

**Prognoserelevante Faktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen:  
Bedeutung von kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen  
und HPV16-DNA-Status bei p16-positiven Oropharynxkarzinomen  
sowie Vorstellung einer Softwarelösung zur automatisierten  
Bereitstellung von Komorbiditätsdaten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

Eingereicht von:

*Theresa Andrea Wald*

*geboren am 15.01.1994 in Alsfeld*

Angefertigt an:

*Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie*

*Universitätsklinikum Leipzig*

Direktor:

*Prof. Dr. med. Andreas Dietz*

Betreuer:

*Prof. Dr. med. Andreas Dietz*

*Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann*

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom 24.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

---

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungen und Tabellen.....	III
Einleitung.....	1
Tumore im Kopf-Hals-Bereich.....	2
Prognose von HNSCC.....	2
Karzinogenese.....	3
Staging von HNSCC.....	3
HPV-assoziierte HNSCC.....	5
Tabak- und Alkoholkonsum .....	8
Extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen .....	8
Komorbidität bei HNSCC.....	9
Charlson Score .....	10
Rationale dieser Arbeit.....	11
Publikationen .....	13
Zusammenfassung.....	40
Literatur .....	45
Anlagen .....	50
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit .....	50
Erklärung zum Eigenanteil an den Publikationen .....	51
Bestätigung der Koautoren zur Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen.....	53
Lebenslauf.....	56
Auflistung der Veröffentlichungen .....	57
Publikationen.....	57
Poster und Kongressbeiträge.....	57
Danksagung.....	59

## Abkürzungsverzeichnis

---

95% CI	95% Konfidenzintervall
Abb.	Abbildung
ACE-27	<i>Adult comorbidity evaluation-27</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bspw.	beispielsweise
CS	<i>Charlson Score</i>
CUP	<i>Cancer of Unknown Primary</i>
DFS	<i>Disease-free survival</i> , krankheitsfreies Überleben; Zeitspanne von der Tumorfreiheit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder tumor-bedingten Tod
ECE	<i>Extracapsular Extension</i> , kapselüberschreitende Ausdehnung (von lokoregionären Lymphknotenmetastasen)
ff.	fortfolgende
ggf.	gegebenenfalls
u.a.	unter anderem
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i> ; Humanes Leukozyten-Antigen
HNC	<i>Head and neck cancer</i> ; Karzinom im Kopf-Hals-Bereich
HNSCC	<i>Head and neck squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
HPV	Humanes Papillomvirus
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSCC	<i>Hypopharyngeal head and neck squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> /Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICON-S	<i>International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging</i>
IHC	Immunhistochemie
LHSCC	<i>Laryngeal/hypopharyngeal squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinom des Larynx- und Hypopharynx

LKM	Lymphknoten-Metastase(n)
LSCC	<i>Laryngeal squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinom des Larynx
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSCC	<i>Nasopharyngeal squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinom des Nasopharynx
OPSCC	<i>Oropharyngeal neck squamous cell carcinoma</i> ; Plattenepithelkarzinom des Oropharynx
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	<i>Overall survival</i> , Gesamtüberleben; Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Tod
PFS	<i>Progression-free survival</i> , progressionsfreies Überleben; Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Progress oder tumor-bedingtem Tod
s.	siehe
Tab.	Tabelle
TNM	TNM-Klassifikation
TSS	<i>Tumor-specific survival</i> , tumor-spezifisches Überleben; Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum tumor-bedingten Tod
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i> (auch <i>Union for International Cancer Control</i> )
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungen und Tabellen

---

Abb. 1: Darstellung onkologisch relevanter Regionen des Kopf-Hals-Bereiches. .... 1

Abb. 2: Altersstandardisiertes relatives 5-Jahres-Überleben für erwachsene Karzinompatienten mit Diagnose zwischen 2000 und 2007, europaweit; aus [9]..... 2

Abb. 3: Illustration der Aktivierung des Zellzyklus und dem Verlust des Tumorsuppressorproteins p53 durch die high risk-HPV-Onkoproteine E6 und E7. E7 führt zur Degradation von pRb, wodurch der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt und aktiviert wird. Darauf folgt der Eintritt der Zelle in die S-Phase. Durch die Entkopplung des Signaltransduktionsweges wird vermehrt p16 gebildet. E6 inhibiert durch Förderung der Degradation von p53 die Induktion der Apoptose, die durch den schnellen Eintritt in die S-Phase ausgelöst werden würde. Abbildung aus [39]. .... 6

Abb. 4: Extrakapsuläre Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase (ECE). Histopathologische Darstellung einer Lymphknotenmetastase bei cT4pN2c HSCC, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, zehnfache Vergrößerung. C=Lymphknotenkapsel, T=Tumorzellen; aus [68]. .... 8

Tab. 1: T- und N-Kategorie von Oropharynxkarzinomen (OPSCC) nach TNM 2017 (A) und TNM 2010 (B) sowie Stadieneinteilung (C) nach TNM 2010 und 2017. LKM = Lymphknoten-Metastase(n), ACI = Arteria carotis interna, M. = Musculus, Procc. = Processus. Nach [23–25]. .... 4

Tab. 2: Vergleich von Sensitivität und Spezifität verschiedener Methoden für den Nachweis einer HPV-assoziierten Tumorgenese. Goldstandard ist der Nachweis von E6- oder E7-RNA-Transkripten. Aus [45]. .... 7

Tab. 3: Durch den Charlson Score (CS) erfasste Erkrankungen. Die Summe der gewichteten Erkrankungen ergibt den Gesamtscore zur Einschätzung der Ein- bzw. Zehn-Jahres-Sterblichkeit unter Einbeziehung des Alters in Dekaden ab dem 50. Lebensjahr [88, 89]. .... 10

## Einleitung

---

Die Identifikation von Risikofaktoren, die die Entstehung, den Verlauf, das Therapieansprechen und die Prognose einer Erkrankung beeinflussen, ist bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, zu denen vor allem Plattenepithelkarzinome im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx, des Larynx sowie Nasopharynx (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) gezählt werden, zur Klassifikation und zur Verbesserung des *Outcomes* bei nachweislich stark unterschiedlichen Krankheitsverläufen trotz ähnlichen Gewebeursprungs von großem Interesse.

Mit HNSCC assoziierte Risikofaktoren sind übermäßiger Alkohol- und Nikotinkonsum [1–3], eine Infektion mit humanen Papillomviren vom *high risk*-Subtyp [4], die Exposition gegenüber schleimhautschädigenden und chronische Entzündungen verursachenden Substanzen wie Asbest, Zement oder schlechte Oralhygiene [5, 6], der HLA-Typ [7], das männliche Geschlecht [8], das Alter [9], sowie die Komorbidität eines Patienten [10].

Die Erhebung einer vollständigen Komorbiditätsanamnese ist im klinischen Alltag häufig zeitaufwendig und –gerade bei multiplen Erkrankungen ohne Vorlage eines ärztlichen Vorberichts– oft unvollständig. Wegen der hohen prognostischen Relevanz der Komorbidität muss sie zur Therapieentscheidungsfindung und Risikostratifizierung in klinischen Studien zur Verfügung stehen. Eine Softwarelösung zur erleichterten, automatisierten und standardisierten Erfassung und präzisen Bewertung der Komorbidität unter Anwendung des *Charlson Scores* (CS) wird in dieser Arbeit vorgestellt.

Die Prognose für das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) hängt bei HNSCC-Patienten entscheidend vom Ausmaß der Tumorerkrankung, inklusive Tumorgöße und -ausbreitung, ab. Diese Parameter bilden die Grundlage für die Einteilung der Tumore nach der TNM-Klassifikation, die wiederum die Basis für die Therapieentscheidung darstellt. In die aktuell gültige 8. Version der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2017 wurden der p16-Status zur Unterteilung der Karzinome des Oropharynx (OPSCC) bezüglich einer HPV-assoziierten Tumorgenese sowie das kapselüberschreitende Wachstum von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit p16-negativen HNSCC (*extracapsular extension*, ECE) als *Staging*-Parameter aufgenommen [11, 12]. Inwieweit p16 ein reliabler Surrogatmarker für eine HPV-induzierte Tumorgenese sowie ECE und der HPV16-DNA-Status ebenfalls prognostische Faktoren bei Patienten mit p16-positiven OPSCC darstellen, wird im zweiten Teil dieser Arbeit untersucht.

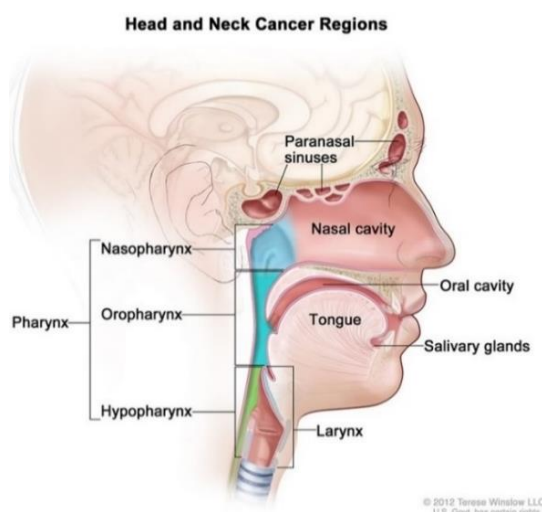


Abb. 1: Darstellung onkologisch relevanter Regionen des Kopf-Hals-Bereiches.

## Tumore im Kopf-Hals-Bereich

Über 90% der malignen Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich sind histopathologisch Plattenepithelkarzinome (HNSCC), ausgehend von den Epithelzellen, die die oberen Atemwege auskleiden. Sie sind im Bereich der Lippe (ICD10-C00), der Mundhöhle (ICD10-C02,-C03,-C04,-C06), des Oropharynx (ICD10-C01,-C05,-C09,-C10,-C14), Hypopharynx (ICD10-C12,-C13) und Larynx (ICD10-C32) sowie den Nasennebenhöhlen (ICD10-C31), der Nasenhöhle und im Mittelohr (ICD10-C30), im Nasopharynx (ICD10-C11) und in den Speicheldrüsen (ICD10-C07,-C08) lokalisiert (s. Abb. 1).

Jährlich erkranken etwa 17.500 Patienten in Deutschland an einem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich (Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2013, ohne nicht-melanozytären Hautkrebs) [13, 14]. Weltweit sind pro Jahr von insgesamt 18 Millionen Krebsneuerkrankungen etwa 890.000 Neuerkrankungen an Tumoren im Kopf-Hals-Bereich zu verzeichnen (geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2018, nicht-melanozytärer Hautkrebs ausgeschlossen [15]).

Viele Patienten präsentieren sich bei der Erstdiagnose des HNSCC bereits mit einer Tumorerkrankung im fortgeschrittenen Stadium (regionale oder Fernmetastasierung, [8]). Die Therapie wird nach entsprechenden *Staging*-Untersuchungen und Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard eingeleitet.

Ein evidenzbasiertes Konzept zur Behandlung von HNSCC bieten die durch das *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* entwickelten Richtlinien [16]. National existieren Leitlinien zum LSCC und Mundhöhlenkarzinom [17, 18]. Die Behandlungsmaßnahmen werden entsprechend vorliegender Risikofaktoren ausgewählt und umfassen die Tumorresektion inklusive systematischer Lymphknoten-Entfernung, eine adjuvante oder primäre Radiotherapie mit und ohne platinhaltige Chemotherapie sowie die Immuntherapie. Die Therapieziele sind neben der Sicherung des Überlebens auch der Organerhalt und die Erhaltung der Lebensqualität. Klinische Studien zu multimodalen Therapieansätzen, zur Anwendung von Induktionschemotherapie oder dem Vorteil konkurrierender Therapiekonzepte sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

## Prognose von HNSCC

In der europaweit durchgeführten Studie EURO CARE-5 wurden die Daten von Karzinompatienten mit Diagnose von 1999 bis 2007 aus 86 nationalen Krebsregistern analysiert [8, 9]. Die altersstandardisierten 5-Jahres-Überlebensraten betragen über alle Stadien bei Tumor im Bereich des Hypopharynx 25%, Larynx 59%, Oropharynx 39%, Zunge 43%, Mundhöhle 45% und Nasopharynx 49%, wie in Abb. 2 dargestellt. Ähnliche Ergebnisse zeigen Daten aus Thüringen [14].

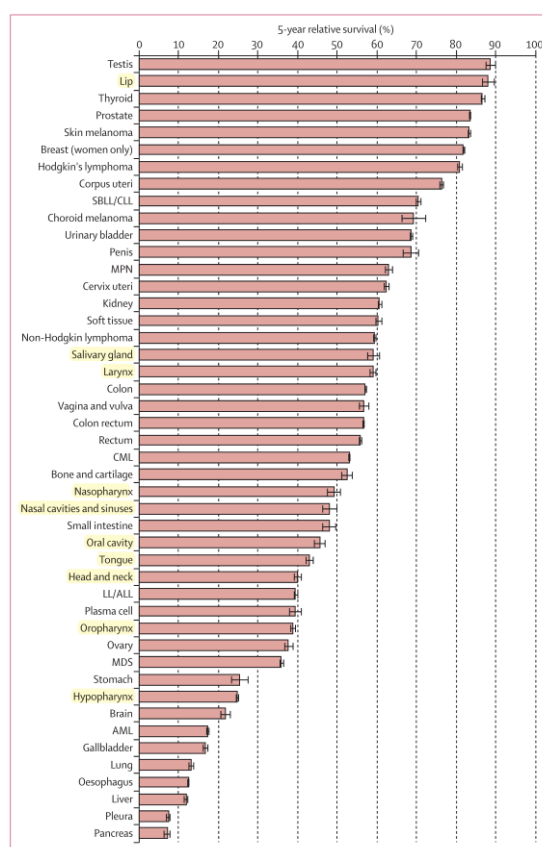


Abb. 2: Altersstandardisiertes relatives 5-Jahres-Überleben für erwachsene Karzinompatienten mit Diagnose zwischen 2000 und 2007, europaweit; aus [9].

