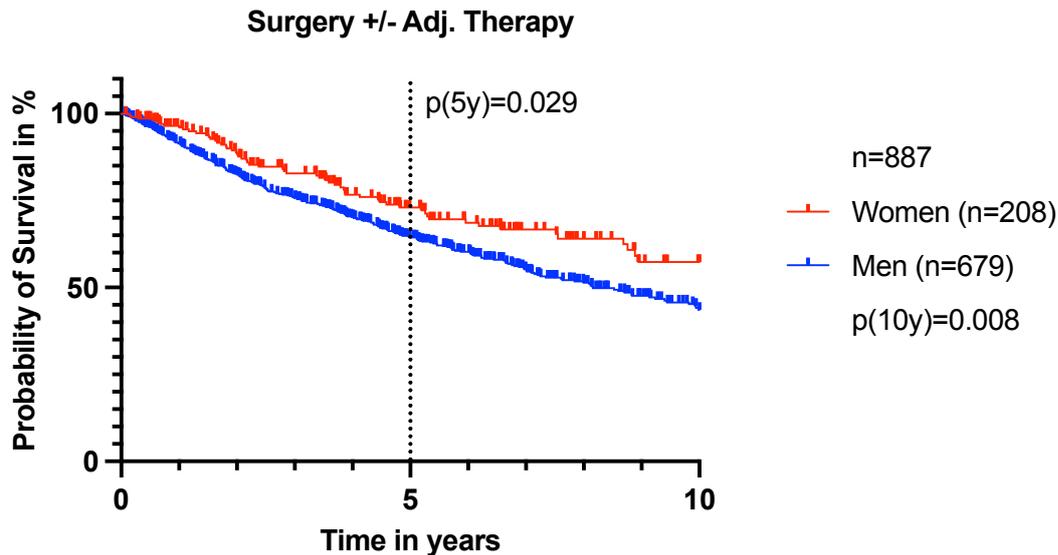


Abb. 13. Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption OP +/- Adjuvante Therapie, 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=887, n(Frauen)=208, n(Männer)=679,  $\chi^2(1) = 7.003$ ,  $p = 0.008$  (10-Jahres-OS),  $p = 0.029$  (5-Jahres-OS).

10-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte bei der Therapieoption OP +/- Adj. Therapie:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 6.9 Jahre (Standardfehler=0.136)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 6.6 – 7.2 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer bei der Therapieoption OP +/- Adj. Therapie:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 6.7 Jahre (Standardfehler=0.156)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 6.4 – 7.0 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen bei der Therapieoption OP +/- Adj. Therapie:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 7.6 Jahre (Standardfehler=0.266)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 7.0 – 8.1 Jahre

Im Vergleich dazu wurde die Therapieoption „definitive Radiochemotherapie“ (dRCT) untersucht. Eine dRCT wurde insgesamt bei 456 Patienten durchgeführt, davon waren 91 weibliche Patienten und 365 männliche Patienten.

Im 10-Jahresüberleben ergab sich kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied in der Therapieoption dRCT ( $p = 0.316$ ), (siehe Abb. 14). In der 10-Jahresüberlebenszeit ereigneten sich 282 Ereignisse, 58 Frauen und 224 Männer starben. 174 Zensierungen (38.2%), davon 33 Frauen (36.3%) und 141 Männer (38.2%).

Auch im 5-Jahresüberleben ergab sich kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied ( $p=0.377$ ). Insgesamt ereigneten sich während der auf fünf Jahre reduzierten Überlebenszeit 256 Ereignisse, 52 Frauen und 204 Männer starben.

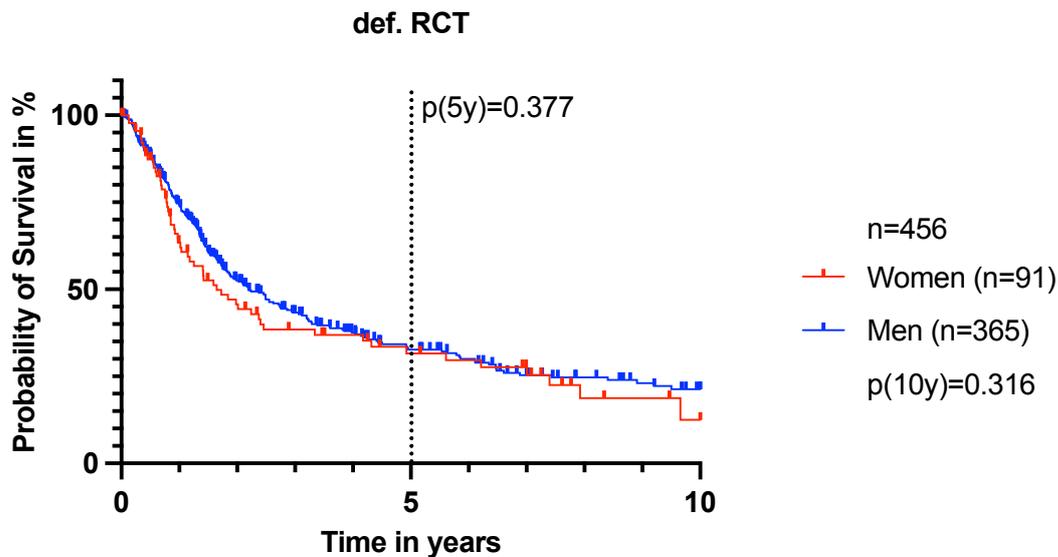


Abb. 14. Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption dRCT (n=456), 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=456, n(Frauen)=91, n(Männer)=365,  $\chi^2(1)=1.005$ ,  $p=0.316$  (10-Jahres-OS),  $p=0.377$  (5-Jahres-OS).

10-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte bei der Therapieoption dRCT:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 4.0 Jahre (Standardfehler=0.197)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.6 – 4.5 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer bei der Therapieoption dRCT:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 4.0 Jahre (Standardfehler=0.220)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 3.6 – 4.5 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen bei der Therapieoption dRCT:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 3.7 Jahre (Standardfehler=0.433)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.8 – 4.5 Jahre

Anschließend wurde ausgewertet, inwieweit der HPV-Status das OS von Männern und Frauen in den Therapieoptionen beeinflusst.

**Auswertung der Patienten mit HPV-negativen OPSCC:**

In der Auswertung des 10-Jahresüberleben der Patienten mit HPV-negativen OPSCC, die die Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie erhielten, zeigten die Frauen ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu den Männern ( $p=0.042$ ), (siehe Abb. 15). Auch im 5-

Jahresüberleben zeigte sich ein Trend zum signifikant besseren Überleben der Frauen ( $p=0.059$ ), (siehe Abb. 15). 436 Patienten wurden ausgewertet, davon waren 104 Frauen und 332 Männer. In der 10-Jahresbeobachtungszeit traten 203 Ereignisse auf, 39 Frauen und 164 Männer starben. 233 Zensierungen (53.4%), davon waren 65 (62.5%) Frauen und 168 (50.6%) Männer. Insgesamt traten in der 5-Jahresüberlebenszeit 160 Ereignisse auf, 30 Frauen und 130 Männer verstarben.

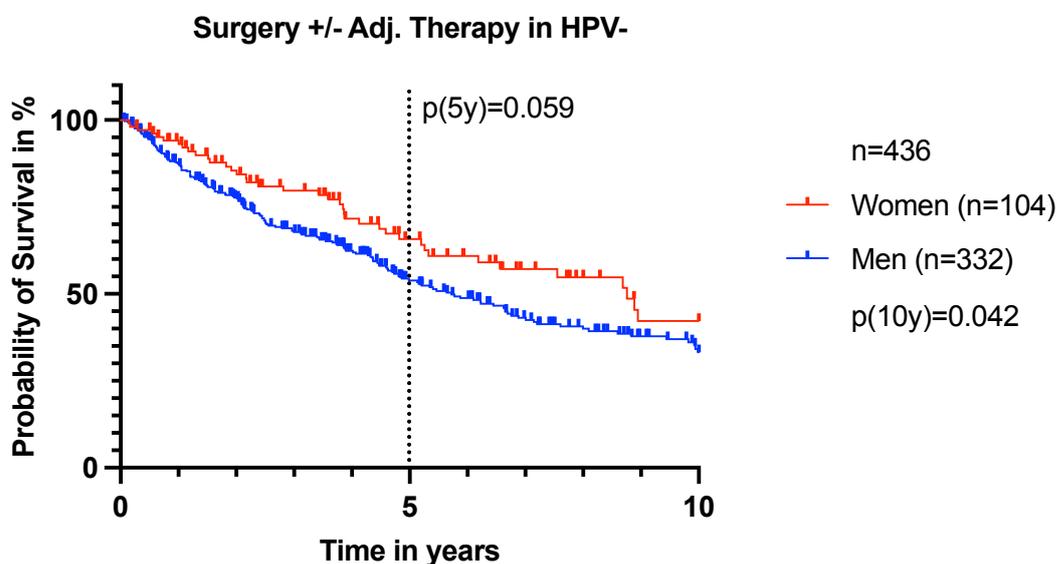


Abb. 15: Geschlechtsspezifisches Überleben bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC bei der Therapieoption „OP + Adjuvante Therapie“, 5- und 10-Jahresüberlebenszeit;  $n(\text{Gesamt})=436$ ,  $n(\text{Frauen})=104$ ,  $n(\text{Männer})=332$ ,  $\chi^2(1) = 4.117$ ,  $p=0.042$  (10-Jahres-OS),  $p=0.059$  (5-Jahres-OS).

Bei den Patienten mit einem HPV-negativen OPSCC zeigte sich in der Therapieoption dRCT im geschlechtsspezifischen Vergleich des 10-Jahresüberleben kein signifikanter Unterschied ( $p=0.254$ ). Auch im geschlechtsspezifischen Vergleich des 5-Jahresüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0.334$ ), (hier nicht gezeigt).

Von den HPV-negativen Patienten, die die Therapieoption definitive Radiochemotherapie erhielten ( $n=279$ ) waren 51 weiblich und 228 männlich. Insgesamt ereigneten sich 214 Ereignisse und 65 Zensierungen (23.3%). Bei den HPV-negativen Frauen dieser Therapieoption ereigneten sich 41 Ereignisse und 10 Zensierungen (19.6%). Bei den Männern ereigneten sich 173 Ereignisse und 55 Zensierungen (24.1%). Die durchschnittliche Überlebenszeit bei der Therapieoption definitive Radiochemotherapie lag bei 2.8 Jahren, bei einem Standardfehler von 0.196 (hier nicht gezeigt).

### **Auswertung der Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC:**

Im 10-Jahresüberleben der Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC zeigten sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede in der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie ( $p=0.780$ ). 246 Patienten mit HPV-positiven OPSCC erhielten diese Therapieoption, 63 Frauen und 183 Männer. Es ereigneten sich 49 Ereignisse, 11 Frauen und 38 Männer starben in der 10-Jahresbeobachtungszeit. 198 Zensierungen (80.2%), 52 Frauen (82.5%) und 146 Männer (79.3%).

Auch im 5-Jahresüberleben ergab sich kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied ( $p=0.975$ ). Insgesamt ereigneten sich während der auf fünf Jahre reduzierten Überlebenszeit 36 Ereignisse, 9 Frauen und 27 Männer starben in den ersten fünf Jahren.

Im 10-Jahresüberleben der Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC, die mit der Therapieoption dRCT behandelt wurden ergab sich kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied ( $p=0.520$ ). Es wurden 109 Patienten ausgewertet, davon waren 25 Frauen und 84 Männer. 43 Ereignisse traten auf, 10 Frauen und 33 Männer starben. 66 Zensierungen (60.1%), davon 15 Frauen (60.0%) und 51 Männer (60.7%).

#### **4.4.2. Therapieverteilung AJCC8 bei M0**

Abschließend wurde der Therapievergleich in den Therapieoptionen (Operation +/- Adjuvante Therapie vs. dRCT) in Bezug auf das AJCC8-Stadium der Patienten untersucht. Dabei wurde die Voraussetzung festgelegt, dass keine Fernmetastasen bestanden, da die Therapieoption der Operation in dieser Patientengruppe bei leitliniengerechter Therapie nicht zur Anwendung gekommen wäre. Folglich wurden die AJCC8 Stadien I-IV bei M=0 in den Therapieoptionen in Bezug auf ihre Überlebenswahrscheinlichkeit ausgewertet. In den AJCC8-Stadien I-III bei M0 ergaben sich im geschlechtsspezifischen Vergleich bei beiden Therapieoptionen keine signifikanten Unterschiede in der 10-Jahresüberlebenszeit:

Tabelle 60: Signifikanz der Therapieoptionen des 5- und 10-Jahres-OS in UICC8 I-III bei M=0:

AJCC8	OP +/- adj. Therapie		dRCT	
	5-Jahres OS	10-Jahres OS	5-Jahres OS	10-Jahres OS
I	$p=0.706$	$p=0.672$	0.589	0.589
II	$p=0.188$	$p=0.304$	0.918	0.918
III	$p=0.118$	$p=0.147$	0.267	0.873

Die Auswertung des 10-Jahresüberleben der Patienten im AJCC8 St. III/IV bei M=0 zeigte ein signifikant besseres Überleben von Frauen im Vergleich zu Männern ( $p=0.003$ ), (siehe Abb. 16). 275 Patienten wurden untersucht, davon waren 64 Frauen und 211 Männer. Es traten 129 Ereignisse auf, 19 Frauen und 110 Männer starben. 146 Zensierungen (53.1%), davon 45

Frauen (70.3%) und 101 Männer (47.3%). Auch im 5-Jahresüberleben der Patienten im AJCC8-Stadium IV/III bei M=0 in der Therapiekategorie OP+/- adjuvante Therapie zeigten Frauen ein signifikant besseres OS im Vergleich zu Männern ( $p=0.008$ ).

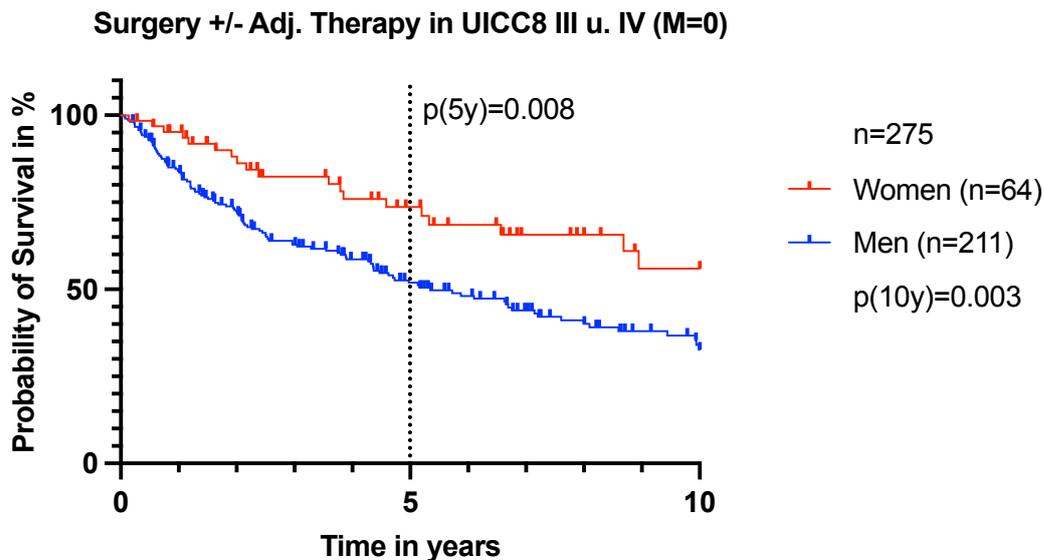


Abb. 16: Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption OP + adjuvante Therapie im AJCC8 St. III (HPV+) und St. IV (HPV-), 5- und 10-Jahresüberlebenszeit;  $n(\text{Gesamt})=275$ ,  $n(\text{Frauen})=64$ ,  $n(\text{Männer})=211$ ,  $\chi^2(1) = 8.782$ ,  $p=0.003$  (10-Jahres-OS),  $p=0.008$  (5-Jahres-OS).

10-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte bei OP +/- Adj. Therapie in AJCC8 IV/III bei M=0:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 6.1 Jahre (Standardfehler=0.253)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 5.6 – 6.6 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer bei OP +/- Adj. Therapie in AJCC8 IV/III bei M=0:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 5.7 Jahre (Standardfehler=0.289)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 5.1 – 6.2 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen bei OP +/- Adj. Therapie in AJCC8 IV/III bei M=0:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 7.5 Jahre (Standardfehler=0.478)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 6.6 – 8.4 Jahre

Bei der Auswertung der Patienten, die sich im AJCC8-Stadium III/IV bei M=0 befanden und eine dRCT erhielten, zeigte sich im geschlechtsspezifischen Vergleich der 10-Jahresüberlebenszeit kein signifikanter Unterschied ( $p=0.311$ ). In der 5-Jahresüberlebenszeit zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied im geschlechtsspezifischen Überleben der Patienten, die sich im UICC8-Stadium III/IV bei M=0 befanden und mit der Therapieoption definitive Radiochemotherapie behandelt worden waren ( $p=0.245$ ). Es wurden 266 Patienten

ausgewertet, davon waren 50 Frauen und 216 Männer. Es traten in der 10-Jahresbeobachtungszeit 183 Ereignisse auf, 38 Frauen und 155 Männer verstarben. 73 Zensurierungen (27.4%), davon 12 Frauen (24.0%) und 61 Männer (28.2%), (siehe Abb. 17).

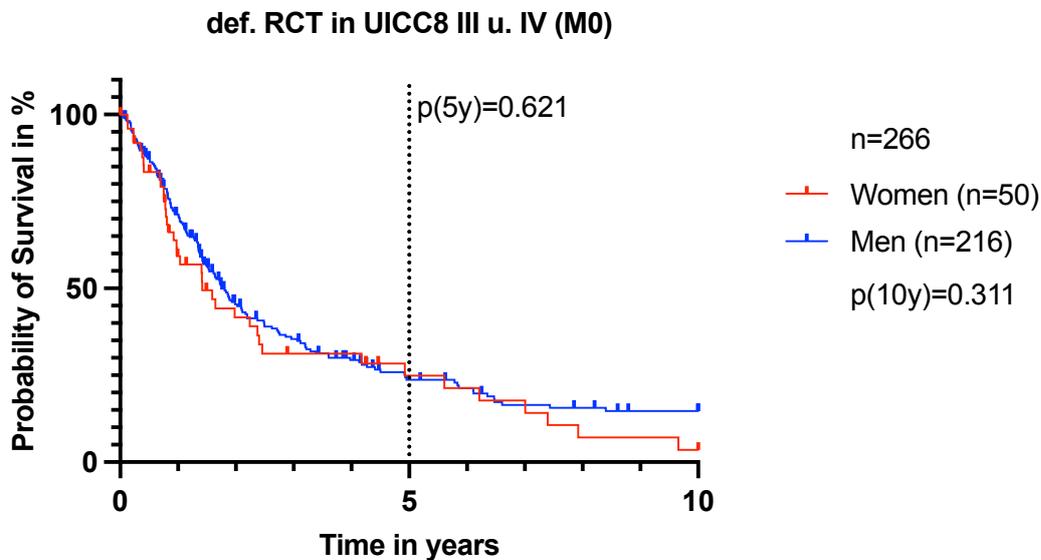


Abb. 17: Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption dRCT im AJCC8 St.III (HPV+) und St. IV (HPV-), 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)= 266, n(Frauen)=50, n(Männer)=216,  $\chi^2(1)=1.025$ ,  $p=0.311$  (10-Jahres-OS),  $p=0.621$  (5-Jahres-OS).

10-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte bei dRCT in AJCC8 IV/III bei M=0:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 3.2 Jahre (Standardfehler=0.220)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.8 – 3.7 Jahre

10-Jahres-Überleben der Männer bei dRCT in AJCC8 IV/III bei M=0:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 3.3 Jahre (Standardfehler=0.248)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.8 – 3.8 Jahre

10-Jahres-Überleben der Frauen bei dRCT in AJCC8 IV/III bei M=0:

Durchschnittliche 10-Jahresüberlebenszeit: 3.0 Jahre (Standardfehler=0.474)  
 95%-Konfidenzintervall Mittelwert: 2.0 – 3.9 Jahre

Bei der Betrachtung des AJCC8-Stadiums IV muss berücksichtigt werden, dass ein Stadium IV bei HPV-positiven Patienten nur bei einer Fernmetastasierung erreicht werden kann (St. IV bei HPV-Assoziation: Jedes T, Jedes N, M1). Da eine Fernmetastasierung jedoch in der Therapieauswertung einen Störfaktor dargestellt hätte, wurde für diese Auswertung festgelegt, dass HPV-positive Patienten mit Stadium III (St. III bei HPV-Assoziation: T1-4/N3/M0 oder

T4/Jedes N/M0) den HPV-negativen Patienten mit Stadium IVA-B (St. IVA bei HPV-Negativität: T4a/N0-1/M0 oder T1-T4a/N2/M0, St. IVB bei HPV-Negativität: Jedes T/N3/M0 oder T4b/Jedes N/ M0) gegenübergestellt wurden. Das Stadium IVC bei HPV-Negativität wurden ebenfalls in die Auswertung nicht einbezogen, da hierfür eine Fernmetastasierung bei den Patienten vorliegen muss (St. IVC bei HPV-: Jedes T/ Jedes N/ M1).

## 5. Diskussion

Zusammenfassend konnten folgende signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede nachgewiesen werden: Frauen hatten ein signifikant besseres 10-Jahres-OS als Männer in der Untergruppe T1-2, N+, unabhängig von Risikofaktoren ( $p(10y)=0.008$ ). Männer zeigten eine signifikant bessere Stratifizierung durch alle AJCC8-Stadien (alle  $p<0.05$ ). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Frauen kein Unterschied im OS zwischen Stadium II und Stadium III ( $p=0.992$ ). Ein Vergleich der Therapie (Operation +/- adjuvante Therapie vs. endgültige RCT) zeigte, dass Frauen, die mit Operation +/- adjuvante Therapie behandelt wurden, ein besseres OS hatten als Männer in der gesamten Kohorte ( $p(10y)=0.008$ ). Die gleichen Ergebnisse wurden in der Kohorte mit HPV-negativem OPSCC ( $p(10y)=0.042$ ) und in der Hochrisikogruppe (AJCC8-Stadium III und IV mit M0,  $p(10y)=0.003$ ) gefunden.

### 5.1. Patientencharakteristika

Die Auswertung der Patientenkohorten im Rahmen der Dissertation „Untersuchung genderspezifischer Aspekte bei Patienten mit Oropharynxkarzinom“ wies, wie in vorangegangenen Studien, eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts auf (männliche Patienten vs. weibliche Patienten in Köln: 76.4% vs. 23.3%, in Gießen: 77.9% vs. 22.1%, Gesamtkohorte: 77.2% vs. 22.8%).

In Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Alter Frauen vs. Männer in Köln: 60.2 Jahre vs. 59.2 Jahre, in Gießen: 59.8 Jahre vs. 60.8 Jahre, Gesamtkohorte: 60 Jahre vs. 60 Jahre). Ein fortgeschrittenes Alter bei Erstdiagnose, welches mit einer erhöhten Morbidität assoziiert wäre, kann folglich die geschlechtsspezifischen Unterschiede im OS in den vorliegenden Kohorten nicht erklären.

Auch in Bezug auf den physischen Zustand der Patienten, der durch die Auswertung des ECOG-Status untersucht wurde, zeigten sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Signifikanz ECOG-Status in Köln:  $p=0.269$ , in Gießen:  $p=0.996$ , in der Gesamtkohorte:  $p=0.963$ ). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied im Gesundheitszustand der Patienten kann folglich die Unterschiede im OS von Männern und Frauen nicht erklären.

Die Auswertung in Bezug auf die Klinik der Patienten ergab auch keine signifikanten Unterschiede im geschlechtsspezifischen Vergleich. Jeweils in der Tumorgöße (T-Status, Köln:  $p=0.428$ , Gießen:  $p=0.643$ , Gesamtkohorte:  $p=0.963$ ), in der lymphogenen Metastasierung (N-Status, Köln:  $p=0.850$ , Gießen:  $p=0.431$ , Gesamtkohorte:  $p=0.521$ ) und der Fernmetastasierung (M-Status, Köln:  $p=0.984$ , Gießen:  $p=0.06$ , Gesamtkohorte:  $p=0.129$ ) zeigte sich bei keinem Geschlecht eine signifikant schwerere Klinik.