Die Fehlerbalken kennzeichnen die 95% CIs.

## Karzinogenese

Karzinome entstehen durch das unkontrollierte Wachstum einzelner Zellen in einem wachstumsfördernden Milieu unter Umgehung der Elimination durch das Immunsystem [19–21]. Erforderliche Eigenschaften zur malignen Transformation wurden von Hanahan und Weinberg als *Hallmarks of Cancer* bezeichnet [19]. Genetische und epigenetische Alterationen, hervorgerufen z.B. durch Exposition gegenüber Noxen wie Alkohol und Tabak und/oder chronische Entzündungen mit einem erhöhten Zellumsatz, verändern die Signaltransduktionswege und führen zu einer Dysregulation des Zellzyklus mit weiterer Akkumulation von Mutationen. Vorläuferläsionen werden als SIN (squamöse intraepitheliale Neoplasie) bezeichnet. Prämaligne Zellklone in der Umgebung maligner Tumorzellen („Feldkanzerisierung“), die definitionsgemäß die Basalmembran des Epithels durchbrechen, können rezidivierende Krankheitsverläufe verursachen. Von wissenschaftlichem Interesse sind häufig auftretende Mutationen in Genabschnitten, die für Onkogene, Tumorsuppressorproteine oder Wachstumsfaktoren codieren, mit dem Versuch, diese als Biomarker und im Rahmen personalisierter Therapieansätze einzusetzen [6].

Des Weiteren existieren onkogene Virusinfektionen, die durch Alteration der zellulären Signaltransduktionswege und Beeinflussung des Immunsystems zur Ausbildung invasiver Tumoren führen können. Im Kopf-Hals-Bereich betrifft dies das Epstein-Barr-Virus bei Nasopharynx-Karzinomen und HPV bei OPSCC.

## Staging von HNSCC

Die von mehreren Institutionen, z.B. der *Union for International Cancer Control* (UICC) und des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), regelmäßig überarbeitete TNM-Klassifikation gliedert Tumore je nach Entität anhand ihrer Größe und Ausbreitung. Das T-Stadium (T0-T4) beschreibt die Größe und Ausdehnung des Primärtumors sowie die potenzielle Infiltration des umgebenden Gewebes. Die Beteiligung der regionalen Lymphknoten-Stationen wird im N-Stadium (N0-3) klassifiziert. Fernmetastasen werden mit M0 (nicht nachgewiesen) oder M1 (vorhanden) abgebildet.

Zusätzliche Informationen geben diverse Präfixe, wie z.B. cTNM (nach klinischer und bildmorphologischer Einschätzung), pTNM (histopathologische Untersuchung erfolgt), rpTNM (bei Rezidiv der Tumorerkrankung), oder ypTNM (nach Vortherapie). Weitere Parameter sind der im Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Präparat mikroskopisch bewertete Differenzierungsgrad (*Grading*, G1-G4) im Vergleich zu nicht-tumorös entarteten Zellen. „L“, „V“ und „Pn“ zeigen die Invasion der Lymphabflusswege, Venen und Perineuralscheiden über den Zusatz 1 (L1, V1, Pn1) an. Bei chirurgischer Tumorentfernung werden die Resektionsränder auf die Freiheit von Tumorzellen und das Einhalten eines Sicherheitsabstandes zum Tumor überprüft und entsprechend mit R0-R2 bezeichnet. Bereits eine R0-Resektion mit Unterschreitung des nach Tumorentität und -lokalisierung definierten Sicherheitsabstandes zwischen Resektionsrand und Tumorgebiet (bei HNSCC meist <5 mm; bei glottischen Karzinomen <1 mm) birgt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Lokalrezidivs, sodass ebenso wie bei mikroskopischem (R1) oder makroskopischem (R2) Tumornachweis eine Nachresektion oder bei nicht-resektablem Befund eine adjuvante Radio(chemo)therapie angeschlossen werden sollte [16].

Zur Einschätzung der Prognose und für statistische Zwecke werden die einzelnen TNM-Kategorien in die sogenannten UICC-Stadien I bis IV gruppiert. Jedes Stadium schätzt die 5-Jahres-Überlebensrate ein (Stadium I: 90-100%, II: 75-90%, III: 50-75%, IV: <50%).



Die aktuelle, 8. Version der TNM-Klassifikation wurde im Jahr 2017 veröffentlicht [11, 12]. Ein Novum in dieser Version im Bereich der HNSCC ist die Differenzierung zwischen p16-positiven und -negativen OPSCC, wobei p16 als Surrogatmarker für eine HPV-getriebene Tumorerkrankung den unterschiedlichen Verlauf und die bessere Prognose auch bei lokal fortgeschrittener Erkrankung repräsentieren soll, basierend auf den Studienergebnissen der *International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S)* [22]. Zusätzlich wurde die N-Kategorie überarbeitet: zum einen unterscheiden sich die Parameter für cN und pN bei p16-positiven Tumoren, zum anderen wurde ECE in die pN-Kategorie p16-negativer HNSCC aufgenommen [23], s. Tab 1.

Tab. 1: T- und N-Kategorie von Oropharynxkarzinomen (OPSCC) nach TNM 2017 (A) und TNM 2010 (B) sowie Stadieneinteilung (C) nach TNM 2010 und 2017. LKM = Lymphknoten-Metastase(n), ACI = Arteria carotis interna, M. = Musculus, Procc. = Processus. Nach [23–25].

<b>A) TNM 2017</b>		
<b>Definition der T-Kategorie für OPSCC</b>		
	<b>p16-positiv</b>	<b>p16-negativ</b>
<b>T0</b>	CUP-Syndrom mit p16-Überexpression	
<b>T1</b>	Tumor ≤2 cm	
<b>T2</b>	Tumor >2 cm und ≤4 cm	
<b>T3</b>	Tumor >4 cm oder Ausbreitung auf die linguale Oberfläche der Epiglottis	
<b>T4</b>	Infiltration von Nachbarstrukturen (Larynx, äußere Zungenmuskulatur, M. pterygoideus medialis, harter Gaumen, Mandibula oder darüber hinaus)	<b>T4a</b> Infiltration von Nachbarstrukturen (Larynx, äußere Zungenmuskulatur, M. pterygoideus medialis, harter Gaumen, Mandibula) <b>T4b</b> Infiltration von Nachbarstrukturen (M. pterygoideus lateralis, Procc. pterygoidei, lateraler Nasopharynx, Schädelbasis, ACI)
<b>Definition der N-Kategorie für p16-positive OPSCC (TNM 2017)</b>		
	<b>Klinisch</b>	<b>Pathologisch</b>
<b>N0</b>	Keine regionären LKM	
<b>N1</b>	LKM solitär oder multipel ipsilateral, ≤6 cm	LKM in ≤4 Lymphknoten
<b>N2</b>	LKM bilateral oder kontralateral, ≤6 cm	LKM in ≥5 Lymphknoten
<b>N3</b>	LKM >6 cm	
<b>Definition der N-Kategorie für HNSCC außer p16-positive OPSCC und NSCC (TNM 2017)</b>		
	<b>Klinisch</b>	<b>Pathologisch</b>
<b>N0</b>	Keine regionären LKM	
<b>N1</b>	LKM solitär ipsilateral, ≤3 cm	LKM solitär ipsilateral, ≤3 cm, ECE-negativ
<b>N2a</b>	LKM solitär ipsilateral, >3 cm, aber ≤6 cm, ECE-negativ	LKM solitär ipsilateral, >3 cm und ≤6 cm, ECE-negativ <b>oder</b> solitär ipsi- oder kontralateral, ≤3 cm, ECE-positiv
<b>N2b</b>	LKM multipel ipsilateral, ≤6 cm, ECE-negativ	
<b>N2c</b>	LKM bilateral oder kontralateral, ≤6 cm, ECE-negativ	
<b>N3a</b>	LKM >6 cm, ECE-negativ	
<b>N3b</b>	LKM ECE-positiv	LKM >3 cm, ECE-positiv <b>oder</b> LKM multipel ipsi-, bi- oder kontralateral, ECE-positiv
<b>B) TNM 2010</b>		
<b>Definition der T-Kategorie für OPSCC</b>		
<b>T1</b>	Tumor ≤2 cm	
<b>T2</b>	Tumor >2 cm und ≤4 cm	
<b>T3</b>	Tumor >4 cm oder Ausbreitung auf die linguale Oberfläche der Epiglottis	
<b>T4a</b>	Infiltration von Nachbarstrukturen (Larynx, Zungenmuskulatur, harter Gaumen, Mandibula)	
<b>T4b</b>	Infiltration von Nachbarstrukturen (M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, ACI)	

Definition der N-Kategorie				
<b>N0</b>	Keine regionären LKM			
<b>N1</b>	LKM solitär ipsilateral, ≤3 cm			
<b>N2a</b>	LKM solitär ipsilateral, >3 cm, aber ≤6 cm			
<b>N2b</b>	LKM multipel ipsilateral, ≤6 cm			
<b>N2c</b>	LKM multipel bilateral oder kontralateral, ≤6 cm			
<b>N3</b>	LKM >6 cm			
C) Stadieneinteilung				
	TNM 2017			TNM 2010
	p16-positive OPSCC		p16-negative OPSCC	
	klinisch	pathologisch		
<b>I</b>	T0-2 N0-1 M0	T0-2 N0-1 M0	T1 N0 M0	T1 N0 M0
<b>II</b>	T0-2 N2 M0	T0-2 N2 M0	T2 N0 M0	T2 N0 M0
	T3 N0-2 M0	T3-4 N0-1 M0		
<b>III</b>	Jedes T N3 M0	T3-4 N2 M0	T1-2 N1 M0	T1-2 N1 M0
	T4 jedes N M0		T3 N0-1 M0	T3 N0-1 M0
<b>IV</b>	Jedes T jedes N M1	Jedes T jedes N M1	<b>IVA</b> T1-3 N2 M0	T1-3 N2 M0
			T4a N0-2 M0	T4a N0-2 M0
			<b>IVB</b> Jedes T N3 M0	Jedes T N3 M0
		T4b jedes N M0	T4b jedes N M0	
		<b>IVC</b> Jedes T jedes N M1	Jedes T jedes N M1	

### HPV-assoziierte HNSCC

Humane Papillomviren sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren mit onkogenem Potential für die Entstehung von Tumoren im Genital- und Kopf-Hals-Bereich [4, 26]. Es existieren über 100 verschiedene Subtypen, welche in *low risk*- (u.a. HPV 6 und HPV 11, ursächlich für Condylomata acuminata im Genitalbereich) und *high risk*-Typen (u.a. HPV 16, 18, 31 und 33, u.a. ursächlich für OPSCC und Zervixkarzinome) unterteilt werden [27]. HNSCC mit HPV-assoziierte Tumorgenese sind meistens im Oropharynx lokalisiert und werden überwiegend durch den Subtyp HPV16 verursacht [28]. Insgesamt zeigen viele Studien eine Zunahme HPV-getriebener HNSCC über die Zeit [29, 30]. Die Angaben zur Prävalenz HPV-getriebener Tumorerkrankungen variieren stark zwischen den einzelnen Studien in Abhängigkeit anderer Risikofaktoren (u.a. Nikotin- und Alkoholabusus), der geographischen Lokalisation der Studienpopulation sowie der Methode des HPV-Nachweises (vgl. z.B. [31] und [32] mit einer Prävalenz von bis zu 72,2% HPV-assoziiierter OPSCC).

Als potenzielle Ursachen für die Zunahme HPV-positiver Tumore werden eine Veränderung des Sexualverhaltens (höhere Anzahl an Sexualpartnern für Vaginal- und Oralsex) und Marihuana-Konsum diskutiert [4]. Interessant ist, dass sich die Merkmalsverteilungen in vielen Studien zwischen den Patientenkohorten mit HPV- und nicht HPV-getriebenen HNSCC unterscheiden [20, 26, 33–39]. Neben dem niedrigeren Altersdurchschnitt wird von den Patienten mit HPV-positivem OPSCC in der Anamnese ein geringerer Alkohol- und Nikotinkonsum angegeben. Bei Erstdiagnose liegt bei p16-positiven im Vergleich zu p16-negativen OPSCC oft ein niedrigeres T- sowie höheres N-Stadium vor [37, 40].

Inzwischen ist der Mechanismus der Tumorauslösung durch HPV gut untersucht. HPV-Viren dringen über das oropharyngeale Epithel in den Körper ein und können dort bei ausbleibender Beseitigung durch das Immunsystem persistieren, in das Wirtsgenom integriert werden und die neoplastische Transformation der Epithelzellen auslösen [39]. Die viralen Onkoproteine E6 und E7 bewirken, wie

in Abb. 3 dargestellt, die Inaktivierung oder *Downregulation* von p53 und pRb, was über Zellzyklus-Dysregulation, genomischer Instabilität und Proliferation schließlich zur malignen Transformation führt [20, 21, 35, 41]. Physiologischerweise verlangsamt das durch Akkumulation von DNA-Schäden aktivierte Tumorsuppressorgen p53 den Zellzyklus, aktiviert Reparaturmechanismen oder leitet die Apoptose der Zelle ein. E6 fördert den Abbau von p53, prinzipiell bleibt p53 aber funktionsfähig. Bei HPV-negativen Tumoren kommt es dagegen im Verlauf der Tumorzellreplikation zu somatischen Mutationen des *TP53*-Gens mit konsekutivem Funktionsverlust. Es wird vermutet, dass diese Stoffwechselfvorgänge und die geringere Last an somatischen Mutationen (*mutational burden*) eine erhöhte Radiochemosensitivität bei HPV-positiven HNSCC gegenüber HPV-negativen HNSCC bedingen [20, 36, 42, 43].