Die geschlechtsspezifische Untersuchung des HPV-Status ergab in keiner der Kohorten einen signifikanten Unterschied zwischen der geschlechtsspezifischen Verteilung von HPV-

negativen und HPV-assoziierten Karzinomen (HPV-Status, Köln:  $p=0.761$ , Gießen:  $p=0.317$ , Gesamtkohorte:  $p=0.325$ ). Daraus folgt, dass das bessere Überleben bei HPV-assoziierten Karzinomen (Vergleich dazu RTOG-0129 Studie<sup>7</sup>: HPV-assoziiert 80% vs. HPV-negativ 40-50% in der 5-Jahresüberlebensrate) keinen Einfluss auf das geschlechtsspezifische Überleben in den jeweiligen HPV-unabhängigen Auswertungen der vorliegenden Patientenkohorten gehabt hat.

Die Auswertung des geschlechtsspezifischen Konsumverhaltens ergab in Bezug auf den Risikofaktor Nikotin in keiner untersuchten Kohorte einen signifikanten Unterschied (Nikotin, Köln:  $p=0.480$ , Gießen:  $p=0.857$ , Gesamtkohorte:  $p=0.832$ ). Jedoch zeigte die Auswertung des Konsumverhalten des Risikofaktors Alkohol einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied des erhöhten Konsumverhaltens von Alkohol bei Männern in allen Kohorten (Alkohol: Köln:  $p=0.013$ , Gießen:  $p=0.001$ , Gesamtkohorte:  $p<0.001$ ).

Die Untersuchung der geschlechtsspezifischen Verteilung der Patienten in die AJCC8 ergab, dass bei der Betrachtung der einzelnen AJCC8-Stadien I-IV in den Kohorten Köln und Gießen kein signifikanter Unterschied bestand (AJCC8-Stadien I-IV, Köln:  $p=0.058$ , in Gießen:  $p=0.076$ ). In der Gesamtkohorte ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Patienten in die einzelnen AJCC8-Stadien (AJCC I-IV in der Gesamtkohorte:  $p=0.015$ ). Betrachtet man die dichotome Auswertung von AJCC8 I-II (low risk) vs. AJCC8 III-IV (high risk) in der Gesamtkohorte, so ergab sich, dass kein signifikanter Unterschied im geschlechtsspezifischen Vergleich vorlag (Gesamtkohorte AJCC8-Stadien I-II vs III-IV:  $p=0.167$ , Frauen: AJCC8 I-II 42.9% vs. AJCC III-IV 57.1%, Männer: AJCC I-II 38.1% vs. AJCC III-IV 61.9%). Zusammenfassend ergibt sich bei der einzelnen Einteilung in AJCC8-Stadien I-IV der Gesamtkohorte ein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied ( $p=0.015$ ), bei der dichotomen Auswertung (low risk AJCC8-Stadien I-II vs. high risk AJCC8-Stadien III-IV) bestätigt sich nicht, dass es zu einem Überwiegen der high-risk Stadien AJCC8 III-IV bei Männern kam ( $p=0.167$ ). Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung der AJCC8 Stadien I vs. II ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0.012$ ) und die Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung in die Stadien III vs. IV (high-risk) ergab wiederum keinen geschlechtsspezifischen Unterschied ( $p=0.166$ ). Folglich ergab sich ein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied in der Gesamtkohorte in der Betrachtung der einzelnen AJCC8-Stadien I-IV, jedoch waren die Männer in der dichotomen Auswertung low-risk (I-II) vs. high-risk (III-IV) nicht signifikant häufiger von einem high-risk Stadium betroffen, sodass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapie oder im Überleben nicht durch ein fortgeschrittenes AJCC8-Stadium erklärt werden können.

In der geschlechtsspezifischen Verteilung der Patienten in die Therapieoptionen Operation +/- Adjuvante Therapie vs. definitive Radiochemotherapie ergab sich kein signifikanter

Unterschied (Therapievergleich OP+/-Adj. Therapie vs. Def. RCT, Köln:  $p=0.617$ , Gießen:  $p=0.100$ , Gesamtkohorte:  $p=0.122$ ).

## 5.2. Subgruppe T 1-2, N +

In den Vorarbeiten der Promotion zeigte sich, dass es Unterschiede im geschlechtsspezifischen Überleben gab. Frauen mit einem kleinen Tumor (T1-2) und einer lymphogenen Metastasierung zeigten ein besseres Überleben als Männer im gleichen TN-Status. Daher wurde untersucht, ob diese Unterschiede durch Ungleichverteilung von Risikofaktoren, Gesundheitszustand oder eine schwerere Klinik bedingt sein könnten.

In der Subgruppe mit dem TN-Status T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status wiesen Frauen im geschlechtsspezifischen Vergleich ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben auf als Männer ( $p=0.008$ ). In der Subgruppe wurden Faktoren untersucht, die das bessere OS der Frauen in T1-2, N+ erklären könnten.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose wurde geschlechtsspezifisch ausgewertet. Wären Männern signifikant älter als Frauen bei Erstdiagnose gewesen, könnte ein erhöhte Morbidität das bessere OS der Frauen erklären. Das mediane Alter bei Erstdiagnose war bei Männern 60.0 Jahre und bei Frauen 59.2 Jahre. Es lag kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied vor.

Der ECOG-Status wurde ausgewertet, um ein vermindertes Wohlbefinden und einen verminderten Leistungsstatus als Faktor für das bessere OS der Frauen auszuschließen. Es ergaben sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede in der Verteilung in die ECOG-Stadien 0-4 ( $p=0.862$ , siehe Tabelle 42) in der Subgruppe T1-2, N+.

Die erhöhte Überlebenschance, die bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC gegenüber Patienten mit HPV-negativen OPSCC vorliegt, könnte die höhere Überlebenschance der Frauen in T1-2, N+ gegenüber den Männern erklären, wenn signifikant mehr Frauen ein HPV-assoziiertes OPSCC aufweisen würden. Die weiblichen Patienten in der Subgruppe T1-2, N+ wiesen nicht signifikant häufiger den HPV-Status HPV-assoziiert auf ( $p=0.924$ , siehe Tabelle 38).

Ein unterschiedlicher Schweregrad der lymphogenen Metastasierung (N-Status), dahingehend, dass die männlichen Patienten einen signifikant höheren N-Status gegenüber den Frauen aufweisen in T1-2, N+, könnte den Überlebensvorteil der Frauen gegenüber den Männern in dieser Subgruppe erklären. Bei der Betrachtung des Schweregrads der lymphogenen Metastasierung in T1-2 ergab sich in Patienten unabhängig des HPV-Status kein signifikant schwerer Lymphknotenbefall bei den männlichen Patienten ( $p=0.379$ , siehe Tabelle 36).

Ein signifikant höheres Konsumverhalten der männlichen Patienten in T1-2, N+ könnte die höhere Überlebenschance der Frauen in dieser Subgruppe erklären. Der geschlechtsspezifische Vergleich des Konsumverhaltens in Bezug auf den Risikofaktor

Rauchen und in Bezug auf den Risikofaktor Alkohol in der Subgruppe T1-2, N+ zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0.576$  (Rauchen),  $p=0.144$  (Alkohol)). Folglich kann die höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen nicht auf ein unterschiedliches Konsumverhalten zwischen den Geschlechtern zurückgeführt werden.

Zusammenfassend kann die signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen in T1-2, N+ ( $p=0.008$ ) nicht über ein höheres Alter, den physischen Zustand, eine Ungleichverteilung der HPV-Assoziation, eine Ungleichverteilung der lymphogenen Metastasierung und eine Ungleichverteilung im Konsumverhalten erklärt werden.

Zudem zeigte sich in der Auswertung der Subgruppe T1-2, N+ in Abhängigkeit des HPV-Status, dass Frauen mit HPV-negativen OPSCC ein besseres 10-Jahresüberleben aufwiesen als Männer ( $p=0.013$ ). Bei Patienten mit HPV-Assoziation zeigten sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede im Überleben ( $p=0.423$ ).

Fraglich ist, ob in der Subgruppe T1-2, N+ bei HPV-Negativität geschlechtsspezifische Unterschiede bestanden, die das bessere Überleben der Frauen erklären können.

Die Auswertung des ECOG-Status ergab keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Verteilung in die ECOG-Stadien 0-4 bei Patienten mit T1-2, N+, HPV-negativ ( $p=0.903$ , siehe Tabelle 43). Patienten mit T1-2 und HPV-negativen Karzinom zeigte sich auch keine signifikant schwerere lymphogene Metastasierung bei den Männern, sodass der geschlechtsspezifische Unterschied zum signifikant besseren Überleben der Frauen in T1-2 bei HPV-negativen Karzinom nicht durch einen schwereren Lymphknotenbefall der Männer erklärt werden kann ( $p=0.327$ , siehe Tabelle 40). Das Konsumverhalten in Bezug auf die Risikofaktoren Rauchen und Alkohol zeigte bei Patienten mit T1-2, N+, HPV-negativ keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p=0.146$  (Rauchen),  $p=0.826$  (Alkohol)).

Der geschlechtsspezifische signifikante Unterschied zum besseren Überleben der Frauen in der Subgruppe T1-2, N+, HPV-negativ kann folglich nicht durch den physischen Zustand, eine Ungleichverteilung der lymphogenen Metastasierung und eine Ungleichverteilung im Konsumverhalten erklärt werden.

Bei Patienten mit HPV-assoziierten der Subgruppe T1-2, N+ zeigten sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im 10-Jahresüberleben ( $p=0.423$ ), obwohl die Männer einen signifikant höheren Lymphknotenbefall in der Subgruppe T1-2, HPV+ aufwiesen ( $p=0.025$ ) und ein höheres Konsumverhalten in Bezug auf Alkohol aufwiesen ( $p=0.021$ ). Sonst ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im physischen Zustand ( $p=0.753$  (ECOG-Status)) oder im Konsum von Nikotin ( $p=0.679$ ).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in HPV-negativen Patienten der Subgruppe T1-2, N+ sich der geschlechtsspezifische Unterschied zum besseren Überleben der Frauen in T1-2, N+ bestätigte.

Bei der Auswertung der Raucher in T1-2, N+, unabhängig des HPV-Status fiel auf, dass rauchende Frauen gegenüber rauchenden Männern einen signifikanten Überlebensvorteil aufwiesen ( $p=0.014$ ). Betrachtet man die HPV-negativen Patienten in T1-2, N+, die rauchten, zeigte sich eine Verstärkung des Überlebensvorteils der rauchenden Frauen gegenüber den rauchenden Männern ( $p=0.004$ ). Daraus kann geschlossen werden, dass der Risikofaktor Rauchen scheinbar einen unterschiedlichen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Männern und Frauen in dieser Subgruppe hat. Fraglich ist, wodurch Rauchen für Frauen mit OPSCC in T1-2, N+ weniger schädlich ist als für Männer im gleichen Stadium. Zudem scheint der HPV-Status der Patienten die unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit bei gleicher Klinik (T1-2, N+) bei Rauchern bei HPV-Negativität zu verstärken.

Dies könnte dafür sprechen, dass die HPV-negativen Frauen gegenüber den HPV-negativen Männern eine geringere Mortalität aufweisen, bzw. der HPV-Status einen unterschiedlichen Einfluss auf Männer und Frauen in der Subgruppe T1-2, N+ aufweist.

### **5.3. Geschlechtsspezifische Auswertung der Gesamtkohorte**

#### **5.3.1. Geschlechtsspezifische Stratifizierung von AJCC8**

Die AJCC8-Klassifikation wies bei Männern eine höhere Stratifizierungsstärke zwischen den einzelnen AJCC8-Stadien I-IV auf als bei Frauen.

In der 5-Jahresüberlebenszeit in Abhängigkeit von AJCC8 (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression vorliegend) zeigte sich bei den männlichen Patienten ( $n=872$ ) der Gesamtkohorte, dass zwischen den AJCC8-Stadien I-IV, signifikante Unterschiede im OS vorlagen (St. I vs. St. II  $p=0.017$ ; St. II vs. St. III  $p < .001$ ; St. III vs. St. IV  $p < .001$ ). Auch in der 5-Jahresüberlebenszeit in Abhängigkeit von AJCC (HPV-assoziiert, wenn eine p16-Expression oder HPV-DNA vorlag), zeigten sich bei Männern zwischen allen AJCC8-Stadien signifikante Unterschiede im OS (St. I vs. St. II  $p=0.044$ ; St. II vs. St. III  $p < .001$ ; St. III vs. St. IV  $p < .001$ ).

Bei den weiblichen Patienten ( $n=255$ ) der Gesamtkohorte traten Stratifizierungsungenauigkeiten auf. Die Frauen der Gesamtkohorte wiesen eine Stratifizierungsungenauigkeit in AJCC8 (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression vorliegend) auf (zwischen Stadium II und III auf (St. I vs. St. II  $p=0.023$ ; St. II vs. St. III  $p=0.992$ ; St. III vs. St. IV  $p=0.001$ ). Diese Stratifizierungsungenauigkeit trat auch bei der Auswertung der AJCC8-Stadien auf, bei der eine HPV-Assoziation vorliegend war, wenn eine p16-Expression oder HPV-DNA vorlag (St. I vs. St. II  $p=0.040$ ; St. II vs. St. III  $p=0.786$ ; St. III vs. St. IV  $p=0.002$ ). Folglich diskriminierten die AJCC8-Stadien I-IV bei Männern genauer als bei Frauen. Die Stratifizierungsungenauigkeit bei den weiblichen Patienten zwischen den Stadien II-III bestätigte sich auch in der Auswertung der AJCC8-Stadien, bei der nicht zwangsläufig eine p16-Expression vorliegend war. Die Auswertungen von AJCC8 bei der eine p16-Expression zwangsläufig vorliegen musste und bei der Auswertung, in der alternativ zur p16-Expression

ein HPV-DNA Nachweis ausreichend war, ergab bei den männlichen Patienten keine Unterschiede in der Signifikanz des OS in AJCC8 I-IV.

Des Weiteren zeigte sich bei den männlichen Patienten der Gesamtkohorte, dass die AJCC8-Klassifikation bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC eine geringere Stratifizierungsstärke in der 5-Jahresüberlebenszeit aufwies als bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC.

Es zeigten sich bei den männlichen Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC zwischen allen AJCC8-Stadien (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression vorliegend) signifikante Unterschiede im OS (St. I vs. St. II  $p=0.005$ , St. II vs. St. III  $p=0.030$ , St. III vs. IV  $p=0.040$ ). Bei den männlichen Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte zeigten sich Stratifizierungsungenauigkeiten des OS zwischen den AJCC8-Stadien (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression vorliegend) I und II ( $p$ -Wert von Stadium I-II= $0.437$ ,  $p$ -Wert von Stadium II-III= $0.008$  und  $p$ -Wert III-IV= $0.002$ ). Dies bestätigte sich in der Auswertung der AJCC8-Stadien, bei der nicht zwangsläufig eine p16-Expression vorliegend war.

Bei den weiblichen Patienten der Gesamtkohorte zeigten sich in Abhängigkeit des HPV-Status erneut Stratifizierungsungenauigkeiten in AJCC8 (HPV-assoziiert, wenn p16-Expression vorliegend). Bei Frauen mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte zeigte sich nur zwischen den AJCC8-Stadien III und IV ein signifikanter Unterschied im OS, zwischen den Stadien I und II und II und III traten Ungenauigkeiten in der Stadiendiskriminierung auf ( $p$ -Wert von Stadium I-II= $0.317$ ,  $p$ -Wert von Stadium II-III= $0.905$  und  $p$ -Wert III-IV= $0.005$ ). Auch bei den Frauen mit HPV-assoziierten OPSCC zeigten sich Stratifizierungsungenauigkeiten zwischen den AJCC8-Stadien II-III und III-IV (St. I vs. St. II  $p=0.033$ , St. II vs. St. III  $p=0.977$ , St. III vs. IV  $p=0.090$ ).

In der Auswertung der AJCC8-Stadien, bei der nicht zwangsläufig eine p16-Expression vorliegend war, zeigte sich, dass bei den Frauen mit HPV-negativen OPSCC erneut Stratifizierungsungenauigkeiten zwischen den AJCC8-Stadien I-II ( $p=0.303$ ) und II-III ( $p=0.854$ ) auftraten. Bei den Frauen mit HPV-assoziierten OPSCC zeigte sich bei dieser Auswertung eine Ungenauigkeit in der Stadiendiskriminierung zwischen den Stadien II-III ( $p=0.681$ ) und ein Trend zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Stadien I-II ( $p=0.052$ ).

Die bessere Stratifizierung der AJCC8-Stadien bei den HPV-assoziierten männlichen Patienten bestätigte sich bei den HPV-assoziierten weiblichen Patienten nicht.

In Bezug auf die Auswertung der Stratifizierungsstärke der AJCC8-Stadien in Abhängigkeit des HPV-Status der weiblichen Patienten bestätigten sich die Stratifizierungsungenauigkeiten der HPV-unabhängigen Betrachtung.

### 5.3.2. Geschlechtsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte

Die Frauen der Gesamtkohorte wiesen in dem geschlechtsspezifischen Vergleich der 10-Jahresüberlebenszeit tendenziell ein besseres OS auf ( $p=0.068$ ).

Es wurden Faktoren untersucht, die das tendenziell bessere OS der Frauen erklären könnten. In der Patientencharakterisierung der Gesamtkohorte zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im TNM-Status der Patienten (T-Status:  $p=0.294$ , siehe Tabelle 6, N-Status:  $p=0.521$ , siehe Tabelle 12, M-Status:  $p=1.16$ , siehe Tabelle 16). Folglich zeigten weder Männer noch Frauen eine unterschiedliche Schwere in der Klinik der OPSCC. Daher können die geschlechtsspezifischen Unterschiede im OS nicht durch eine schwerere Klinik der männlichen Patienten erklärt werden.

Ein fortgeschrittenes Alter bei Erstdiagnose und die damit verbundene erhöhte Morbidität der männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patienten könnte das geschlechtsspezifische unterschiedliche OS erklären. Das Alter bei Erstdiagnose lag bei Frauen im Mittelwert bei 60 (59.98 Jahren) Jahren und bei Männern bei 60 (59.96 Jahren) Jahren, sodass kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter bei Erstdiagnose vorlag und somit durch ein fortgeschrittenes Alter und erhöhte Morbidität der Männer der geschlechtsspezifische Unterschied im Überleben nicht erklärt werden kann.

Ein unterschiedlicher physischer Zustand bei Erstdiagnose könnte für eine hohe Morbidität sprechen und somit erklären, dass die geschlechtsspezifischen Vergleiche im OS unterschiedlich sind. Im geschlechtsspezifischen Vergleich des ECOG-Status der Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0.963$ , siehe Tabelle 19). Folglich wiesen die männlichen Patienten keinen signifikant schlechteren physischen Status auf als die weiblichen Patienten, der das unterschiedliche geschlechtsspezifische OS erklären könnte.

Andere Studien konnten bereits zeigen, dass der Risikofaktor HPV-Assoziation einen Überlebensvorteil gegenüber den HPV-negativen OPSCC aufwies. Daher ergab sich die Frage, ob der HPV-Status im geschlechtsspezifischen Vergleich ungleich verteilt ist, und die Frauen einen höheren Anteil an HPV-assoziierten OPSCC aufwiesen, die den Unterschied im 10-Jahresüberleben zwischen Männer und Frauen erklären könnte. Im geschlechtsspezifischen Vergleich der Verteilung des HPV-Status zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p=0.325$ ), sodass dies das unterschiedliche 10-Jahresüberleben nicht erklären kann. Im intrageschlechtlichen Vergleich zeigte sich, wie in den anderen Studien, jeweils bei Frauen und Männern, dass die HPV-assoziierten OPSCC einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den HPV-negativen Patienten aufwiesen (in beiden Geschlechtern  $p$  (HPV- vs. HPV+)  $<.001$ ). Im geschlechtsspezifischen Vergleich in HPV-assoziierten und in HPV-negativen Patienten zeigte sich, dass es zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit im 10-Jahresüberleben gab ( $p(\text{HPV-})=0.093$  ,  $p(\text{HPV+})=0.939$ ). Daraus kann geschlussfolgert

werden, dass der Risikofaktor HPV-Infektion keinen signifikant unterschiedlichen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Geschlechts aufwies.

Ein unterschiedliches Konsumverhalten der Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum könnte den geschlechtsspezifischen Überlebensvorteil von Frauen erklären, wenn sich zeigte, dass Männer ein signifikant höheres Konsumverhalten gegenüber Frauen aufweisen. In Bezug auf den Risikofaktor Rauchen zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung im Konsumverhalten zwischen Männern und Frauen ( $p=0.832$ , siehe Tabelle 25). Auch im geschlechtsspezifischen Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, die jeweils rauchten oder Nichtraucher waren ( $p(\text{Rauchen-})=0.640$  vs.  $p(\text{Rauchen+})=0.112$ ). Das Konsumverhalten in Bezug auf den Risikofaktor Alkohol war signifikant ungleich verteilt ( $p<.001$ , siehe Tabelle 28). Die Männer konsumierten signifikant mehr Alkohol als die Frauen. Im geschlechtsspezifischen Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit im 10-Jahresüberleben zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, die jeweils Alkoholkonsum bejahten oder verneinten ( $p(\text{Alkohol-})=0.379$  vs.  $p(\text{Alkohol+})=0.579$ ).

Das unterschiedliche geschlechtsspezifische 10-Jahresüberleben ist folglich nicht durch ein signifikant unterschiedliches Konsumverhalten des Risikofaktors Rauchen zu erklären. Der Risikofaktor Alkoholkonsum könnte die geschlechtsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflusst haben, zeigt jedoch im Vergleich zwischen jeweils Alkoholkonsumierenden und keinen Alkohol konsumierenden Männern und Frauen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied im 10-Jahresüberleben.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Staging der Tumoren durch AJCC8, könnten das geschlechtsspezifische unterschiedliche 10-Jahresüberleben erklären. Würden die männlichen Patienten einen höheren Anteil an high-risk Tumoren (AJCC8-Stadien III-IV) gegenüber den weiblichen Patienten aufweisen, würde dies das geschlechtsspezifische unterschiedliche 10-Jahresüberleben erklären können. Bei der Betrachtung der geschlechtsspezifischen Einteilung in die AJCC8-Stadien I-IV ergab sich eine geschlechtsspezifische signifikante Ungleichverteilung der einzelnen AJCC8-Stadien I-IV ( $p=0.015$ ). Bei der dichotomen Auswertung der AJCC8-Stadien I-II (low risk) vs. III-IV (high risk) zeigten sich wiederum zwischen Frauen und Männern keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede ( $p=0.167$ ). Daraus könnte geschlossen werden, dass zwar signifikante Unterschiede im geschlechtsspezifischen Vergleich bei der Einteilung in die einzelnen AJCC8-Stadien I-IV bestehen, jedoch bei der Bewertung, ob ein high-risk oder ein low-risk-Tumor vorliegt, sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ergeben.

Fraglich bleibt, ob der geschlechtsspezifische signifikante Unterschied in Bezug auf die Einteilung der AJCC8-Stadien in low-risk (AJCC8 I-II) und high-risk (AJCC8 III-IV) einen

größeren Impact auf das Überleben der Patienten hat und daher in prospektiven Studien untersucht werden sollte.

#### **5.4. Therapieverteilung**

Bei der Auswertung der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie wiesen die weiblichen Patienten ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben als die männlichen Patienten auf ( $p=0.008$ ).

Fraglich ist, ob der HPV-Status das Therapieansprechen der Patienten beeinflusst und ob sich in Abhängigkeit des HPV-Status geschlechtsspezifische Unterschiede im OS ergeben.