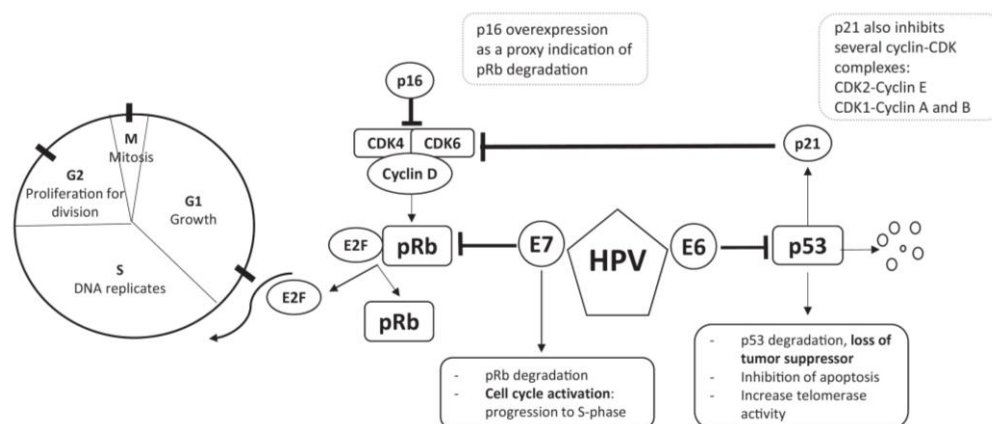


Abb. 3: Illustration der Aktivierung des Zellzyklus und dem Verlust des Tumorsuppressorproteins p53 durch die *high risk*-HPV-Onkoproteine E6 und E7. E7 führt zur Degradation von pRb, wodurch der Transkriptionsfaktor E2F freigesetzt und aktiviert wird. Darauf folgt der Eintritt der Zelle in die S-Phase. Durch die Entkopplung des Signaltransduktionsweges wird vermehrt p16 gebildet. E6 inhibiert durch Förderung der Degradation von p53 die Induktion der Apoptose, die durch den schnellen Eintritt in die S-Phase ausgelöst werden würde. Abbildung aus [39].

P16, das als Reaktion auf zellulären Stress exprimiert wird und wie p53 ebenfalls als Tumorsuppressorprotein fungiert, inhibiert u.a. den CDK4/CDK6/Cyclin D-Komplex, der pRb phosphorylieren und zur Freisetzung des Transkriptionsfaktors E2F mit konsekutivem Eintritt der Zelle in die S-Phase mit nachfolgender Proliferation führen würde. In einer mit HPV infizierten Zelle fördert E7 den Abbau von pRb, wodurch E2F freigesetzt wird. Der Signalweg zwischen p16 und pRb ist entkoppelt und p16 wird überexprimiert.

Die immunhistochemische Detektion einer p16-Überexpression in proliferierenden Zellen wird als Surrogatmarker für HPV-assoziierte OPSCC in der aktuellen TNM-Klassifikation 2017 verwendet. Der vergleichsweise einfache, an Formaldehyd-fixierten, in Paraffin-eingebetteten Tumorproben durchführbare und in vielen Laboren verfügbare, nicht HPV-Subtyp-spezifische immunhistochemische Nachweis von p16 ist ein Grund für die häufige Anwendung dieser Methode. Goldstandard ist der direkte Proteinnachweis von E6 und E7 oder der Nachweis der RNA-Transkripte der Onkogene E6 und E7 via PCR [44, 45]. Bei Formaldehyd-fixierten, in Paraffin-eingebetteten Tumorproben, wie es in der klinischen Routine für HNSCC üblich ist, ist diese Methode aufgrund der minderwertigen RNA-Qualität zeitaufwändig und fehleranfällig. Weitere Methoden sind der HPV-DNA-Nachweis mittels PCR oder In situ-Hybridisierung [12, 26, 35, 45, 46]. Prigge et al. [45] ermittelten eine gleichermaßen hohe Sensitivität für den Nachweis einer HPV-assoziierten Tumorgenese mittels p16-Immunhistochemie (IHC; Sensitivität 94%, 95% CI 91-97%) und HPV-DNA-PCR (Sensitivität 98%, 95% CI 91-97%) im Vergleich zum Goldstandard, s. Tab. 2.

Die falsch-positiven Ergebnisse der p16-IHC könnten auf die (physiologische) Expression von p16 als zelluläre Stressreaktion zurückzuführen sein, die der HPV-DNA-PCR auf das akzidentelle Vorliegen von HPV-DNA ohne transformierende Infektion. Aufgrund der moderaten Spezifität beider Tests (p16-IHC 83%, 95% CI 78-88%, vs. HPV-DNA-PCR 84%, 95% CI 74-92%), die sich in Kombination der beiden Methoden bei nahezu gleichbleibender Sensitivität deutlich verbessern ließ (Spezifität 96%, 95% CI 89-100%), ist die Empfehlung der Autoren der Metaanalyse eine Kombination beider Testverfahren, um falsch positive Testergebnisse zu reduzieren.

Tab. 2: Vergleich von Sensitivität und Spezifität verschiedener Methoden für den Nachweis einer HPV-assoziierten Tumorgenese. Goldstandard ist der Nachweis von E6- oder E7-RNA-Transkripten. Aus [45].

Anatomical site			
Test	No of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
<b>Oropharynx grouped</b>			
p16 <sup>INK4a</sup> IHC	23	94% (91–97%)	83% (78–88%)
HPV DNA PCR	11	98% (94–100%)	84% (74–92%)
HPV DNA ISH	8	85% (76–92%)	88% (78–96%)
Combi p16 <sup>INK4a</sup> IHC & HPV DNA PCR	11	93% (87–97%)	96% (89–100%)
<b>Palatine tonsil</b>			
p16 <sup>INK4a</sup> IHC	13	93% (87–98%)	80% (69–90%)
<b>Base of tongue</b>			
p16 <sup>INK4a</sup> IHC	9	95 (87–100%)	75% (61–86%)
<b>Soft palate</b>			
p16 <sup>INK4a</sup> IHC	2	100 (67–100%)	77% (58–92%)

Results are shown for oropharynx grouped and stratified by subsite.

Abbreviations: HPV DNA PCR, human papillomavirus DNA detection using polymerase chain reaction; HPV DNA ISH, human papillomavirus DNA detection using *in situ* hybridization; OPSCC, oropharyngeal squamous cell carcinoma; p16<sup>INK4a</sup> IHC, p16<sup>INK4a</sup> immunohistochemistry; 95% CI, 95% confidence interval.

Studien haben für Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC mehrfach einen besseren Verlauf als für Patienten mit HPV-negativen OPSCC gezeigt (besseres OS, PFS und eine geringere lokoregionäre Rezidivrate) [26, 36–40, 42, 47]. Ang et al. [47] ermittelten ein deutlich geringeres Sterberisiko für Patienten mit HPV-assoziiierter Tumorerkrankung (HR 0,42; 95% CI 0,27-0,66) und ein signifikant besseres 3-Jahres-Überleben (82,4% für HPV-positive vs. 57,1% für HPV-negative OPSCC-Patienten,  $p < 0,001$ ). Basierend auf den Risikofaktoren HPV-Status, *Pack years*, T- und N-Stadium wurde eine Prognoseabschätzung der Patienten in *high*, *intermediate* und *low risk* vorgenommen. Einige Autoren führen den Überlebensvorteil auf den niedrigeren Anteil von Tabak- und Alkoholkonsum in dieser Gruppe von meist jüngeren OPSCC-Patienten zurück [34, 48, 49]. Unumstritten ist, dass Rauchen auch bei HPV-positiven OPSCC ein negativer Prädiktor des Überlebens ist [33–36, 47, 48].

Aufgrund der zahlreichen Hinweise bezüglich diskrepanter biologischer, epidemiologischer und prognostischer Eigenschaften im Vergleich zu HPV-negativen HNSCC werden HPV-getriebene OPSCC als eigene Entität der HNSCC angesehen. Zur Diskriminierung bezüglich des HPV-Status wurde die p16-IHC als Surrogatmarker in die aktuell gültige Tumorklassifikation 2017 aufgenommen [12, 23].

## Tabak- und Alkoholkonsum

Tabak- und Alkoholkonsum sind die wohl stärksten Risikofaktoren für die Entstehung von HNSCC und negative Prädiktoren für das Überleben derselben. Die Inhaltsstoffe des Tabakrauchs (u.a. Nikotin, Aromaten, Nitrosamine, Aldehyde und Schwermetalle) und das in alkoholischen Getränken enthaltene Ethanol verändern den Zellstoffwechsel und wirken mutationsfördernd [50, 51]. Ihr Einfluss auf die Krebsentstehung ist im Bereich des Hypopharynx/Larynx größer als im Oropharynx oder der Mundhöhle [1, 2, 51–54]. Das Risiko für die Entwicklung eines HNSCC ist etwa zweifach erhöht für Raucher gegenüber Nichtrauchern, sowie dosisabhängig anhand der PY (Belastung mit Tabakrauch, *Pack Years* als Produkt aus Anzahl der Zigarettenpackungen pro Tag und Anzahl der Jahre, die geraucht wurde) [1, 54]. Ein fortgeführter Tabakkonsum nach der Diagnose und Therapie eines HNSCC vermindert das OS und erhöht das Risiko lokoregionärer Rezidive [55–58]. Eigene Daten zeigen ebenfalls eine Verminderung des Überlebens durch Alkohol- und Tabakkonsum [59]. In der vorliegenden Arbeit wird ein regelmäßiger Alkohol-Konsum von mehr als 30g/d als übermäßig betrachtet.

Mehrere Studien beschreiben außerdem einen synergistischen Effekt von Rauchen und Alkoholkonsum [2, 52] für die Entstehung und die Prognose von HNSCC. Das Risiko für die Entstehung von HNSCC war durch Tabakkonsum um den Faktor 3,5 und durch Alkoholkonsum um das 1,3-fache, bei positiver Risikoanamnese für beide Stoffe um ca. das zehnfache erhöht. In der S3-Leitlinie zur Behandlung des LSCC [60] wird für Alkohol- oder Tabakkonsum ein bis zu sechsfach erhöhtes, bei Konsum beider Suchtmittel ein bis zu 30-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines LSCC beschrieben [61–63].

## Extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen

Kapselüberschreitendes Wachstum (*extracapsular spread*, ECS, oder *extracapsular extension*, ECE) bedeutet ein die Lymphknotenkapsel infiltrierendes und durchbrechendes Wachstum von Tumorzellen in zumindest einem tumorpositiven Lymphknoten, s. Abb. 4.

Dies ist ein Risikofaktor für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasierung sowie ein verkürztes Gesamtüberleben (OS und DFS) [64, 65]. Ebenso wie bei R1-Status oder <5 mm Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe bei R0-Resektion eines HNSCC (außer bei glottischen Karzinomen) sollte bei Vorliegen von ECE eine postoperative platinbasierte Radiochemotherapie zur Verbesserung des Gesamtüberlebens erfolgen [16, 65–67]. ECE fließt in das *Staging* (TNM 2017) p16-negativer HNSCC ein und führt zur Einordnung in das Stadium IVA oder IVB.

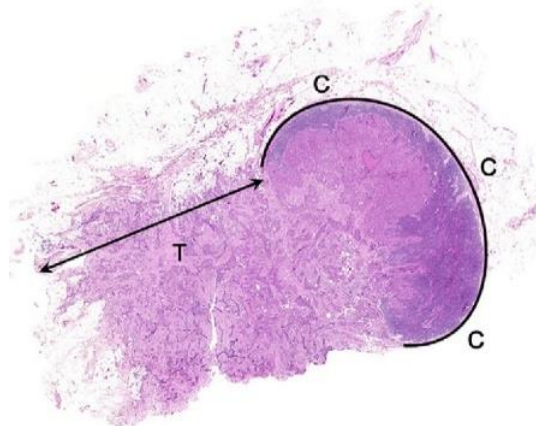


Abb. 4: Extrakapsuläre Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase (ECE). Histopathologische Darstellung einer Lymphknotenmetastase bei cT4pN2c HNSCC, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, zehnfache Vergrößerung. C=Lymphknotenkapsel, T=Tumorzellen; aus [68].

## Komorbidität bei HNSCC

Komorbidität bezeichnet das „Vorhandensein von zwei oder mehr diagnostisch unterscheidbaren Krankheiten bei einem Patienten.“ Diese können verschiedene Ursachen haben [69].

Patienten mit HNSCC weisen häufig Nebenerkrankungen auf. In einer aktuellen Studie mit Literaturübersicht [70] lag die Prävalenz von Komorbidität unter Verwendung des *Charlson Score* (CS>0) bei 46% (Range der Prävalenz in der Literatur ab 2000: 23-60%). Neben der Promotion von Tumorerkrankungen stellen Tabak- und Alkoholkonsum auch Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer, pulmonaler, metabolischer und psychischer Erkrankungen dar. Die Entwicklung alkohol-assoziiertes Komorbidität wie psychische Erkrankungen, Mangelernährung oder Leberzirrhose sowie eine erhöhte Komplikationsrate aufgrund von potenziell alkoholbedingter Immundefizienz ist zu beachten [51]. HNSCC sind aufgrund ihrer durch Akkumulation von Genussmittel-assoziierten Mukosa-Schäden zeitversetzten Entwicklung mit höherem Lebensalter assoziiert, welches wiederum mit erhöhter Komorbidität einhergeht [71, 72].

Komorbidität erhöht die Rate an peri- und postoperativen Komplikationen und kann die Therapieentscheidung beeinflussen [73, 74]. Darüber hinaus ist sie ein negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben [70–82]; seltener, und mit heterogenem Ergebnis wurden DFS oder TSS untersucht [71, 74, 76, 83–87]. Der Einfluss der Komorbidität auf das Überleben ist umso größer, je länger die Überlebenszeit ist. Bei aggressiven Tumoren mit kurzer Überlebenszeit spielt sie eine untergeordnete Rolle [79], eine Studie zeigt jedoch auch eine Assoziation mit verkürzter 6-Monats-Überlebensrate [82]. Allein vor dem Hintergrund der heterogenen Studienlage empfiehlt sich bei Betrachtung des Gesamtüberlebens als Zielparameter einer Prüftherapie die Beachtung von Komorbidität als potenziellem Einflussfaktor.

Insofern ist die Erfassung von Komorbidität nicht nur im klinischen Alltag zum Patientenschutz von Bedeutung, sondern auch bei der Ergebnisinterpretation klinischer Studien, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden und die Übertragbarkeit auf andere Kohorten zu gewährleisten. Die Stratifizierung nach Komorbidität bietet die Chance, auch v.a. ältere Patienten einzuschließen [72], um Therapieregimes vor dem Hintergrund des demographischen Wandels zu etablieren, und ist notwendig zur korrekten Dateninterpretation.

Zur strukturierten Erfassung haben sich verschiedene Scores etabliert, die die einzelnen Erkrankungen häufig nach Schwere und Einfluss auf die Prognose des Patienten bewerten, z.B. krankheitsspezifisch für Tumorpatienten. In der Literatur werden häufig der *Charlson Score* (CS) oder der *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27) [76] verwendet. Ein Vorteil des CS gegenüber dem ACE-27 ist die Möglichkeit der retrospektiven Erhebung ohne erneute ärztliche Untersuchung bei ähnlicher Performance (s.u.). Daher wird in dieser Arbeit der CS verwendet und auf den ACE-27 nicht weiter eingegangen.

## Charlson Score

Der *Charlson Score* wurde im Jahr 1987 von Mary Charlson et al. [88] entwickelt mit dem Ziel der Klassifizierung und Quantifizierung von Komorbidität hinsichtlich ihres Einflusses auf die Prognose eines Patienten. Er ist ein gewichteter Index; anhand der Summe der gerundeten adjustierten relativen Risiken (Werte: 0, 1, 2, 3, 6) von insgesamt 19 Kategorien (s. Tab. 3) wird das Ein-Jahres- bzw. Zehn-Jahres-Überleben geschätzt. Der Diabetes-Status, Tumor- und Lebererkrankungen werden in zwei Schweregraden erfasst. Später erfolgte die Implementation des Alters als Kriterium eines kombinierten Komorbiditätsindexes [89] mit der Addition je eines Punktes pro Dekade ab dem 40. Lebensjahr (bspw. 50-59 Jahre = 1 Punkt, 60-69 Jahre = 2 Punkte).

Der CS stellt ein simples, bei jeglichen Leiterkrankungen und auch retrospektiv anwendbares Werkzeug zur strukturierten Erfassung und Bewertung von Komorbiditätsinformationen dar. In der Literatur bildet der CS die komorbiditätsbedingte Mortalität stets gut ab, ohne vergleichbaren Scores über- oder unterlegen zu sein [70, 90]. Aufgrund der Adjustierung an spezifische Krankheitsentitäten und veränderter Komorbiditätsraten, z.B. aufgrund neuer und besserer Therapien, existieren diverse Varianten des CS [75, 77, 91]. Eine Überlegenheit krankheitsspezifischer Komorbiditätsindizes konnte nicht nachgewiesen werden [92].

Tab. 3: Durch den *Charlson Score* (CS) erfasste Erkrankungen. Die Summe der gewichteten Erkrankungen ergibt den Gesamtscore zur Einschätzung der Ein- bzw. Zehn-Jahres-Sterblichkeit unter Einbeziehung des Alters in Dekaden ab dem 50. Lebensjahr [88, 89].

<b>Wichtung</b>	<b>Komorbidität</b>
1	Herzinfarkt kongestives Herzversagen periphere arterielle Verschlusskrankheit zerebrovaskuläre Erkrankung chronische Lungenerkrankung Demenz Kollagenose gastrointestinales Ulkus leichte Lebererkrankung Diabetes mellitus ohne Endorganschaden
2	Hemiplegie moderate bis schwere Nierenerkrankung Diabetes mellitus mit Endorganschaden solider Tumor Leukämie Lymphom
3	moderate bis schwere Lebererkrankung
6	metastasierter solider Tumor AIDS

## Rationale dieser Arbeit

---

Neben der Tumorausbreitung, die kategorisiert und standardisiert in der TNM-Klassifikation zusammengefasst wird und der wichtigste Parameter für die Therapieempfehlung ist, existieren weitere prognoserelevante Faktoren, die es bei der Therapieentscheidung bzw. bei der Interpretation klinischer Studien zu beachten gilt. Ein Beispiel hierfür ist die Komorbidität eines Patienten: weitere, zum Teil unabhängig von der Tumorerkrankung bestehende Krankheiten können das Überleben des Patienten negativ beeinflussen [70, 74]. Dies konnte auch an eigenen Daten gezeigt werden [10, 59]. Das Vorliegen von Nebenerkrankungen muss bei der Therapieentscheidung, bspw. im Fall einer Niereninsuffizienz, und bei der Stratifizierung innerhalb klinischer Studien aufgrund eines möglichen *Confoundings* berücksichtigt werden. Eine systematisierte Erfassung und Ausgabe der Informationen ist für die Auswertung klinischer Studien sinnvoll.

Eine Herausforderung im klinischen Alltag ist die vollständige und zügige Erfassung der Komorbidität eines Patienten. Dafür werden neben der mündlichen Anamneseerhebung häufig Vorbefunde genutzt, die in der Patientenakte abgelegt wurden und nun manuell herausgesucht werden. Für eine erleichterte Erfassung der Komorbidität wird folglich eine Lösung benötigt, die a) am besten automatisch und sofort zur Verfügung steht, b) Nebenerkrankungen systematisch und vergleichbar erfasst sowie c) diese übersichtlich und intuitiv darstellt. Dafür haben wir eine Softwarelösung entwickelt, die die Komorbidität durch die in früheren Krankenhausaufenthalten bereits codierten ICD10-Diagnosen in Form des CS automatisch erfasst, bewertet und in Form eines Piktogramms darstellt.

Dazu habe ich die folgenden Hypothesen überprüft:

- Hypothese 1* Die Anwendung der Softwarelösung zur Erfassung der Komorbidität auf der Basis von ICD10-Codes ist in unserem klinikinternen Patienteninformationssystem möglich.
- Hypothese 2* Grundlage ist die Kodierung vorhandener Nebenerkrankungen in früheren Krankenhausaufenthalten. Die Diagnosen werden in unserer Klinik präzise erfasst und stehen in Form von ICD10-Codes zur Verfügung.
- Hypothese 3* Die Darstellung der ausgelesenen Komorbiditätsinformationen ist übersichtlich und leicht verständlich möglich.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie mit Analyse der Präzision am Beispiel des Diabetes-Status bei Patienten mit HNSCC wurden in der Fachzeitschrift *Laryngo-Rhino-Otologie* veröffentlicht und auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde vorgestellt (s. Seite 13 ff.) [93].

Wie oben bereits erwähnt, orientieren sich die Therapieempfehlung und Prognoseabschätzung in der klinischen Routine vor allem an der TNM-Klassifikation. Diese wird regelmäßig in internationaler Zusammenarbeit überarbeitet und weiterentwickelt. Aktuell gültig ist die 8. Version aus dem Jahr 2017 [11, 12, 23]. Im Bereich der HNSCC wurden im Vergleich zur Version 7 essentielle Änderungen vorgenommen. Ein Novum ist die Berücksichtigung des immunhistochemischen Parameters p16 zur Klassifizierung der OPSCC. Grundlage hierfür ist die Annahme, dass es sich bei p16-positiven OPSCC um eine eigene Entität unter den OPSCC handelt, die auf eine zelltransformierende Infektion mit HPV zurückgeht. Für diese Subgruppe der OPSCC wurden in mehreren Studien signifikante Unterschiede in den Merkmalsverteilungen des Patientenkollektivs, auch bezüglich der lebensstil-assoziierten Risikofaktoren, sowie ein besseres Überleben mit geringerem Einfluss höherer T- und N-Stadien im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich Noxen-assoziierten OPSCC ermittelt [20, 33, 36].



Eine weitere Änderung gegenüber der vorher gültigen Version 7 ist die Aufnahme von ECE als Parameter in die pathologische Klassifikation von p16-negativen HNSCC. ECE ist ein international anerkannter prognoserelevanter Faktor, dessen Vorliegen nach NCCN-Richtlinien die zusätzliche Applikation einer Chemotherapie fordert [16, 65–67].

Das aktuelle *Staging* der OPSCC basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen *ICON-S*-Studie [22], die als Surrogatmarker für eine HPV-getriebene Tumorgenese den Nachweis der p16-Überexpression verwendet und Daten hauptsächlich nicht-chirurgisch therapierter Patienten aus dem anglo-amerikanischen Raum beinhaltet. Der Einfluss von ECE auf das Überleben von Patienten mit p16-positiven OPSCC war in einer vorangegangenen Studie überprüft und für nicht signifikant befunden worden [94]; somit ist keine Aufnahme in die 8. Version der TNM-Klassifikation bei p16-positiven OPSCC erfolgt. Einige Studien konnten jedoch einen prognostischen Einfluss von ECE nachweisen [95–97].

Ziel der nachfolgend vorgestellten Untersuchungen, die den zweiten Teil dieser Arbeit bilden und in der international beachteten Fachzeitschrift *Cancer* publiziert sowie auf mehreren Fachkongressen vorgestellt wurden (s. Seite 22 ff.) [98], ist die Klärung der weiterhin offen verbleibenden prognostischen Relevanz von ECE bei p16-positiven OPSCC-Patienten und die Identifikation weiterer, mit dem Vorliegen von ECE assoziierter Faktoren in dieser Subgruppe.

*Hypothese 4* Das Vorliegen von ECE ist bei p16-positiven OPSCC prognoserelevant.

Aufgrund der kontroversen Diskussionen bezüglich der Definition HPV-getriebener Tumorerkrankungen anhand des p16-Status haben wir zusätzlich den HPV-DNA-Status betrachtet und die Interaktion von ECE und HPV-DNA-Status untersucht.

*Hypothese 5* Der HPV16-DNA-Status ist bei p16-positiven OPSCC prognoserelevant; nur p16- und HPV16-DNA-positive OPSCC zeigen den für HPV-getriebene Tumoren beschriebenen besseren klinischen Verlauf.

*Hypothese 6* ECE ist ein negativer Prädiktor des Überlebens bei Patienten mit p16- und HPV16-DNA-positiven OPSCC.

Dafür recherchierten und vervollständigten wir die Datensätze der an unserer Klinik im Zeitraum von 2007 bis 2016 therapierten und in der klinikinternen Tumordatenbank erfassten Patienten mit OPSCC. Zur korrekten Evaluation des Einflusses von ECE konzentrierten wir uns auf Patienten mit chirurgisch therapierten OPSCC mit Lymphknotenmetastasierung. Aufgrund fehlender Informationen zum p16-Status umfasst unsere Patientenkohorte etwa 82% der prinzipiell verfügbaren chirurgisch therapierten OPSCC-Patienten mit Lymphknotenmetastasierung. Nach Bereinigung des Datensatzes und Anwendung der im Hauptteil dieser Arbeit beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Evaluation der Hypothesen 4-6 anhand der Daten von insgesamt 92 primär chirurgisch therapierten Patienten mit p16-positiven fortgeschrittenen (UICC-Stadien III und IV nach TNM 2010) OPSCC mit lymphogener Metastasierung. Zu diesen Patienten liegen vollständige Datensätze inklusive Risikofaktoranamnese, Nachsorge und via PCR ermitteltem HPV-DNA-Status vor.

Originaltitel:

**Automatisierte Berechnung und Visualisierung von Komorbiditätsindizes für den Tumorboard-Entscheid;** Automatic calculation and visualization of comorbidity scores for decision-making in tumor boards

Autoren:

Theresa Wald<sup>1\*</sup>, Klemens Birnbaum<sup>2\*</sup>, Susanne Wiegand<sup>1</sup>, Andreas Dietz<sup>1</sup>, Veit Zebralla<sup>1</sup>, Gunnar Wichmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Aktive Mikrooptische Komponenten und Systeme, Fraunhofer-Institut für photonische Microsysteme (IPMS), Dresden

\* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen und teilen die Erstautorenschaft.