Bei der Auswertung der Patienten mit HPV-negativen OPSCC bestätigte sich, dass die Frauen im geschlechtsspezifischen Vergleich der 10-Jahresüberlebenszeit einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Männern in der Therapieoption OP +/- Adjuvante Therapie aufwiesen ( $p=0.042$ ). Bei der Auswertung der Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC zeigte sich wiederum kein signifikant besseres Überleben der Frauen bei der Therapieoption OP +/- Adjuvante Therapie im Vergleich zu Männern ( $p=0.780$ ).

Bei den Patienten der Gesamtkohorte, die mit der Therapieoption „definitive Radiochemotherapie“ behandelt worden sind, ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der 10-Jahresüberlebenszeit ( $p=0.316$ ). Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im geschlechtsspezifischen Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des HPV-Status der Patienten ( $p(\text{HPV-negativ})=0.254$  vs.  $p(\text{HPV-assoziiert})=0.520$ ).

Bei der Auswertung der Therapieverteilung in zwei Kategorien („Operation +/- Adjuvante Therapie“ vs. „definitive Radiochemotherapie“) in den AJCC8 Stadien I-IV bei M0 zeigten sich in den AJCC8 Stadien I-III keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Im Stadium III/IV bei M0 wiesen die weiblichen Patientinnen bei der Therapieoption „Operation +/- Adjuvante Therapie“ ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben im Vergleich zu Männern auf ( $p=0.003$ ). Folglich wiesen Frauen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (AJCC8-Stadien III/IV) einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den männlichen Patienten auf. Fraglich ist, wodurch der Überlebensvorteil der Frauen im AJCC8-Stadium III/IV bei M0 bei der Therapieoption Operation +/- Adjuvante Therapie bedingt sein könnte.

In Bezug auf die Therapieoption der definitiven Radiochemotherapie zeigte sich zwar kein signifikant besseres 10-Jahresüberleben der Männer ( $p=0.311$ ), aber diese Therapieoption war die einzige Kategorie, in der Männer ein besseres Überleben aufwiesen als die weiblichen Patienten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Chemotherapeutika und die Strahlendosis ein besseres Therapie-Outcome bei den Männern bedingen, da in vorangegangenen Studien keine geschlechtsspezifische Auswertung der quantitativen Verteilung von Männern und Frauen erfolgte und somit die gewonnenen Ergebnisse ggf. männlich beeinflusst sind und für die weiblichen Patienten weniger geeignet sind.

## 5.5. Schlussfolgerung

Genderaspekte in der Onkologie gibt es an verschiedenen Stellen (siehe Publikationsbeispiele<sup>8,10,78</sup>). Die retrospektive Auswertung der bi-zentrischen Kohorte von Patienten mit Oropharynxkarzinom mit dem Fokus auf geschlechtsspezifische Unterschiede zeigte folgende Aspekte in der Genderonkologie auf:

Im Einklang mit den Daten aus der Literatur<sup>3</sup> konnte gezeigt werden, dass fast dreimal mehr Männer als Frauen an OPSCC erkrankten (371 (22.8%) Frauen vs. 1258 (77.2%) Männer). Wären die Kohorten nicht geschlechtsspezifisch ausgewertet worden, wäre es in dieser Untersuchung dazu gekommen, dass die Quantität des männlichen Geschlechts in den jeweiligen Kohorten, zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse, geführt haben könnte.

Als Gründe für die höhere Erkrankungsrate von Männern an OPSCC werden aktuell verschiedene Gründe, wie hormonelle Einflüsse, Immunantwort, HPV-Status und der unterschiedliche Lebensstil in Bezug auf Sexualpraktiken, Tabak- und Alkoholkonsum diskutiert.<sup>3</sup>

Bezüglich HPV-bedingter OPSCC ist ein weiterer Erklärungsansatz, für die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die zervikogenitale Mikrobiota. Frauen weisen im Vergleich zu Männern eine höhere Viruslast in der Genitalschleimhaut auf, obwohl die genitale HPV-Prävalenz ähnlich ist.<sup>13,14</sup> Im Einklang mit diesen Ergebnissen haben andere Studien berichtet, dass HPV häufiger von Frauen auf Männer übertragen wird als umgekehrt<sup>79,80</sup> und dass die HPV-Übertragung eher durch vaginal-oralen als durch penil-oralen Sex erfolgt.<sup>81</sup> Es wurde auch eine höhere Prävalenz onkogener HPV in der Mundhöhle von Männern im Vergleich zu Frauen festgestellt (10,1 % gegenüber 3,6 %) <sup>7,82</sup>, was zum Teil die höhere Prävalenz von HPV-bedingtem OPSCC bei Männern erklären könnte.<sup>4,83</sup> Ein weiterer Grund für die höhere HPV-Prävalenz bei Männern könnte eine höhere Anzahl von Sexualpartnern sein.<sup>4,84,85</sup> Dies steht im Einklang mit der Feststellung einer höheren Verbreitung unter (nicht geimpften) Männern, die Sex mit Männern haben.<sup>18,86-88</sup>

Des Weiteren könnten Unterschiede bei den Sexualhormonen, die Ursache für geschlechtsspezifischen Unterschiede bei OPSCC, unabhängig von der HPV-Infektion, sein. Dass Hormone eine wichtige und meist schützende Rolle spielen können, konnte beispielsweise beim hepatozellulären Karzinom gezeigt werden.<sup>15</sup>

Bezüglich der Sexualhormone in Bezug auf HNSCC konnte in einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt werden, dass das Risiko, an HNSCC zu erkranken, umgekehrt mit der endogenen und exogenen Östrogenexposition korreliert war.<sup>16</sup> In Bezug auf die endogene Hormonexposition wies der Autor darauf hin, dass Frauen, die vor dem 35. Lebensjahr ein Kind zur Welt brachten, ein geringeres Risiko für HNSCC hatten als ältere Frauen oder Frauen, die nie schwanger

waren. Zudem kann der weibliche Hormonhaushalt durch Rauchen und Alkoholkonsum beeinflusst werden.<sup>16,17</sup> Es ist bekannt, dass Rauchen den Östrogenabbau erhöht<sup>18</sup>, was ein Grund dafür sein könnte, dass das Rauchen bei Frauen ein anderes Risiko für die Entwicklung eines HNSCC hat als bei Männern.

In der untersuchten Kohorte wurde der HPV-Status und der Lebensstil in Bezug auf Tabak- und Alkoholkonsum untersucht. In der geschlechtsspezifischen Verteilung des HPV-Status und des Tabakkonsums ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Folglich begründen diese Risikofaktoren die höhere Erkrankungsrate der Männer an OPSCC in der vorliegenden Kohorte nicht. Da keine Sexualanamnese erhoben worden ist, konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in dieser untersucht werden. Fraglich bleibt welche hormonellen Einflüsse das geschlechtsspezifische Erkrankungsrisiko an OPSCC bedingen könnten. Auch bleibt die vermutete geschlechtsspezifisch verschiedene Immunantwort in der vorliegenden Untersuchung unbeantwortet.

In der untersuchten Kohorte waren Alter, ECOG-Status, HPV-Status, AJCC8-Stadium (high-risk), Tumorgröße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung, Therapieverteilung und Nikotinkonsum zwischen Männern und Frauen gleich verteilt. Trotzdem ergaben sich geschlechtsspezifische Unterschiede im OS. Frauen wiesen im Vergleich zu Männern einen Trend zu einem besseren OS auf. Dies steht im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Studie von Preissner et al., die in einer Kohorte von fast 150.000 Patienten mit HNSCC ein signifikant besseres 5-Jahres-OS bei Frauen nachweisen konnte.<sup>3</sup> Die bisher veröffentlichten Daten zum OPSCC können nicht erklären, wodurch der Überlebensvorteil für Frauen im Vergleich zu Männern mit OPSCC, entsteht.<sup>3</sup> Bei der geschlechtsspezifischen Auswertung von anderen Krebsentitäten konnten der Überlebensvorteil von Frauen beispielsweise über ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose<sup>89</sup>, einem geringeren Nikotinkonsum oder mit geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Krankheitsphänotypen<sup>90</sup> erklärt werden.

Die Auswertung der geschlechtsspezifischen Verteilung des Risikofaktor Rauchen ergab keine signifikanten Unterschiede. Das bessere OS der Frauen konnte nicht durch ein höheres Konsumverhalten von Tabak der Männer erklärt werden. Eine Einschränkung ist dabei die fehlende Granularität in Bezug auf die Raucherhistorie, die als binär betrachtet wird, da keine ausreichenden Daten über die Anzahl der Packungsjahre verfügbar waren.

Die Auswertung des Risikofaktors Alkohol zeigte, dass in der Gesamtkohorte eine signifikante höhere Anzahl von Männern Alkoholkonsum angaben als Frauen. Alkoholkonsum stellt vor allem bei HPV-negativen OPSCC einen wichtigen Risikofaktor dar. Daher wurde der

Alkoholkonsum auch in den Subgruppen T1-2,N+ und T1-2,N+,HPV- analysiert. Hier zeigten sich keine geschlechtsspezifischen signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend kann das bessere OS der Frauen nicht über ein unterschiedliches Konsumverhalten der Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum erklären. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Preissner et al. (2022)<sup>3</sup>, die in ihrer großen Studienpopulation ebenfalls keine Unterschiede beim Tabak- und Alkoholkonsum feststellen konnten. Eine Einschränkung der vorliegenden Studie besteht darin, dass die Menge des Alkoholkonsums nicht bewertet werden kann, da über die Jahre hinweg nicht genügend Daten verfügbar waren.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist der HPV-Status der Patienten. In Übereinstimmung mit anderen repräsentativen Studien (wie z. B. der RTOG-0129-Studie oder den Daten von Preissner et al.<sup>3</sup>) zeigte sich auch in der untersuchten Kohorte ein signifikant besseres 5-Jahres-OS von Patienten mit HPV-positivem OPSCC im Vergleich zu Patienten mit HPV-negativen OPSCC (5-Jahres-OS Frauen: HPV-positiv 62% vs. HPV-negativ 25%, 5-Jahres-OS Männer: HPV-positiv 58% vs. HPV-negativ 20%).

In der vorliegenden Kohorte wurde HPV-Positivität als HPV-DNA- und p16-positiv definiert. Dies ist wichtig zu betonen, da die Definition von HPV-positivem OPSCC (ob nur durch Überexpression von p16, unabhängig von HPV-DNA oder eine Kombination von HPV-DNA und p16-Positivität) in der Literatur immer noch kontrovers diskutiert wird und nicht einheitlich ist.<sup>44,91-94</sup> Zusätzlich zu den p16 + /HPV + Fällen zeigten 62 Patienten eine p16-Überexpression, aber ein HPV-DNA-negatives OPSCC (was einer Rate von 4,9% falsch positiver p16-Fälle entspricht), vergleichbar mit der vorhergesagten Rate falsch positiver p16-Fälle (3,8%), die durch eine kürzlich veröffentlichte Formel von Gallus et al. berechnet wurde.<sup>80</sup> Jüngste Studien<sup>44,91-94</sup> ergaben, dass Patienten mit p16 + /HPV- OPSCC die gleiche oder nur eine geringfügig bessere Prognose als p16-/HPV- Fälle zu haben scheinen. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen hatten Patienten der vorliegenden Kohorte mit p16 + /HPV- OPSCC (und p16-/HPV + OPSCC) ein deutlich schlechteres OS als Patienten mit p16 + /HPV + OPSCC.

In der untersuchten Kohorte zeigte sich zudem, dass die Frauen mit HPV-negativem OPSCC ein signifikant besseres OS zeigten im Vergleich zu Männern mit HPV-negativem OPSCC. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Preissner et al. (2022)<sup>3</sup>, wo das bessere OS in der HPV-positiven Kohorte gefunden wurde. Eine von den Autoren selbst erwähnte Schwachstelle in ihrer retrospektiven Studienkohorte war die unklare Herkunft der HPV-Testproben.

In Ergänzung zu Preissner et al. wurde das OS in verschiedenen Subgruppen analysiert.