Erschienen *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2020 Jan;99(1):31-36. doi: 10.1055/a-1058-0171

Impact Factor: 0,972 (2019)

Eingereicht am 15. Juli 2019

Revidiert am 10. November 2019

Publikationsdatum: 02. Dezember 2019 (online)

## Automatisierte Berechnung und Visualisierung von Komorbiditätsindizes für den Tumorboard-Entscheid

### Automatic calculation and visualization of comorbidity scores for decision-making in tumor boards

#### Autoren

Theresa Wald<sup>1\*</sup>, Klemens Birnbaum<sup>2\*</sup>, Susanne Wiegand<sup>1</sup>, Andreas Dietz<sup>1</sup>, Veit Zebralla<sup>1</sup>, Gunnar Wichmann<sup>1</sup>

#### Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Germany
- 2 Aktive Mikrooptische Komponenten und Systeme, Fraunhofer-Institute for Photonic Microsystems (IPMS), Dresden, Germany

#### Schlüsselwörter

Charlson-Score, Komorbidität, Kopf-Hals-Tumoren, ICD-10, administrative Daten, Tumorboard, Entscheidungsfindung, personalisierte Medizin, Informationsintegration, Digitalisierung

#### Key words

comorbidity, head and neck cancer, ICD-10, administrative data, tumor board

eingereicht 15.07.2019

akzeptiert 10.11.2019

#### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1058-0171>

Online-Publikation: 2.12.2019

Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99: 31–36

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0935-8943

#### Korrespondenzadresse

Theresa Wald

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstr. 21, 04103 Leipzig, Germany

Tel.: ++ 49/3 41/9 72 19 26

Fax: ++ 49/3 41/9 72 19 09

[theresa.wald@medizin.uni-leipzig.de](mailto:theresa.wald@medizin.uni-leipzig.de)

#### ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung** Komorbidität beeinflusst die für die kurative Therapie von Kopf-Hals-Karzinomen (HNC) verfügbaren Optionen. Das manuelle Zusammentragen der Nebenerkrankungen vor der Anmeldung im interdisziplinären Tumorboard (TB) ist zeitintensiv und oft unvollständig. Eine automatisierte Erfas-

sung von nach ICD-10 kodierten Komorbiditätsdaten und deren Darstellung könnte die therapeutische Entscheidungsfindung im TB verbessern sowie bestehenden Informationsbedarf aufzeigen.

**Material und Methoden** Die ICD-10-Codes unserer Patienten wurden aus 4 Datenbanken (hospital-information-system (HIS\*-MED), der klinikinternen Tumordatenbank, OncoFlow® und OncoFunction®) extrahiert. Nach der Datensatzverknüpfung mittels der Python-Programmibliotheken Pandas und Record Linkage wurden die ICD-10-Codes bezüglich des Charlson-Scores gewichtet und für die Implementierung in OncoFlow visualisiert. Die Kodierqualität wurde am Beispiel Diabetes an einer 1:1 gematchten Stichprobe von 240 Patienten überprüft.

**Ergebnisse** 29 073 ICD-10-Codes von 2087 Patienten mit HNC wurden extrahiert. Die Anmeldung eines Patienten im TB triggert die sofortige automatische Erfassung und Visualisierung der Daten als Piktogramm in OncoFlow. Dies ermöglicht die schnelle Erfassung und Bewertung der Komorbidität sowie erforderlicher Diagnostik zur Komplettierung der Daten. Die klinikinterne Validationsstudie ergab eine Präzision der durch Datenimport verfügbaren Information zu Diabetes von 95,0%.

**Diskussion** Patienten mit HNC weisen häufig für die Therapieentscheidung relevante Nebenerkrankungen auf. Die automatisierte Erfassung der Komorbidität aus administrativen Daten und deren intuitive Darstellung ist ressourcen- und kostengünstig möglich. Voraussetzung ist eine präzise, vollständige Verschlüsselung der Krankheitsdiagnosen.

#### ABSTRACT

**Objective** Comorbidity reduces treatment options for patients with head and neck cancer (HNC). Utilization of ICD-10 codes instead of manual research may facilitate estimation of comorbidity relevant for decision-making in the interdisciplinary tumor board (TB). Providing this information immediately in an intuitively ascertainable way whenever registering a patient for the TB would trigger awareness for comorbidities and shows potentially missing information.

**Material and Methods** Administrative data was extracted of four databases at our clinic (hospital information system (HIS\*-MED), the clinic's tumor database, OncoFlow® and OncoFunction®). After data extraction and record linkage facilitated by python libraries Pandas and Record linkage,

\* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen und teilen die Erstautorenschaft.

ICD-10 codes were rated applying the Charlson Score and prepared for visualization within OncoFlow®. Coding quality was tested assessing the imported and manually researched diabetes status of a 1:1 matched cohort of 240 patients.

**Results** 29 073 ICD-10 codes of 2087 HNC patients were extracted. Matched data are immediately made available whenever registering a patient for the TB and are visualized in a pictogram within OncoFlow® providing information about

comorbidities and missing diagnostics. The precision of diagnostic coding at our clinic was 95.0 %.

**Conclusions** The high prevalence of comorbidities in HNC patients with impact on their eligibility for particular treatment indicates the usefulness of our algorithm for providing automatic comorbidity assessment from administrative data for clinical routine and requires high quality of coding diagnoses.

## Einleitung

Patienten präsentieren sich im klinischen Alltag nicht nur mit einer Grunderkrankung, sondern weisen häufig weitere Erkrankungen auf, die nicht kausal mit der Grunderkrankung assoziiert sein müssen und auch nach deren (kurativer) Therapie weiterhin vorhanden sein werden. Häufig steht die Komorbidität dem erfolgreichen Einsatz bestimmter, insbesondere multimodaler Therapien von Patienten mit fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) entgegen. Bei der Wahl der Therapie muss dies berücksichtigt werden, um potenzielle Kontraindikationen möglichst frühzeitig zu erkennen und bereits vorbestehende Organschäden im Kontext der mit bestimmten Therapieregimen verbundenen gesundheits- oder sogar lebensbedrohlichen Risiken zu bewerten und zu erwartende adverse Therapiewirkungen zu minimieren.

Aufgrund des erhöhten Risikos für Komplikationen (z. B. peri- und postoperativ [1]) und dem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben (overall survival [1–4]) kann Komorbidität das Überleben von HNSCC-Patienten verkürzen und insofern als Confounder die Ergebnisse klinischer Studien beeinflussen. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse zu vermeiden und deren Übertragbarkeit und Vergleichbarkeit zu verbessern (auch im Sinne der internen Qualitätssicherung mit Sichtung der klinischen Verläufe von eigenen Patienten) sowie um den Patientenschutz zu garantieren, ist es nötig, komorbide Patienten zu erfassen. Zur korrekten Interpretation sowie zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit von Studienergebnissen sind Patienten mit spezifischen Komorbiditäten ggf. auszuschließen bzw. gleichmäßig auf die Studienarme zu verteilen, zumindest jedoch die Studienergebnisse entsprechend der Komorbidität stratifiziert zu bewerten. Da vor allem ältere Patienten häufig multiple chronische Erkrankungen aufweisen [3], wird vor dem Hintergrund des demografischen Wandels die Studienpopulation durch den Ausschluss dieser Patienten von der Realität entfremdet. Ob das Ergebnis solcher Studien dann auf verschiedene Kohorten übertragen werden kann oder für bestimmte „Real-World-Patienten“ mit Komorbiditäten das Therapieregime adaptiert werden muss – sofern dies überhaupt möglich ist hinsichtlich des Erhalts der Wirksamkeit der Therapie –, erfordert Wissen über das Patientenkollektiv und dessen prognostische und für das Gelingen oder Versagen der Therapie relevante (prädiktive) Komorbidität. Aufgrund der hohen Prävalenz an Komorbidität ist dies auch für HNC-Patienten relevant: In aktuellen Studien weisen 23–60 % der HNC-Patienten mindestens

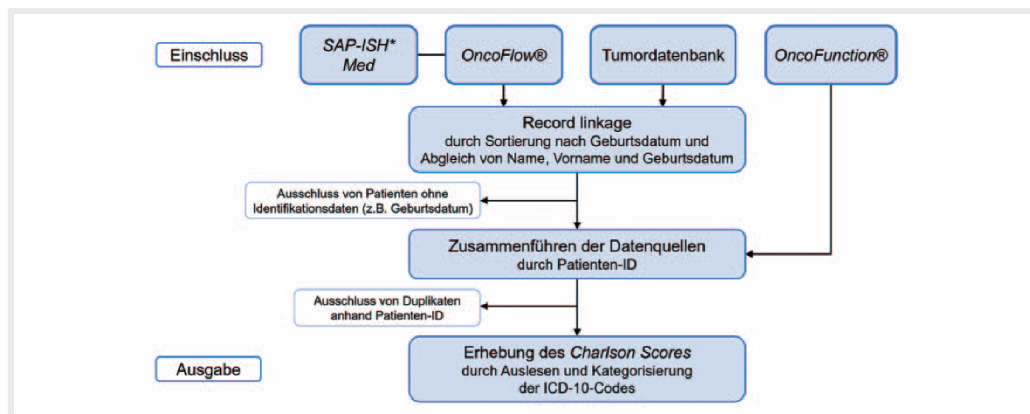
eine weitere Erkrankung neben ihrer Index-Tumorerkrankung auf [4]. Eine qualitativ hochwertige Datenbasis für oder gegen bestimmte Therapieregime inklusive klinischer Studien schnellstmöglich verfügbar zu haben, lieferte die Motivation für die vorliegende Arbeit.

Die Erfassung der Komorbidität in der klinischen Routine erfolgt durch Anamnesebögen oder Recherche in vorangegangenen Arztbriefen. Dies ist zeitintensiv und subjektiv durch Arzt und Patient geprägt und wird zudem bei jeder Aufnahme oder Anmeldung des Patienten durch manuelle Recherche wiederholt. Für eine vollständige Anamnese wäre es hilfreich, bereits aus früheren Aufenthalten stammende oder in der elektronischen Patientenakte (Electronic Health Record, EHR) vorhandene Komorbiditätsdaten sofort und automatisch verfügbar zu haben, und dies in einer aufgearbeiteten, bereits bewerteten und visualisierten Form. Auch die Entscheidungsträger in interdisziplinären Konferenzen wie dem Tumorboard, wo Spezialisten für die onkologische Therapie eine Therapieentscheidung für Patienten mit fachfremd diagnostizierten Nebenerkrankungen treffen müssen, würden profitieren, wenn diese Informationen zur Berücksichtigung in der Therapieentscheidung immer und zuverlässig zur Verfügung stünden.

Diverse Softwarelösungen erfassen in EHR Diagnosen in kodierter Form – aktuell entsprechend der International Classification of Diseases (ICD) in Version 10 (ICD-10) [5] – und halten die ICD-10-Codes für die Dokumentation und zu Abrechnungszwecken des Falles patientenindividuell vor. Daher entwickelten wir einen Algorithmus, der Daten zur Komorbidität aus der EHR extrahiert, prozessiert und in Form des Charlson-Scores (CS), eines validierten Komorbiditätsindex, gewichtet intuitiv leicht verständlich darstellt. Damit wird einerseits die sofortige und ressourcensparende Verfügbarkeit dieser Daten ermöglicht und lässt zudem durch die Ausgabe in Form des vielfach klinisch erfolgreich validierten und häufig genutzten CS eine fundierte Einschätzung des Risikos zu, das von der individuellen Komorbidität eines Patienten für dessen Risiko zu versterben ausgeht. Die weiter unten beschriebene Darstellung im Tumorboard sollte intuitiv interpretierbar sein und dem Spezialisten eine strukturierte und auf einen Blick erkennbare Übersicht über seinen Patienten geben, um die Therapieentscheidung zu erleichtern.

## Material und Methoden

Im Folgenden werden die IT-Systeme und Datenbanken beschrieben, die zur Bereitstellung der ICD-10-Codes für die anschließende Anwendung des CS erfolgreich implementiert wurden. Das



► **Abb. 1** Flowchart zur Visualisierung des Datenflusses und der Verknüpfung der in verschiedenen Datenbanken erfassten Informationen bis zur Ausgabe aller zum Zeitpunkt der Analyse über die Software OncoFlow im Tumorboard angemeldeten Patienten unserer Klinik.

Flowchart in ► **Abb. 1** zeigt die schrittweise Zusammenführung der Daten der verschiedenen Datenbanken bis zur Ausgabe der über OncoFlow im interdisziplinären Tumorboard der HNO-Klinik angemeldeten Patienten und die Bildung der Patientenkohorte, die zur Überprüfung der Kodierqualität im Rahmen einer Machbarkeitsstudie (s. u.) analysiert wurde.

### Das OncoFlow-IT-System

Das OncoFlow-IT-System [6] ist eine an unserer Klinik entwickelte, webbasierte Applikation, die Zugriff auf eine strukturierte Datenbank mit patienten- und HNC-spezifischen Informationen ermöglicht. Es wird seit 2012 im klinischen Alltag, in klinischen Studien, im Qualitätsmanagement oder für das Tumorboard verwendet und enthält eine unidirektionale Verbindung zum klinikinternen Informationssystem (HIS) ISH\*-MED, worüber die Möglichkeit der automatischen ICD-10-Code-Extraktion besteht.

### Die Tumor-Datenbank

Die Tumor-Datenbank unserer Klinik ist eine Microsoft-Access-Datenbank, entwickelt und verwaltet vom fach eigenen Forschungslabor. Sie enthält klinische Informationen von der Erstdiagnose, der Tumorthherapie und Follow-up-Daten von mehr als 5800 HNC-Patienten seit 1990.

### Das OncoFunction-IT-System

Das OncoFunction-IT-System ist ein Feedback- und Screening-System, das standardisiert funktionelle Ergebnisse der HNC-Patienten während der Follow-up-Termine seit 2013 erfasst und verwaltet [7]. Hierzu werden von den Patienten digitale Fragebögen webbasiert ausgefüllt. Der Server erfasst die Daten und visualisiert die aktuellen und bereits vorhandenen vorbewerteten Befunde. Dem Arzt wird eine Zusammenfassung des aktuellen Patientenstatus und der Bezug zu vorher vom Patienten berichteten Situationen angezeigt, womit ein potenzieller Interventionsbedarf aufgezeigt wird.

### Extraktion und Vorverarbeitung der administrativen Daten

Aus der OncoFlow-Datenbank extrahierten wir insgesamt 29 073 ICD-10-Codes von 2087 Patienten, welche anschließend in einer CSV-Datei chronologisch festgehalten wurden. Jede Sequenz dieser Datei enthält alle ICD-10-Diagnosen eines Patienten. Anschließend wurde über die ICD-10-Codes C00-C14 und C30-C32 die früheste HNC-relevante Diagnose herausgefiltert. Die hierarchische Anordnung der Codes wurde zur vereinfachten Prozessierung der Daten und zur erleichterten Verknüpfung der Datenbanken anhand der Open-Source-Bibliothek Pandas [8] auf die übergeordneten Kategorien reduziert. Die Datumsangaben wurden vereinheitlicht, um sie später als Identifikator nutzen zu können (s. u.).

### Record Linkage und die Zusammenführung der Datenbanken

Unter Record Linkage versteht man das Zusammenführen mehrerer Datenquellen ohne einen spezifischen Identifikator. Daher werden mehrere Attribute wie der Name, das Geburtsdatum, das Geschlecht oder die Adresse eines Eintrags verglichen und diese Einträge später zusammengeführt. Ungenauigkeiten in der Schreibweise verhindern die Zusammenführung, weshalb der Abgleich unter Verwendung eines Unsicherheitsbereichs durchgeführt wird. Da es zwischen der Tumor-Datenbank und dem OncoFlow keinen gemeinsamen Identifikator gab, wurde die Python-Bibliothek Record Linkage [9] verwendet. Weiterhin wurden nach dem Geburtsdatum auch Nach- und Vorname nach der Jaro-Winkler-Methode mit einem Schwellenwert von 85 % Übereinstimmung abgeglichen.

Anschließend erfolgte die Zusammenführung der erstellten Datenquelle mit der OncoFunction-Datenbank über die für jeden Patienten einheitlich als Unikat vergebene, in beiden Datenbanken existierende Patienten-ID. Im letzten Schritt wurden durch den Vergleich der Patienten-IDs im Datensatz vorhandene Dupli-

kate identifiziert und entfernt, sodass lediglich der erste Datensatz des Patienten inklusive des für den entsprechenden ICD-10-Code chronologisch ersten Eintrags beibehalten wurde.

### Der Charlson-Score

Der Charlson-Score (CS) oder Charlson-Comorbidity-Index wurde 1987 [10] durch Mary Charlson und Kollegen entwickelt. Er erfasst diverse Nebenerkrankungen in Kategorien und gewichtet diese anhand ihrer gerundeten adjustierten relativen Risiken innerhalb eines Jahres zu versterben, wobei die Summe daraus zur Schätzung des 1-Jahres-Überlebens und unter Einbeziehung des Alters und über eine längere Follow-up-Periode auch für das 10-Jahres-Überleben verwendet wird [11]. Der CS kann retrospektiv ohne tagesaktuelle ärztliche Diagnostik erhoben werden und ist ein gut validierter und in der Literatur vielfach angewendeter Komorbiditätsscore.

### Der CS aus ICD-10-Codes

Für die Zuordnung der ICD-10-Codes zu den einzelnen CS-Kategorien wurde die Arbeit von Quan et al. [12] verwendet. Redundante Diagnosen wie „mild liver disease“ und „moderate to severe liver disease“ sowie „diabetes without chronic complication(s)“ und „diabetes with chronic complication(s)“ wurden auf die im CS schwerwiegender gewichtete Diagnose reduziert. Da es sich bei unserem Kollektiv um Patienten mit lokal fortgeschrittenen HNSCC ohne Fernmetastasierung handelt und daher eine Tumorerkrankung die Hauptdiagnose bildet, wurden die Kategorien „any solid tumor“, „leukemia“ und „lymphoma“ sowie „any metastatic solid tumor“ hinsichtlich einer Erfassung als Komorbidität ausgeschlossen.

### Visualisierung der Komorbiditätsdaten

Zur schnellen Erfassung des Komorbiditätsprofils wurde eine intuitive Darstellung des akkumulierten CS und der individuellen Begleiterkrankungen entwickelt. Das Design und die Farbwahl erfolgten nach [13].

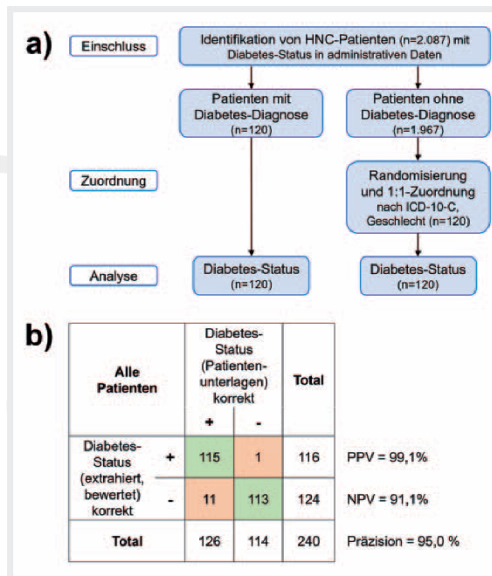
### Validierung

Zur Überprüfung des Algorithmus starteten wir eine klinikinterne Validationsstudie [14] am Beispiel Diabetes mit 120 Patienten mit nach HNC-Lokalisation und Geschlecht 1:1 gematchten Patienten ohne ausgelesene Diabetesdiagnose. Um die Kodierqualität und -vollständigkeit der extrahierten Daten zur Komorbidität inklusive Schweregrad für HNC-Patienten zu prüfen, wurde am Beispiel Diabetes (ICD-10 E10-E14) bei prätherapeutischer Vorstellung zwischen 10/2012 und 05/2016 der ermittelte Diabetesstatus mit den Patientenunterlagen (Akten und elektronische Dokumente) abgeglichen. Die Vorgehensweise ist in ► Abb. 2a dargestellt.

## Ergebnisse

### Das Piktogramm

Die automatische Erfassung der Komorbidität durch das Zusammenführen mehrerer Datenbanken mithilfe des oben beschriebenen Algorithmus ist realisierbar. Eine Ausgabe der Daten in intuitiv

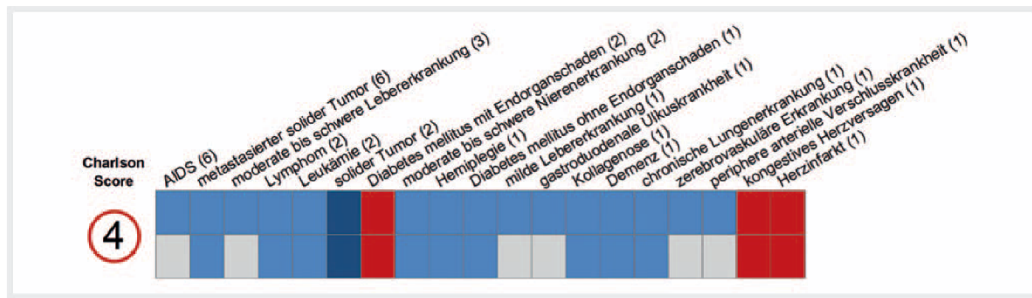


► **Abb. 2** Validierungsstudie zur Datenextraktion und Kodierqualität am Beispiel Diabetes bei Patienten unserer Klinik. **a** Flowchart zur Selektion von jeweils 120 Patienten mit und ohne über ICD-10-Codes verschlüsselten Diabetesstatus. **b** Die Kodierung von „Diabetes“ zeigt mit einem positiven prädiktiven Wert von 99,1% und einem negativen prädiktiven Wert von 91,1% eine Präzision der Erfassung von 95%.

leicht interpretierbarer Form ist möglich und kann unkompliziert innerhalb OncoFlow umgesetzt werden. Das dafür entwickelte Piktogramm ist in ► Abb. 3 zu sehen. Von links nach rechts werden – entsprechend ihrer Wichtigkeit – zunächst der CS und dann die einzelnen Komorbiditätskategorien nach ihrem prognostischen Einfluss in absteigender Reihenfolge aufgeführt. In einer zweiten Reihe werden farblich bereits sicher diagnostizierte Kategorien markiert, sodass eventuell bestehende Informations- oder Kodierungslücken (dargestellt in grauer Farbe) sichtbar werden.

### Validation am Beispiel Diabetes

Wir führten zur Validierung der Qualität extrahierter Komorbiditätscodes eine Vergleichsstudie mit Daten von 2087 Patienten mit Tumoren (ICD-10 C00-C14, ICD-10 C30-C32) im Kopf-Hals-Bereich durch. Insgesamt wurden 29 073 ICD-10-Codes erfasst. In SAP-ISH\* Med war eine Diabetesdiagnose für 120 (5,7%) HNC-Patienten kodiert. Bis auf 1 Patienten (0,8%) fanden sich in Akten und/oder elektronischen Dokumenten die zum Code deckungsgleichen Diagnosen. Diabetes war folglich bei 99,2% (119/120) der Diabetiker korrekt kodiert. Der Schweregrad der Erkrankung war in 115/119 (96,6%) der Diabetesdiagnosen richtig verschlüsselt; in 4 Fällen hätten diabetesbedingte Endorganschäden zu anderen Kodierungen und entsprechend CS = 2 führen müssen, blieben aber unberücksichtigt (stattdessen nur CS = 1 für Diabetes).



► **Abb. 3** Piktogramm zur Implementierung in das Anamnesefeld des Anmeldedokuments der Software OncoFlow zur Visualisierung des Charlon-Scores für die Präsentation im interdisziplinären Tumorboard. Die 19 Komorbiditätskategorien des Charlon-Scores werden nach ihrem prognostischen Einfluss in absteigender Reihenfolge aufgeführt, die entsprechenden Punkte summiert (Gewichte in Klammern; farblich rot markiert bei bestehender Komorbidität) und als Gesamt-CS ausgegeben. In einer zweiten Reihe werden bereits sicher diagnostizierte Kategorien markiert, sodass eventuell bestehende Informations- oder Kodierungslücken (dargestellt in grauer Farbe) sichtbar werden.

In der bezüglich Geschlecht und Tumorlokalisation (ICD-10 C) 1:1 gematchten Stichprobe ohne kodierten Diabetes (n = 120) fanden wir bei 7/120 (5,8%) der Patienten in den Akten und elektronischen Dokumenten Befunde, die den Status „Diabetes ohne Endorganschäden“ belegen, ohne dass dieser im SAP-ISH\* Med als ICD-10 E kodiert war. Bei den 240 Patienten war die Präzision der durch Datenimport verfügbaren Information zu Diabetes somit 95,0% (► **Abb. 2b**).

## Diskussion

Wie mehrere Studien gezeigt haben, ist die Prävalenz an Komorbidität bei HNC-Patienten hoch [1, 3, 4]. Eine automatische Erfassung mit anschließender übersichtlicher Darstellung der Komorbiditätsdaten aus bereits vorhandenen administrativen Daten wäre u. a. im klinischen Alltag und im interdisziplinären Tumorboard wünschenswert und ist, wie hier gezeigt, ressourcensparend möglich. Der hier beschriebene Algorithmus führt mehrere Datenbanken zusammen und erstellt ein Komorbiditätsprofil anhand des CS aus den ICD-10-Diagnosen eines Patienten. ► **Abb. 3** zeigt das Piktogramm des CS, das in das Tumorboard integriert werden und dadurch neben der übersichtlichen Darstellung prognoserelevanter Komorbidität auch auf Diagnostiklücken aufmerksam machen kann.

Die oben vorgestellte Form der Präsentation von patientenindividuellen Daten erfordert die Berücksichtigung gesetzlicher Vorgaben und ethischer Aspekte des Datenschutzes. Die Einholung des informierten Einverständnisses des Patienten in die elektronische Datenerfassung und -verarbeitung erfolgt derzeit bei der stationären Aufnahme regelhaft. Dennoch ist die Extraktion von Gesundheitsdaten und deren automatisierte Bewertung ggf. ein über das allgemein akzeptierte Prozedere hinausgehendes, mit potenziellen Risiken für den Patienten verbundener Akt und sollte erst nach der Zustimmung des Patienten und Dokumentation des informierten Einverständnisses (in gesonderten Dokumenten) erfolgen. Dies wird bereits im Kontext von Patientenvorstellungen im Tumorboard so realisiert: Es wird das Einver-

ständnis des Patienten eingeholt, seinen Fall interdisziplinär zu eruieren und dabei ggf. auch ärztlichen Kollegen, die nicht in die Behandlung des Patienten involviert sind (oder sein werden), vorzustellen. Diesbezüglich gelten natürlich die Regeln der ärztlichen Schweigepflicht und der informierten Zustimmung des Patienten (informed consent). Darüber hinaus ist über die IT-Struktur sicherzustellen, dass die Daten ausschließlich intern verarbeitet und durch autorisiertes Personal genutzt werden.