In der Subgruppe mit kleinem Tumor und lymphatischer Metastasierung (T1-2, N +) ergaben sich in den Patientencharakteristika keine Unterschiede, dennoch wiesen Frauen der Subgruppe T1-2, N+ ein besseres OS im Vergleich zu Männern auf ( $p=0.008$ ). Auch bei HPV-negativen Patienten der Subgruppe zeigten Frauen im Vergleich zu Männern ein signifikant besseres OS ( $p=0.013$ ). Zwischen Männern und Frauen der Subgruppe (T1-2, N +) , die ein HPV-assoziiertes OPSCC aufwiesen, ergaben sich keine Unterschiede im OS.

HPV-negative OPSCC sind oft Noxen assoziiert. Daher wäre eine Erklärung für das bessere OS der Frauen mit HPV-negativen OPSCC, dass diese einen geringeren Konsum von Tabak und Alkohol aufwiesen. Dies war in der vorliegenden Kohorte nicht der Fall. Beide Risikofaktoren waren zwischen Frauen und Männer der Subgruppe T1-2,N+ gleichverteilt. Dies könnte dafürsprechen, dass Frauen mit HPV-negativen OPSCC gegenüber Männern mit HPV-negativen OPSCC eine geringere Mortalität aufweisen, bzw. der HPV-Status einen unterschiedlichen Einfluss auf Männer und Frauen in der Subgruppe T1-2, N+ aufweist.

Darüber hinaus zeigte sich bei der Auswertung des Risikofaktors Rauchen in den Subgruppen, dass Rauchen bei Männern und Frauen einen unterschiedlichen Einfluss auf das OS zu haben scheint: Rauchende weibliche Patienten hatten ein signifikant besseres OS in der Subgruppe T1-T2, N+ ( $p=0.014$ ) und in der Subgruppe T1-2, N+, HPV- ( $p=0.004$ ) im Vergleich zu Männern der gleichen Subgruppe. Dies kann nicht durch unterschiedliche Behandlungen von Männern und Frauen erklärt werden, da beide etwa den gleichen Anteil an chirurgischer Therapie vs. definitiver RCT aufweisen (Frauen: 86,2% erhielten eine Operation +/- adjuvante Therapie; 13,8% dRCT. Männer: 83,6 % erhielten eine Operation +/- adjuvante Therapie; 16,4 % dRCT). Eine Erklärung könnte sein, dass Rauchen den Hormonhaushalt bei Frauen anders beeinflusst als bei Männern, da Rauchen bekanntermaßen den Östrogenabbau erhöht und somit einen Überlebensvorteil gegenüber Männern verschaffen könnte.<sup>17</sup> Zudem scheint der HPV-Status der Patienten die unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit bei gleicher Klinik (T1-2, N+) bei Rauchern bei HPV-Negativität zu verstärken.

Es konnte auch gezeigt werden, dass weibliche Patienten, die mit einer chirurgischen ± adjuvanten Therapie im Vergleich zu einer definitiven RCT behandelt wurden, ein signifikant besseres OS hatten als Männer. Die gleichen Ergebnisse wurden bei weiblichen Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Untergruppe AJCC III-IV, M0) gefunden.

Auch in der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie zeigten Frauen ein signifikant besseres 10-Jahresüberleben im Vergleich zu Männern ( $p=0.008$ ). Der festgestellte Überlebensvorteil der weiblichen Patienten bei der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie könnte durch ein besseres Therapieansprechen der Frauen bedingt sein. Auch könnte in Zusammenschau mit dem Trend zum besseren 10-Jahresüberleben der Frauen der Gesamtkohorte ( $p=0.068$ ) von

einer reduzierten Mortalität von OPSCC bei Frauen ausgegangen werden. Die reduzierte Mortalität von OPSCC für Frauen würde das bessere Therapieansprechen und somit das bessere OS der Frauen erklären. Zusammenfassend könnte dies ein Hinweis auf eine unterschiedliche Pathologie und ein unterschiedliches biologisches Verhalten der OPSCC im geschlechtsspezifischen Vergleich sein.

Bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte, die mit OP +/- adjuvanter Therapie behandelt wurden zeigten die Frauen wiederum ein besseres OS ( $p=0.042$ ). Bei den Patienten, die ein HPV-assoziiertes OPSCC aufwiesen, zeigten sich in keiner Therapieoption signifikante Unterschiede im OS von Männern und Frauen. Dies bekräftigt die Annahme, dass der HPV-Status nicht nur in der Subgruppe T1-2, N+ einen unterschiedlichen Einfluss auf das OS von Männern und Frauen hat. Einerseits könnte ein besseres Therapieansprechen der Frauen mit HPV-negativem OPSCC das bessere OS begründen. Zum anderen könnte auch hier von einer geringeren Mortalität von OPSCC für Frauen bei HPV-Negativität ausgegangen werden. Der geschlechtsspezifische Vergleich des OS in Bezug auf den HPV-Status der Patienten zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede im OS ( $p(\text{HPV-negativ})=0.129$  vs.  $p(\text{HPV-assoziiert})=0.817$ ), sodass von einem besseren Therapieansprechen der Frauen ausgegangen werden könnte.

Auch wiesen die weiblichen Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium (Untergruppe AJCC III-IV, M0) ein besseres OS im Vergleich zu Männern auf ( $p=0.003$ ).

Das bessere OS der Frauen im fortgeschrittenen AJCC8 Stadium (AJCC8 III/IV, M=0) bei der Therapieoption OP +/- adjuvante Therapie könnte ein weiterer Hinweis auf ein besseres Therapieansprechen der Frauen sein oder durch eine reduzierte Mortalität der high-risk OPSCC für Frauen bedingt sein. Die reduzierte Mortalität könnte, wie oben skizziert, auf eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Pathologie der OPSCC zurückzuführen sein.

Betrachtet man das 10-Jahresüberleben in Patienten im AJCC8-Stadium III/IV bei M0 ohne den Faktor der Therapieoption Operation +/- Adjuvante Therapie zu berücksichtigen, zeigt sich kein signifikanter Überlebensvorteil der Frauen ( $p=0.089$ ). Dies spricht dafür, dass das bessere Überleben von Patienten mit AJCC8-Stadien III/IV bei M0 durch ein besseres Therapieansprechen, auf die Therapie Operation +/- Adjuvante Therapie, der Frauen beeinflusst wird.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist die fehlende Untersuchung des krankheitsfreien Überlebens (DFS), diese hätte genauere Informationen über das OS bei OPSCC liefern können.

In der untersuchten Kohorte ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verteilung des HPV-Status. Das bessere OS der Frauen kann folglich nicht über einen höheren

Anteil an HPV-assoziierten OPSCC erklärt werden. Der HPV-Status beeinflusste folglich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Männern und Frauen im gleichen Maße.

Das OS wurde auch im Hinblick auf die verschiedenen AJCC8-Stadien analysiert. Die Stadiendiskriminierung der AJCC8-Klassifikationsstadien zeigte im geschlechtsspezifischen Vergleich Unterschiede in der Genauigkeit der Diskriminierung. Die männlichen Patienten der Gesamtkohorte wiesen zwischen allen Stadien eine signifikante Stratifizierung auf, bei den Frauen fehlte die Signifikanz zwischen den Stadien II und III. Das AJCC8 ist die erste Edition, in der der p16-Status berücksichtigt wird. Daher wurde die Stratifizierung auch in Bezug auf den HPV-Status der Patienten untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass bei männlichen Patienten mit p16-negativem OPSCC sowie bei Frauen mit p16-positivem und -negativem OPSCC keine Signifikanz zwischen den verschiedenen Stadien besteht.

Die aktuell angewandten Kriterien (TNM-Status, HPV-Status) zur Einteilung in AJCC8 scheinen besser geeignet zu sein, um die Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen Patienten vorherzusagen, als die der weiblichen Patienten. Die Annahme, dass sich Unterschiede in der Stratifizierungsstärke der AJCC8-Stadien in Abhängigkeit der Voraussetzung einer p16-Expression in der Gesamtkohorte ergeben könnten, wurde in der vorliegenden Gesamtkohorte nicht bestätigt.

Die Kriterien zur Einteilung in AJCC8 I-V sollten daher in zukünftigen Studien mit größeren Kohorten überprüft werden, um eine höhere Prognosesicherheit für HPV-negative Patienten zu gewährleisten. . Fraglich ist, ob die AJCC8-Kriterien eine höhere Prognosesicherheit zeigen könnten, wenn sie Männer und Frauen separiert, betrachten würde.

Aufgrund der 5-Jahres-Überlebensrate von 80% bei HPV-assoziierten OPSCC zu 40-50% bei HPV-negativen OPSCC wird aktuell über eine Deintensivierung der Therapie bei HPV-assoziierten OPSCC diskutiert. In der retrospektiven geschlechtsspezifischen Auswertung der Gesamtkohorte zeigte sich eine signifikant bessere Überlebensrate der Frauen in der Subgruppe T1-2, N+ in der 10-Jahresüberlebenszeit ( $p=0.008$ ) und ein Trend in der 5-Jahresüberlebenszeit ( $p=0.067$ ). Zudem ist von einem besseren Therapieansprechen von Frauen gegenüber Männern in der untersuchten Kohorte auszugehen. Daraus ergibt sich, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Überlebenszeit in weiteren Auswertungen betrachtet werden sollten. Sollten die prospektiven Auswertungen das bessere Überleben der Frauen bestätigen, könnten wie bei den HPV-assoziierten Patienten, prospektive Studien das Downstaging der Therapie in Bezug auf den Austausch der Platinderivate oder in Form der Reduktion der Strahlendosis, untersuchen.

## **5.6. Ausblick**

Die Untersuchung der Patienten mit Oropharynxkarzinom zeigte neue Erkenntnisse über geschlechtsspezifische Unterschiede beim OPSCC:

Frauen zeigten in verschiedenen Untergruppen ein deutlich besseres OS als Männer. Männer weisen eine höhere Stratifizierungsgenauigkeit auf als Frauen gemäß AJCC8. Die höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen könnte eine Therapiede Eskalation begründen. Dazu müssten prospektive Studien untersuchen, in welcher Weise diese Therapiede Eskalation umgesetzt werden könnte. Würde sich die Therapiede Eskalation beispielsweise auf die adjuvante Strahlendosis beziehen, würde in dieser Patientengruppe die Langzeitfolge der Strahlenschäden reduziert werden können.

Das Geschlecht scheint ein unabhängiger Risikofaktor zu sein, der bei Diagnoseverfahren, Klassifizierung und klinischer Entscheidungsfindung für Patienten mit OPSCC berücksichtigt werden sollte. Die Ursache für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede kann nicht hinreichend erklärt werden und muss in künftigen Studien untersucht werden. Das Verständnis der geschlechtsspezifischen Unterschiede im OS bei OPSCC könnte sich auf zukünftige Studien auswirken, insbesondere in Zeiten der personalisierten Medizin.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**(3): 209-49.
2. Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, et al. [HPV - A different view on Head and Neck Cancer]. *Laryngorhinootologie* 2018; **97**(S 01): S48-S113.
3. Preissner SH, Nahles S, Preissner S, Heiland M, Koerdt S. Influence of sex on survival rates of HPV-positive oropharyngeal cancers. *Front Oncol* 2022; **12**: 917890.
4. Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016; **108**(6): djv403.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; **29**(32): 4294-301.
6. Wittekindt C, Wagner S, Bushnak A, et al. Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila)* 2019; **12**(6): 375-82.
7. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. NHANES 2009-2012 Findings: Association of Sexual Behaviors with Higher Prevalence of Oral Oncogenic Human Papillomavirus Infections in U.S. Men. *Cancer Res* 2015; **75**(12): 2468-77.
8. Quaas A, Biesma HD, Wagner AD, et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer - A pooled analysis of three European cohorts. *Eur J Cancer* 2022; **173**: 95-104.
9. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A, et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. *Ann Oncol* 2019; **30**(12): 1914-24.
10. Yuan Y, Liu L, Chen H, et al. Comprehensive Characterization of Molecular Differences in Cancer between Male and Female Patients. *Cancer Cell* 2016; **29**(5): 711-22.
11. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18**(2): 541-50.
12. Auguste A, Joachim C, Deloumeaux J, et al. Head and neck cancer risk factors in the French West Indies. *BMC Cancer* 2021; **21**(1): 1071.
13. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog* 2020; **16**(3): e1008376.
14. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health* 2020; **8**: 552028.
15. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; **317**(5834): 121-4.
16. Hashim D, Sartori S, La Vecchia C, et al. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. *Cancer Med* 2017; **6**(8): 1998-2007.
17. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**(2): 628-32.
18. Darwich L, Canadas MP, Videla S, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. *Sex Transm Dis* 2013; **40**(8): 611-8.
19. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; **121**(8): 1813-20.
20. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**(1): 24-35.
21. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2014; **50**(5): 380-6.

22. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2017; **123**(9): 1566-75.
23. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol* 2010; **6**(11): 1771-9.
24. Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH, et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18**(4): 1092-100.
25. Dietz A, Pirlich M, Wiegand S. [Current Status of therapy and prophylaxis of oropharyngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie* 2018; **97**(2): 123-37.
26. Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Mundhöhle und Rachen. 2021.  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle\\_Rachenkrebs/mundhoehle\\_rachen\\_node.html;jsessionid=A54602A70470DC4077FC747C73764982.internet081](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Mundhoehle_Rachenkrebs/mundhoehle_rachen_node.html;jsessionid=A54602A70470DC4077FC747C73764982.internet081) (accessed 11.03.2022 2022).
27. Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe* 2019; **25**(3): 190-200.
28. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; **67**(33): 918-24.
29. Baboci L, Holzinger D, Boscolo-Rizzo P, et al. Low prevalence of HPV-driven head and neck squamous cell carcinoma in North-East Italy. *Papillomavirus Res* 2016; **2**: 133-40.
30. Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009; **125**(2): 362-6.
31. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; **17**(4): 440-51.
32. Vahl JM, Wigand MC, Denking M, et al. Increasing Mean Age of Head and Neck Cancer Patients at a German Tertiary Referral Center. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(4).
33. Dietz A. Behandlungsstrategien beim Oropharynxkarzinom. *Der Onkologe* 2019; **25**(3): 210-23.
34. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
35. Suchan M, Wuerdemann N, Sharma SJ, Klussmann JP. [HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma-Incidence steadily rising]. *HNO* 2021; **69**(7): 599-608.
36. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; **324**(1): 17-27.
37. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; **356**(19): 1944-56.
38. D'Souza G, McNeel TS, Fakhry C. Understanding personal risk of oropharyngeal cancer: risk-groups for oncogenic oral HPV infection and oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017; **28**(12): 3065-9.
39. Hoffmann D, Melikian A, Adams JD, Brunneemann KD, Haley NJ. New aspects of tobacco carcinogenesis. *Carcinog Compr Surv* 1985; **8**: 239-56.
40. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol* 1998; **11**(6): 559-603.
41. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1999; **91**(14): 1194-210.
42. Wistuba, II, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**(18): 1366-73.
43. Sharma SJ, Linke JJ, Kroll T, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C. [Current practice of tumour endoscopy in German ENT-clinics]. *Laryngorhinootologie* 2013; **92**(3): 166-9.

44. Wagner S, Prigge ES, Wuerdemann N, et al. Evaluation of p16(INK4a) expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation. *Br J Cancer* 2020; **123**(7): 1114-22.
45. Sharma SJ, Wagner S, Reder HSF, et al. The 8th edition AJCC/UICC TNM staging for p16-positive oropharyngeal carcinoma: is there space for improvement? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018; **275**(12): 3087-91.
46. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; **18**(7): 40.
47. Wichmann G. Variation of HPV Subtypes with Focus on HPV-Infection and Cancer in the Head and Neck Region. *Recent Results Cancer Res* 2017; **206**: 113-22.
48. Wagner S, Wurdemann N, Hubbers C, et al. [HPV-associated head and neck cancer : mutational signature and genomic aberrations]. *HNO* 2015; **63**(11): 758-67.
49. van Gysen K, Stevens M, Guo L, et al. Validation of the 8(th) edition UICC/AJCC TNM staging system for HPV associated oropharyngeal cancer patients managed with contemporary chemo-radiotherapy. *BMC Cancer* 2019; **19**(1): 674.
50. Wurdemann N, Wagner S, Sharma SJ, et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2017; **7**: 129.
51. Wagner S, Reder H, Sharma SJ, Wurdemann N, Wittekindt C, Klussmann JP. [HPV-associated oropharyngeal cancer-incidence, trends, diagnosis, and treatment]. *Urologe A* 2018; **57**(12): 1457-63.
52. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012; **30**(17): 2102-11.
53. Wittekindt C, Wagner S, Klussmann JP. [HPV-associated head and neck cancer. The basics of molecular and translational research]. *HNO* 2011; **59**(9): 885-92.
54. Rivera F, Garcia-Castano A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutierrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; **9**(10): 1421-8.
55. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**(5): 1198-205.
56. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; **20**(10): 1349-59.
57. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. *Head Neck* 2011; **33**(12): 1683-94.
58. Wittekindt C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; **94**(9): 2511-6.
59. Wittekindt C. Probleme der Residualtumorklassifikation – speziell R1. *Der Chirurg* 2007; **78**(9): 785-91.
60. Kwok P, Gleich O, Hubner G, Strutz J. Prognostic importance of "clear versus revised margins" in oral and pharyngeal cancer. *Head Neck* 2010; **32**(11): 1479-84.
61. Golusinski W, Golusinska-Kardach E. Current Role of Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer. *Front Oncol* 2019; **9**: 388.
62. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; **134**(5): 536-8.
63. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; **350**(19): 1937-44.
64. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**(19): 1945-52.

65. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; **92**(1): 4-14.
66. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006; **6**: 28.
67. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; **32**(30): 3365-73.
68. Joseph AW, Guo T, Hur K, et al. Disease-free survival after salvage therapy for recurrent oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; **38 Suppl 1**: E1501-9.
69. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**(10166): 51-60.
70. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; **393**(10166): 40-50.
71. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; **393**(10167): 156-67.
72. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016; **375**(19): 1856-67.
73. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M, Group HPVVIS. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019; **394**(10197): 497-509.
74. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**(14): 1340-8.
75. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018; **36**(3): 262-7.
76. Robert-Koch-Institut. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epidemiologisches Bulletin* 26/2018 2018; **26**.
77. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; **133**(9): 916-47.
78. Ozdemir BC, Csajka C, Dotto GP, Wagner AD. Sex Differences in Efficacy and Toxicity of Systemic Treatments: An Undervalued Issue in the Era of Precision Oncology. *J Clin Oncol* 2018; **36**(26): 2680-3.
79. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**(6): 888-94.
80. Widdice L, Ma Y, Jonte J, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis* 2013; **207**(8): 1286-94.
81. Saunders CL, Meads C, Abel GA, Lyratzopoulos G. Associations Between Sexual Orientation and Overall and Site-Specific Diagnosis of Cancer: Evidence From Two National Patient Surveys in England. *J Clin Oncol* 2017; **35**(32): 3654-61.
82. D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One* 2014; **9**(1): e86023.
83. Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol* 2014; **50**(5): 364-9.
84. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; **19**(5): 306-27.

85. Morand GB, Cardona I, Cruz S, et al. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Oropharyngeal and Cervical Cancer: The Next De-Intensification Strategy? *Int J Mol Sci* 2022; **23**(15).
86. Sudenga SL, Torres BN, Silva R, et al. Comparison of the Natural History of Genital HPV Infection among Men by Country: Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; **26**(7): 1043-52.
87. Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2021; **21**(10): 1448-57.
88. Rollo F, Latini A, Pichi B, et al. Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *PLoS One* 2017; **12**(9): e0184623.
89. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCARE-4 data. *Eur J Cancer* 2009; **45**(6): 1017-27.
90. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol* 2006; **1**(5): 441-6.
91. Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, et al. Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol* 2023; **24**(3): 239-51.
92. Nauta IH, Rietbergen MM, van Bokhoven A, et al. Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol* 2018; **29**(5): 1273-9.
93. Bussu F, Sali M, Gallus R, et al. HPV infection in squamous cell carcinomas arising from different mucosal sites of the head and neck region. Is p16 immunohistochemistry a reliable surrogate marker? *Br J Cancer* 2013; **108**(5): 1157-62.
94. Gallus R, Nauta IH, Marklund L, et al. Accuracy of p16 IHC in Classifying HPV-Driven OPSCC in Different Populations. *Cancers (Basel)* 2023; **15**(3).
95. Brian O'Sullivan JDB, Anil D'Cruz, Martin Fey, Raphael E. Pollock, Jan Vermorken, Shao Hui Huang *The Manual of Clinical Oncology*, Ninth Edition: Wiley-Blackwell; 9. Edition (18. September 2015), International Union Against Cancer (UICC); 2015.

## 7. Anhang

### Anatomische Bezirke und Unterbezirke:

Oropharynx (C01, C05.1,2, C09.0,1,9, C10.0,2,3)

1. Vorderwand (glossoepiglottische Region)
  - a) Zungengrund (hinter den Papillae circumvallatae oder hinteres Drittel) (C01)
  - b) Vallecula (C10.0)
2. Seitenwand (C10.2)
  - a) Tonsillen (C09.9)
  - b) Fossa tonsillaris (C09.0) und Gaumenbögen (C09.1)
  - c) Glossotonsillarfurche (C09.1)
3. Hinterwand (C10.3)
4. Obere Wand
  - a) Orale Oberfläche des weichen Gaumens (C05.1)
  - b) Uvula (C05.2)

### T – Primärtumor

#### T-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen

---

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
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 linguale Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: 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 Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Anmerkung: \*Schleimhautausbreitung zur laryngealen Oberfläche der Epiglottis von Primärtumoren der Zungenbasis und Vallecula gilt nicht als Invasion des Larynx

Tabelle 1.62: T-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen, (ohne Durchführung einer p16-Immunhistochemie)

#### T-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen

---

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
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 linguale Oberfläche der Epiglottis

---

T4	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus, M. styloglossus), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harten Gaumen oder Unterkiefer, M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, lateralen Nasopharynx, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis
----	---

Tabelle 1.6: T-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen, (immunhistochemischer Nachweis einer p16-Überexpression)

## N- Regionäre Lymphknoten

### N-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen (klinisch)

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben: <b>N2a:</b> Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung <b>N2b:</b> Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung <b>N2c:</b> Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung <i>oder</i> in multiplen, ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Anmerkung: Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen. In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Tabelle 1.7: klinische N-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen

### N-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen (pathologisch)

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

pN2	Metastase(n) wie nachfolgend beschrieben: <b>N2a:</b> Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3 cm aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung <b>N2b:</b> Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung <b>N2c:</b> Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
pN3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung <i>oder</i> in multiplen, ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung

Anmerkung: Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen. In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Tabelle 1.7: pathologische N-Klassifikation von p16-negativen Oropharynxkarzinomen

#### **N-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen (klinisch)**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastasen in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 6cm in größter Ausdehnung

Anmerkung: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

Tabelle 1.8: klinische N-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen

#### **N-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen (pathologisch)**

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in bis zu 4 Lymphknoten
pN2	Metastase(n) in 5 oder mehr Lymphknoten.