Die hier vorgestellte Methode ermöglicht die sofortige Verfügbarkeit bereits vorhandener Datensätze, um Informationen aus einzelnen Konsultationen zusammenzuführen und Lücken oder Defizite bezüglich ggf. erforderlicher Diagnostik (oder Anamnese) aufzuzeigen und allen Beteiligten einen Überblick über vorhandene Komorbiditäten zu verschaffen. Die sorgfältige Anamnese und Therapieentscheidung durch den Arzt kann hierdurch sinnvoll unterstützt, jedoch niemals ersetzt werden. Als Grundlage der automatischen Ermittlung und Extraktion der Komorbidität dient nach unserer Methode die Kodierung der Krankheiten nach ICD-10. Um eine realitätsnahe Abbildung der Komorbidität zu erhalten, ist folglich eine akkurate und vollständige Verschlüsselung der Krankheitsdiagnosen, wie diese auch aus Abrechnungsgründen wünschenswert ist, unerlässlich. Eigene Daten haben gezeigt, dass diese Voraussetzung an unserer Klinik genügend erfüllt ist, um die ausgelesenen Komorbiditätsdaten verwenden zu können. Die am Beispiel Diabetesstatus erfolgte Präzisionsanalyse sollte ebenfalls für die übrigen Kategorien des CS durchgeführt werden.

Die extrahiert und aggregiert ausgegebenen Daten sind umso verlässlicher, je öfter der Patient an der Klinik behandelt wurde. Daten aus zuvor in anderen Abteilungen erhobenen Befunden stehen dann sofort zur Verfügung, bei Erstvorstellung jedoch erst nach Diagnose und Verschlüsselung durch den behandelnden Arzt. Letzteres muss zeitnah geschehen, um die Daten im Tumorboard verwenden zu können. Andererseits kann durch die Farbgebung des Piktogramms auf eventuelle Diagnostiklücken oder noch fehlende, potenziell zur Abrechnung wertvolle ICD-10-Verschlüsselung aufmerksam gemacht werden und somit die Kodierqualität insgesamt und damit der Überblick über das Komorbidität

tätsprofil des Patienten und dessen evidenzbasierte Bewertung verbessert werden.

Da sich durch das Bereitstellen der administrativen Daten kein Mehraufwand für die Ärzte ergibt, vermuten wir eine hohe Akzeptanz in der klinischen Routine, die jedoch in Zukunft wissenschaftlich überprüft werden sollte.

Eine Limitierung der Verwendung von ICD-10-Scores ist die Verschlüsselung von Verdachtsdiagnosen, die bei Nichtbestätigung nicht aus dem System entfernt werden. Weiterhin haben wir die Zuordnung der ICD-10-Codes zu den CS-Kategorien nach Quan et al. [12] kritisch hinterfragt. Aufgrund der Zuordnung des Codes C77 zur Kategorie „any metastatic solid tumor“ ergibt sich eine Überschätzung an metastasierten Tumoren in unserem Kollektiv, da viele Patienten mit HNC Lymphknotenmetastasen aufweisen, die oft zusätzlich mit C77 kodiert werden. Dabei handelt es sich allerdings nicht um einen soliden metastasierten Zweitumor, sondern um die regionale Ausbreitung des Primärtumors, sodass wir in der weiteren Entwicklung diesen Diagnosecode aus der genannten Kategorie ausschließen werden.

Neben dem Charlson-Score, der in dieser Arbeit zur Definition und Abbildung der Komorbidität genutzt wurde, existieren weitere Komorbiditätsindizes, die nach Zuordnung von ICD-10-Codes zur Wichtung von Komorbiditätsdaten mit dem oben genannten Verfahren ermittelt werden könnten. Der Charlson-Score ist ein gut validiertes Werkzeug zur strukturierten Erfassung der Komorbidität mit prognostischem Wert. Die Ermittlung des CS kann retrospektiv aus den Informationen von Krankenunterlagen erfolgen. Aufgrund veränderter Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten der modernen Medizin sollte einer Änderung des Sterberisikos mit der Anpassung der Komorbiditätskategorien und ihrer Wichtungen begegnet werden.

Die verbesserte Entscheidungsgrundlage im Kopf-Hals-Tumorboard durch eine automatisierte Extraktion und Verknüpfung von Krankheitsdaten multipler Datenbanken zur patientenindividuellen Berechnung und Visualisierung von Komorbiditätsindizes erwies sich als mittels der dargestellten Vorgehensweise sehr gut realisierbar und in die klinischen Abläufe gut integrierbar. Eine Weiterentwicklung der Software und deren Nutzung im klinischen Routinebetrieb werden angestrebt.

#### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

- [1] Paleri V, Wight RG, Silver CE et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol* 2010; 46: 712–719. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.07.008
- [2] Piccirillo JF, Vlahiotis A. Comorbidity in patients with cancer of the head and neck: prevalence and impact on treatment and prognosis. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 123–129
- [3] Boje CR, Dalton SO, Gronborg TK et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncol* 2013; 52: 285–293. doi:10.3109/0284186X.2012.742964
- [4] Göllnitz I, Inhestern J, Wendt TG et al. Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. *Cancer Med* 2016; 5: 3260–3271. doi:10.1002/cam4.882
- [5] ICD-10-GM. Im Internet: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/>; Stand: 05.07.2019
- [6] Meier J, Boehm A, Kielhorn A et al. Design and evaluation of a multimedia electronic patient record "oncoflow" with clinical workflow assistance for head and neck tumor therapy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2014; 9: 949–965
- [7] Zebralla V, Pohle N, Singer S et al. Introduction of the Screening Tool OncoFunction for Functional Follow-up of Head and Neck Patients. *Laryngorhinootologie* 2016; 95: 118–124. doi:10.1055/s-0035-1549858
- [8] McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. Proceedings of the 9th Python in Science Conference 2010.
- [9] Python Record Linkage Toolkit Documentation – Python Record Linkage Toolkit 0.12 documentation (24.03.2019). Im Internet: <https://recordlinkage.readthedocs.io/en/latest/index.html>; Stand: 05.07.2019
- [10] Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383
- [11] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251
- [12] Quan H, Sundararajan V, Halfon P et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43: 1130–1139
- [13] Krzywinski M. Intuitive design. *Nature Methods* 2016; 13: 895 EP. doi:10.1038/nmeth.4041
- [14] Wald T, Birnbaum K, Wiegand S et al. Automatisierter Datenimport von Komorbiditätsdaten kann den Therapieentscheid im Tumorboard unterstützen. German Medical Science GMS Publishing House. 2017



## **Automatisierter Datenimport von Komorbiditätsdaten kann den Therapieentscheid im Tumorboard unterstützen**

88. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Erfurt 2017

doi: 10.3205/17hno208

Autoren:

Theresa Wald, Klemens Birnbaum, Susanne Wiegand, Andreas Dietz, Andreas Boehm, Mathias Hofer, Gunnar Wichmann

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

# Automatisierter Datenimport von Komorbiditätsdaten kann den Therapieentscheid im Tumorboard unterstützen

Theresa Wald, Klemens Birnbaum, Susanne Wiegand, Andreas Dietz, Andreas Boehm, Mathias Hofer, Gunnar Wichmann  
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 10-14, 04103 Leipzig

## Einleitung

Bei Malignomen der Kopf-Hals-Region (HNC) beeinflusst die Komorbidität den Therapieentscheid und den klinischen Verlauf. Die möglichst vollständige Verfügbarkeit aller Komorbiditätsdaten inklusive deren Bewertung mittels Charlson-Score (CS) über eine automatisierte Datenakquise für das prätherapeutische Tumorboard wäre wünschenswert.

## Methoden

In dem zu administrativer Datenerfassung im Universitätsklinikum Leipzig genutzten SAP-ISH\*Med und unserer für das Tumorboard der HNO-Universitätsklinik genutzten Datenbank OnkoFlow kodierte Daten zu Krebspatienten (Schlüssel-

diagnose (CD-10-C, Malignom) wurden ausgelesen und mit in Patientenunterlagen (Akten und elektronischen Dokumenten) verfügbarer Information abgeglichen, um die Kodierqualität und -vollständigkeit der Daten inklusive Schweregrad von Komorbidität für Patienten der HNO mit prätherapeutischer Vorstellung zwischen 10/2012 und 05/2016 am Beispiel Diabetes (ICD-10-E10 bis E14) zu prüfen (Flowchart in Abb. 1).

## Ergebnisse

Von 13.207 Krebspatienten waren 2.087 HNC-Patienten (ICD-10-C00 bis C14, ICD-10-C30 bis C32) mit 29.073 Datensätzen zu verschlüsselten Diagnosen, 120 (5,7%) der 2.087 HNC-Patienten hatten eine in SAP-ISH\*Med kodierte Diabetesdiagnose. Davon waren nur 119 Diabetiker (99,2%) in Akten und elektronischen Dokumenten dokumentiert. Der Schweregrad der Erkrankung war in 115/119 (96,6%) der Diabetesdiagnosen

korrekt kodiert; in vier Fällen waren diabetesbedingte Endorganschäden (CS=2) nur als CS=1 für Diabetes erfasst (Abb. 2A). In der nach Lokalisation (ICD-10-C) und Geschlecht 1:1 gematchten Stichprobe ohne kodierten Diabetes (n=120) fanden wir bei 7/120 (5,8%) der Patienten in den Akten und elektronischen Dokumenten einen kontrollierten Diabetes ohne Endorganschäden, der nicht im SAP-ISH\*Med kodiert war (Abb. 2B). Die Präzision der durch Datenimport verfügbaren Information zu Diabetes war 95,0% (Abb. 3).

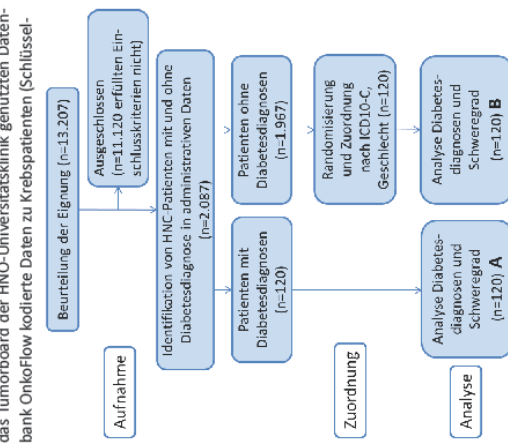


Abb. 1. Flowchart der Komorbiditätsanalysen.

Diabetiker*	Status Diabetes (Akten, Patientenunterlagen), CS			Total
	2	1	0	
Diabetes-Komorbidität extrahiert und bewertet,	18	0	0	18
CS	4	97	1	102
	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>97</b>	<b>1</b>	<b>120</b>

Nicht-Diabetiker*	Status Diabetes (Akten, Patientenunterlagen), CS			Total
	2	1	0	
Diabetes-Komorbidität extrahiert und bewertet,	0	0	0	0
CS	0	7	113	120
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>113</b>	<b>120</b>

Abb. 2. Detaillierte Ergebnisse zur Präzision der Extraktion administrativer Daten und deren Bewertung bezüglich Komorbidität am Beispiel Diabetes. Die Richtigkeit der Ergebnisse für die beiden Schweregrade der Komorbidität (Charlson-Score, CS) 1 bzw. 2 von 120 Diabetikern (A) beträgt 95,8%, diejenige in der Kontrollgruppe von 120 Tumorpatienten ohne kodierte Diabetesdiagnose (B) war 94,2%, wodurch sich für alle 240 Patienten (A+B) eine Richtigkeit (Accuracy) von 95% ergibt. Die Ergebnisse sind in ihrer Verteilung gezeigt und belegen eher eine zu niedrige Erfassung von Diabetes bei Malignomen der Kopf-Hals-Region.

Alle Patienten	Status Diabetes (Akten, Patientenunterlagen) korrekt			Total
	+	-	-	
Diabetes-Komorbidität extrahiert und bewertet	115	1	1	116
	11	113	124	124
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>114</b>	<b>240</b>	<b>240</b>

PPV = 99,1%  
NPV = 91,1%  
Präzision = 95,0%

Abb. 3. Ergebnisse zur Über-Alles-Präzision der Extraktion administrativer Daten und deren Bewertung bezüglich Komorbidität am Beispiel Diabetes. Die Richtigkeit der Ergebnisse hinsichtlich Korrektheit der Komorbiditäts-Klassifizierung entsprechend Charlson-Score ist hier insgesamt gezeigt. Der positive prädiktive Wert (PPV), der negative prädiktive Wert (NPV) und die Präzision zeigen eine hohe Güte der über die Bewertung administrativer Daten ermittelten Komorbidität an.

## Schlussfolgerung

In SAP-ISH\*Med vorhandene administrative Daten können automatisiert extrahiert, prozessiert und bewertet werden, um Informationen zur Komorbidität zu erhalten. Ein nur geringes Informationsdefizit der in SAP-ISH\*Med kodierten Diagnosen erlaubt kostengünstig eine verbesserte Informationslage vor dem Therapieentscheid im Tumorboard.



Originaltitel:

**Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma**

Autoren:

Josefine Freitag<sup>1\*</sup>, Theresa Wald<sup>1\*</sup>, Thomas Kuhnt<sup>2</sup>, Tanja Gradistanac<sup>3</sup>, Marlen Kolb<sup>1</sup>, Andreas Dietz<sup>1</sup>, Susanne Wiegand<sup>1</sup>, Gunnar Wichmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>3</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

\* Beide Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen und teilen die Erstautorenschaft.