Tabelle 1.8: pathologische N-Klassifikation von p16-positiven Oropharynxkarzinomen

### Stadien – p16-negative Oro- und Hypopharynxtumoren nach UICC8

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

Tabelle 1.2: UICC-8-Stadieneinteilung von p-16-negativen Oro- und Hypopharynxkarzinomen

### Stadien – p16-positive Oropharynxtumoren nach UICC8 (klinisch)

Stadium 0	Tis	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 1.3: klinische UICC-8-Stadieneinteilung von p16-positiven Oropharynxkarzinomen

### Stadien – p16-positive Oropharynxtumoren nach UICC8 (pathologisch)

Stadium 0	Tis	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

Tabelle 1.4: pathologische UICC-8-Stadieneinteilung von p16-positiven Oropharynxkarzinomen

## Prognosefaktoren-Gitter für Tumoren des Oropharynx

Prognosefaktoren	Tumor-bezogen	Wirt-bezogen	Umweltbezogen
<b>Essentielle</b>	HPV-Status T-Kategorie, N-Kategorie	Rauchen (während der Radiotherapie), Allgemeinzustand	- Qualität der behandelnden Institution (Qualität des Stagings u. Expertise in multidisziplinärer Behandlung)
<b>Zusätzliche</b>	- Anzahl der Lymphknoten - Level der Lymphknoten - Tumolvolumen	Alter Komorbidität	Möglichkeit, die Standardbehandlung zu erhalten, Bestrahlungsdosis, Gesamtbehandlungszeit, Qualität der Radiotherapie
<b>Neu oder vielversprechend</b>	EGFR-Expression, p53, Bcl-2, ERCC1	Lebensqualität	

**Quelle:** Manual of Clinical Oncology, 9th ed. O'Sullivan, B.<sup>95</sup>

## 7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 *Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T 1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status; 10-Jahresüberlebenszeit, n(Gesamt)=517, n(Frauen)=121, n(Männer)= 396,  $\chi^2(1)=6.955$ ,  $p=0.008$ .* Seite 50
- Abbildung 2 *Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T 1-2, N+, HPV-, 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=211, n(Frauen)=51, n(Männer)=160,  $\chi^2(1)=6.205$ ,  $p=0.013$ .* Seite 51
- Abbildung 3 *Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T 1-2, N+, HPV+, 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=203, n(Frauen)=49, n(Männer)=154,  $\chi^2(1)=0.641$ ,  $p = 0.423$ .* Seite 52
- Abbildung 4 *Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T1-2, N+, unabhängig vom HPV-Status, Risikofaktor Nikotin positiv, 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=258, n(Frauen)=60, n(Männer)=198,  $\chi^2(1)=6.052$ ,  $p=0.014$ .* Seite 54
- Abbildung 5 *Geschlechtsspezifisches Überleben in der Patientengruppe T1-2, N+, HPV-, Risikofaktor Nikotin positiv, 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=140, n(Frauen)=33, n(Männer)=107,  $\chi^2(1)=8.353$ ,  $p=0.004$ .* Seite 55
- Abbildung 6 *Stratifizierung von AJCC8 bei Männern, unabhängig vom HPV-Status, 5-Jahresüberlebenszeit; n (Männer)=873,  $p(I vs. II)=0.017$ ,  $p(II vs. III)<.001$ ,  $p(III vs. IV)<.001$ .* Seite 60
- Abbildung 7 *Stratifizierung von AJCC8 bei Frauen, unabhängig vom HPV-Status, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Frauen)=255,  $p(I vs. II)=0.023$ ,  $p(II vs. III)=0.992$ ,  $p(III vs. IV)=0.001$ .* Seite 61
- Abbildung 8 *Stratifizierung von AJCC8 bei Männern mit HPV-negativen OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Männer)= 605,  $p(I vs. II)=0.437$ ,  $p(II vs. III)=0.008$ ,  $p(III vs. IV)=0.002$ .* Seite 63
- Abbildung 9 *Stratifizierung von AJCC8 bei Frauen mit HPV-negativen OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Frauen)=172,  $p(I vs. II)=0.317$ ,  $p(II vs. III)=0.905$ ,  $p(III vs. IV)=0.005$ .* Seite 64
- Abbildung 10 *Stratifizierung von AJCC8 bei Männern mit HPV-positiven OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Männer)=267,  $p(I vs. II)=0.005$ ;  $p(II vs. III)=0.030$ ,  $p(III vs. IV)=0.04$ .* Seite 66

Abbildung 11	<i>Stratifizierung von AJCC8 bei Frauen mit HPV-positiven OPSCC, 5-Jahresüberlebenszeit; n(Frauen)= 83, p(I vs. II)=0.033, p(II vs. III)=0.977, p(III vs. IV)=0.090.</i>	Seite 67
Abbildung 12	<i>Geschlechtsspezifisches Überleben der Gesamtkohorte in der 5- und 10-Jahresüberlebenszeit, n(Gesamt)=1548, n(Frauen)=346, n(Männer)=1202, <math>\chi^2(1)=3.337</math>, <math>p=0.068</math> (10-Jahres-OS), <math>p=0.145</math> (5-Jahres-OS).</i>	Seite 68
Abbildung 13	<i>Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption OP +/- Adjuvante Therapie, 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=887, n(Frauen)=208, n(Männer)=679, <math>\chi^2(1) = 7.003</math>, <math>p=0.008</math> (10-Jahres-OS), <math>p=0.029</math> (5-Jahres-OS).</i>	Seite 70
Abbildung 14	<i>Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption dRCT (n=456), 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=456, n(Frauen)=91, n(Männer)=365, <math>\chi^2(1)=1.005</math>, <math>p=0.316</math> (10-Jahres-OS), <math>p=0.377</math> (5-Jahres-OS).</i>	Seite 71
Abbildung 15	<i>Geschlechtsspezifisches Überleben bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC bei der Therapieoption „OP + Adjuvante Therapie“, 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=436, n(Frauen)=104, n(Männer)=332, <math>\chi^2(1) = 4.117</math>, <math>p=0.042</math> (10-Jahres-OS), <math>p=0.059</math> (5-Jahres-OS).</i>	Seite 72
Abbildung 16	<i>Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption OP + adjuvante Therapie im AJCC8 St. III (HPV+) und St. IV (HPV-), 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)=275, n(Frauen)=64, n(Männer)=211, <math>\chi^2(1) = 8.782</math>, <math>p=0.003</math> (10-Jahres-OS), <math>p=0.008</math> (5-Jahres-OS).</i>	Seite 74
Abbildung 17	<i>Geschlechtsspezifisches Überleben bei der Therapieoption dRCT im AJCC8 St.III (HPV+) und St. IV (HPV-), 5- und 10-Jahresüberlebenszeit; n(Gesamt)= 266, n(Frauen)=50, n(Männer)=216, <math>\chi^2(1)=1.025</math>, <math>p=0.311</math> (10-Jahres-OS), <math>p=0.621</math> (5-Jahres-OS).</i>	Seite 75

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Epidemiologie von Oropharynxkarzinomen in Deutschland, Stand 2018, herausgegeben vom Robert-Koch-Institut.</i>	Seite 13
Tabelle 2	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status Kohorte Köln.</i>	Seite 28

Tabelle 3	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status (dichotom) Kohorte Köln.</i>	Seite 28
Tabelle 4	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status Kohorte Gießen.</i>	Seite 28
Tabelle 5	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status (dichotom) Kohorte Gießen.</i>	Seite 29
Tabelle 6	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status Kohorte Gesamtkohorte.</i>	Seite 29
Tabelle 7	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung T-Status (dichotom) Kohorte Gesamtkohorte.</i>	Seite 29
Tabelle 8	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status Kohorte Köln.</i>	Seite 30
Tabelle 9	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status (dichotom) Kohorte Köln.</i>	Seite 30
Tabelle 10	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status Kohorte Gießen.</i>	Seite 31
Tabelle 11	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status (dichotom) Kohorte Gießen.</i>	Seite 31
Tabelle 12	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status Gesamtkohorte.</i>	Seite 31
Tabelle 13	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status (dichotom) Gesamtkohorte.</i>	Seite 32
Tabelle 14	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung M-Status (dichotom) Kohorte Köln.</i>	Seite 32
Tabelle 15	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung M-Status (dichotom) Kohorte Gießen.</i>	Seite 33
Tabelle 16	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung M-Status (dichotom) Gesamtkohorte.</i>	Seite 33
Tabelle 17	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status Kohorte Köln.</i>	Seite 34
Tabelle 18	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status Kohorte Gießen.</i>	Seite 34
Tabelle 19	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status Kohorte Gesamtkohorte</i>	Seite 35
Tabelle 20	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status Kohorte Köln.</i>	Seite 35
Tabelle 21	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status Kohorte Gießen.</i>	Seite 36
Tabelle 22	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status Kohorte Gesamtkohorte</i>	Seite 36

Tabelle 23	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen Kohorte Köln.</i>	Seite 36
Tabelle 24	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen Kohorte Gießen.</i>	Seite 37
Tabelle 25	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen Gesamtkohorte.</i>	Seite 37
Tabelle 26	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol Kohorte Köln.</i>	Seite 38
Tabelle 27	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol Kohorte Gießen.</i>	Seite 38
Tabelle 28	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol Gesamtkohorte.</i>	Seite 39
Tabelle 29	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 Kohorte Köln.</i>	Seite 39
Tabelle 30	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 Kohorte Gießen.</i>	Seite 40
Tabelle 31	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 Gesamtkohorte.</i>	Seite 40
Tabelle 32	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 (low risk vs. high risk) Gesamtkohorte.</i>	Seite 41
Tabelle 33	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 (I vs. II) Gesamtkohorte.</i>	Seite 41
Tabelle 34	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung AJCC8 (III vs. IV) Gesamtkohorte.</i>	Seite 41
Tabelle 35	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Therapieoptionen Kohorte Köln.</i>	Seite 42
Tabelle 36	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Therapieoptionen Kohorte Gießen.</i>	Seite 42
Tabelle 37	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Therapieoptionen Gesamtkohorte.</i>	Seite 43
Tabelle 38	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung HPV-Status in T1-2, N+.</i>	Seite 44
Tabelle 39	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status in T1-2, N+.</i>	Seite 45
Tabelle 40	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status in T1-2, N+, HPV-.</i>	Seite 45
Tabelle 41	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung N-Status in T1-2, N+, HPV+.</i>	Seite 46
Tabelle 42	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status in T1-2, N+.</i>	Seite 46
Tabelle 43	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status in T1-2, N+, HPV-.</i>	Seite 46-47

Tabelle 44	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung ECOG-Status in T1-2,N+, HPV+.</i>	Seite 47
Tabelle 45	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen in T1-2,N+.</i>	Seite 48
Tabelle 46	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol in T1-2,N+.</i>	Seite 48
Tabelle 47	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Rauchen in T1-2,N+, HPV-.</i>	Seite 48
Tabelle 48	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol in T1-2,N+, HPV-.</i>	Seite 49
Tabelle 49	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Nikotin in T1-2,N+, HPV+.</i>	Seite 49
Tabelle 50	<i>Geschlechtsspezifische Verteilung Risikofaktor Alkohol in T1-2,N+, HPV+.</i>	Seite 49-50
Tabelle 51	<i>Geschlechtsspezifische Prognose der 10-Jahresüberlebenszeit in Bezug auf die AJCC8 Stadien I-IV.</i>	Seite 57
Tabelle 52	<i>Geschlechtsspezifische Prognose der 10-Jahresüberlebenszeit in Bezug auf die AJCC8 Stadien I-IV, bei HPV-negativen Patienten.</i>	Seite 58
Tabelle 53	<i>Geschlechtsspezifische Prognose der 10-Jahresüberlebenszeit in Bezug auf die AJCC8 Stadien I-IV, bei HPV-assoziierten Patienten.</i>	Seite 58
Tabelle 54	<i>Signifikanz des 5-Jahreüberleben der Gesamtkohorte in AJCC8 St. I-IV:</i>	Seite 59
Tabelle 55	<i>Ereignisse und Zensierungen der 5-Jahresüberlebenszeit der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV.</i>	Seite 59
Tabelle 56	<i>5-Jahreüberleben der Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 St. I-IV.</i>	Seite 62
Tabelle 57	<i>Ereignisse und Zensierungen der 5-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit HPV-negativen OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV.</i>	Seite 62
Tabelle 58	<i>5-Jahreüberleben der Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 St. I-IV.</i>	Seite 65
Tabelle 59	<i>Ereignisse und Zensierungen der 5-Jahresüberlebenszeit bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC der Gesamtkohorte in AJCC8 I-IV.</i>	Seite 65

- Tabelle 60 *Signifikanz der Therapieoptionen des 10-Jahres-OS in* Seite 74  
*AJCC8 I-III bei M=0:*
- Tabelle 61 *Signifikanz der Therapieoptionen des 5-Jahres-OS in AJCC8* Seite 74  
*I-III bei M=0:*

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Klasen C, Wuerdemann N, Rothbart P, Prinz J, Eckel HNC, Suchan M, Kopp C, Johannsen J, Ziogas M, Charpentier A, Huebbers CU, Sharma SJ, Langer C, Arens C, Wagner S, Quaas A, Klußmann JP. Sex-specific aspects in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: a bicentric cohort study. *BMC Cancer*. 2023 Nov 2;23(1):1054. doi: 10.1186/s12885-023-11526-6. PMID: 37919644; PMCID: PMC10621233.