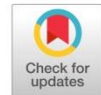
Erschienen in *Cancer*. 2020;126(9):1856-1872. doi:10.1002/cncr.32667

Impact Factor: 5,772 (2019)


Eingereicht am 09. August 2019

Revidiert am 25. Oktober 2019

Publikationsdatum: 07. Februar 2020 (online)



# Extracapsular Extension of Neck Nodes and Absence of Human Papillomavirus 16-DNA Are Predictors of Impaired Survival in p16-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

Josefine Freitag, MD<sup>1</sup>; Theresa Wald, MD<sup>1</sup>; Thomas Kuhnt, MD, PhD<sup>2</sup>; Tanja Gradistanac, MD<sup>3</sup>; Marlen Kolb, MSc, PhD<sup>1</sup>; Andreas Dietz, MD, PhD<sup>1</sup>; Susanne Wiegand, MD, PhD<sup>1</sup>; and Gunnar Wichmann, PhD <sup>1</sup>

**BACKGROUND:** Human papillomavirus (HPV)-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCCs) demonstrate superior outcome compared with HPV-negative OPSCCs. The eighth edition of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) tumor, lymph node, metastasis (TNM) classification (TNM 2017) modifies OPSCC staging based on p16 positivity as a surrogate for HPV-driven disease. In p16-negative OPSCCs, lymph node (N) categories include extracapsular/extranodal extension (ECE); and, in p16-positive OPSCCs, N categories are based on the number of positive neck lymph nodes omitting ECE status. The objective of the current study was to assess the prognostic impact of positive ECE status and the detection of HPV16 DNA in patients with p16-positive OPSCC. **METHODS:** In a cohort of 92 patients with p16-positive, lymph node (N)-positive (stage III-IVB) OPSCC who underwent surgery and neck dissection, allowing for a pathologic examination of positive lymph nodes, 66 of 92 patients (71.4%) were p16-positive/HPV16 DNA-positive, 62 of 92 (67%) were ECE-positive, and 45 of 62 (72.6%) were ECE-positive, p16-positive, and HPV16 DNA-positive. Differences in outcome were assessed using Kaplan-Meier plots and Cox proportional hazard regression (CoxR) for tumor-specific survival and overall survival (OS). **RESULTS:** The mean numbers of positive lymph nodes in ECE-positive patients (5.0 positive lymph nodes; 95% CI, 3.8-6.4 positive lymph nodes) and ECE-negative patients (2.4 positive lymph nodes; 95% CI, 1.8-2.9 positive lymph nodes) were different ( $P = .0007$ ). ECE affected OS and tumor-specific survival in p16-positive patients ( $P = .007$  and  $P = .047$ , respectively) and in p16-positive/HPV16 DNA-positive patients ( $P = .013$  and  $P = .026$ , respectively). Related to the unequal distributions of ECE-positive/HPV16 DNA-negative tumors, the TNM 2017 failed to discriminate OS in patients with UICC stage I, II, and III disease (mean OS, 54.5, 73.4, and 45 months, respectively; median OS, 64.7 months, not reached, and 41.1 months, respectively). According to a univariate CoxR, the presence of ECE predicted impaired OS in patients with p16-positive OPSCC (hazard ratio, 3.40; 95% CI, 1.17-9.89;  $P = .025$ ) and even greater impaired OS in those with p16-positive/HPV16 DNA-positive OPSCC (HR, 8.64; 95% CI, 1.12-66.40;  $P = .038$ ). Multivariate CoxR confirmed ECE and HPV16 DNA detection as independent predictors. **CONCLUSIONS:** ECE and HPV16 DNA status should be included in the prognostic staging of patients with p16-positive OPSCC because several lines of evidence demonstrate their impact on survival. *Cancer* 2020;126:1856-1872. © 2020 The Authors. *Cancer* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American Cancer Society This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

**KEYWORDS:** extracapsular extension (ECE), head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), human papillomavirus (HPV), independent predictor, multivariate regression analysis, oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC), p16 expression, tumor, lymph node, metastasis (TNM) classification, tumor staging.

## INTRODUCTION

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a malignancy arising from the epithelial lining the upper aerodigestive tract. In 2012, approximately 142,000 individuals worldwide (corresponding to 1% of all cases) suffered from pharyngeal cancer.<sup>1</sup> Today, the incidence rates have increased further by approximately 3.5% per year, and these increases are mainly attributable to the increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC).<sup>2</sup>

**Corresponding Author:** Gunnar Wichmann, PhD, ENT-Research Laboratory, Clinic for Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Leipzig, Liebigstraße 21, 04103 Leipzig, Germany (gunnar.wichmann@medizin.uni-leipzig.de).

<sup>1</sup>Clinic for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; <sup>2</sup>Department for Radiation Oncology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; <sup>3</sup>Department of Pathology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

The first 2 authors contributed equally to this article and share first authorship.

We thank all patients who participated in the investigation and their families. We especially thank Anett Reiche, Isolde Pettinella, and Ulrike Scharrer for handling of tumor specimens, DNA isolation, and human papillomavirus genotyping, as well as the technical staff and all physicians in the involved departments.

The funding sources did not influence the design of the study; the collection, interpretation, or analysis of the data; the preparation of this report; or the decision to publish.

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

**DOI:** 10.1002/cncr.32667, **Received:** August 9, 2019; **Revised:** October 25, 2019; **Accepted:** November 11, 2019; **Published online** February 7, 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

The main risk factors for developing OPSCC are tobacco use and excessive alcohol consumption.<sup>3-6</sup> Although, in the Western world, tobacco use is (slowly) decreasing, especially among men, increases in the number of patients with OPSCC who are infected by oncogenic high-risk subtypes of the human papillomavirus (HPV) (namely, HPV type 16 [HPV16])<sup>7</sup> have been observed in recent decades<sup>2,8-13</sup> and have been identified as an important risk factor for OPSCC,<sup>14,15</sup> especially for OPSCC of the tonsils.<sup>7,16-18</sup> The disease-free survival (DFS), tumor-specific survival (TSS), and overall survival (OS) of patients who have HPV-related OPSCC is superior compared with the survival of those who have HPV-negative OPSCC, because their cancer often is not etiologically linked to tobacco smoking or high rates of alcohol consumption.<sup>13,17-21</sup> Consequently, HPV-related OPSCC is considered a separate entity that should be classified and treated in separate ways to optimize the balance between the treatment-related risk of organ dysfunction (like xerostomia, swallowing problems, and dysphagia) and patient outcome.<sup>21,22</sup>

The reliable identification of HPV-related OPSCC is possible with HPV-DNA detection and genotyping, followed either by the detection of the HPV early proteins E6 and E7 or by the detection of cancer-related HPV-RNA patterns characterized by the expression of mRNA encoding E6 and E7, and particularly the detection of E6\*1.<sup>23,24</sup> Because the neoplastic transformation of epithelial cells by HPV proteins E6 and E7 from high-risk oncogenic HPV subtypes (eg, HPV16) leads to the overexpression of p16<sup>INK4A</sup>, it is possible to use p16-staining immunohistochemistry (IHC) to distinguish p16-positive, HPV-related (etiologic HPV-driven) OPSCC on one hand and p16-negative/HPV-negative and only HPV16 DNA-positive tumors without transcription of viral genes on the other. Since p16 detection can be performed with standard techniques using formalin-fixed, paraffin-embedded specimens, is not specific for particular high-risk HPV subtypes and is considered reliable regarding the detection of HPV infection actively driving OPSCC; moreover, p16 staining is not that challenging as the detection of E6 and E7 mRNA (eg, E6\*1), or of the more difficult-to-detect proteins E6 and E7 themselves, positive p16 status determined with IHC is widely accepted and routinely used as a surrogate marker for HPV-related OPSCC.<sup>25-27</sup>

In 2017, the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual (tumor, lymph node, and metastasis [TNM]

classification) (TNM 2017) was introduced and brought several changes to the staging of oropharyngeal cancers.<sup>26</sup> The most significant change in HNSCC staging compared with the seventh edition (TNM 2010) is the objective of separating HPV-related and HPV-negative OPSCC and staging of 2 separately handled entities, discriminating p16-positive and p16-negative OPSCC.<sup>22,26</sup> Furthermore, the classification of lymph node status (N category) has changed and now differs between p16-positive and p16-negative OPSCC. Extracapsular extension (ECE) of disease-positive lymph nodes is considered a prognostic factor for poor OS in patients with p16-negative disease and now leads to upstaging to at least N2a (1 positive lymph node measuring <3 cm) and stage IVA disease or, otherwise, to stage IVB disease according to the newly introduced N3b category.<sup>22,26</sup> In the pathologic staging of p16-positive OPSCC, however, ECE is not considered, and pathologic N (pN) categories in surgically treated patients are defined only by the number of positive lymph nodes (pN1, 1-4 positive lymph nodes; pN2,  $\geq 5$  positive lymph nodes) without a subdivision of N2 categories.

ECE has long been known for its association with a poor outcome,<sup>28,29</sup> its detection after surgery (Op) defines the need for cisplatin-based postoperative radiochemotherapy (Op+PORCT), which improves outcomes.<sup>29-31</sup> Because the role of ECE in p16-positive OPSCC is not yet completely clear and outcomes may be influenced by HPV status, we were interested in: 1) the frequency of ECE in patients who have p16-positive OPSCC, 2) factors associated with ECE in p16-positive OPSCC, 3) the effect of HPV16 detection on positive ECE status, and 4) the effect of ECE with or without HPV16 on various outcome measures in patients who have p16-positive OPSCC.

## MATERIALS AND METHODS

### *Patients and Pathologic Tumor Data*

The tumor database of the Otolaryngology Department of our university hospital comprises data from 5586 patients diagnosed with malignant disease. Supporting Figure 1 (Consolidated Standards of Reporting Trials [CONSORT] diagram) summarizes eligibility criteria and the selection process. Eligibility criteria included: 1) oropharyngeal cancer as the primary tumor site (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision [ICD-10] codes C01, C05, C09, and C10); 2) pathohistologically confirmed, advanced-stage squamous cell carcinoma (Union for International Cancer Control [UICC] stages III-IVB

according to the TNM 2010, T1-T4 tumor classification, and positive lymph nodes), excluding patients with distant metastasis (M1; UICC stage IVC); 3) the absence of any prior or synchronous malignancy, including squamous cell carcinoma; 4) a date of first diagnosis between 2007 and 2016 (because routine p16-positive IHC was only available since then); 5) treatment of therapy-naive OPSCC curative-intent treatment with a complete (R0) resection; and 6) a full pathohistologic report with information about the number of positive lymph nodes, lymph node status, lymph node (N) category, and ECE status (positive or negative). Consequently, patients with p16-positive OPSCC who received primary, cisplatin-based, concurrent chemoradiotherapy and clinical staging only without undergoing neck dissection and therefore missing pathologic information on ECE status were excluded ( $n = 33$ ) (see Supporting Fig. 1). The pathologist defined the presence of ECE whenever a capsule was missing (soft-tissue deposit;  $n = 3$ ) or a disrupted lymph node capsule was visible macroscopically or microscopically ( $n = 59$ ). Every patient who initially was classified according to TNM 2010 was reclassified according to TNM 2017.

The CINtec+ kit (Roche) was used for simultaneous detection of p16 and Ki67 in formalin-fixed, paraffin-embedded primary tumor samples. The detection of double-stained, p16-positive/Ki67-positive cells or a cut-off level of  $\geq 70\%$  p16-positive OPSCC cells was used to define positive p16 status; 41 of 92 patients with OPSCC also were analyzed on a tissue microarray to verify the heterogeneity of p16 staining.

#### Molecular Analyses

During panendoscopy or definitive surgery, biopsy samples of HNSCC were taken, immediately transferred into TRIzol (Invitrogen), and then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until mechanical disintegration of the frozen sample for 80 seconds at 4000 revolutions per minute in a Peqlab MiniLys (Peqlab), followed by isolation of DNA, as previously described.<sup>24</sup> HPV16 DNA status and genotype were determined in 100 ng DNA of each sample using the INNO-LiPA HPV Genotyping Extra kit (Innogenetics).<sup>24</sup>

Patients were divided into group A (HPV16-related cancer: p16-positive/HPV16 DNA-positive) and group B (others: p16-positive/HPV16 DNA-negative, p16-positive/other HPV DNA-positive, or discordant p16 status on IHC of full tissue slides and tissue microarray [ $\pm$ p16-positive], indicating inhomogeneous p16 expression), combined with ECE status. Groups A and B were further divided into group C (p16-positive/HPV16 DNA-positive/ECE-negative), group D (p16-positive/HPV16 DNA-positive/

ECE-positive), group E ( $\pm$ p16-positive/HPV16 DNA-negative/ECE-negative), and group F ( $\pm$ p16-positive/HPV16 DNA-negative/ECE-positive), respectively.

All patients were treated according to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines<sup>30</sup> by either surgery with clear margins ( $R0 > 5$  mm) alone (Op), surgery followed by postoperative (adjuvant) radiotherapy (Op+PORT), surgery followed by postoperative (adjuvant) cisplatin-based radiochemotherapy (Op+PORCT), or induction chemotherapy followed by surgery and radiation (IC+Op+PORT). However, some patients refused the recommended adjuvant treatment or could not receive cisplatin-based PORCT (Table 1).

The Ethics Committee of the Medical Faculty of the University Leipzig approved the study (votes 201-10-12072010 and 202-10-12072010). All patients provided written informed consent according to the Helsinki Declaration II.

#### Statistical Analysis

Statistical analyses using SPSS version 24 (IBM Corporation) included Pearson chi-square tests to assess differences between categorical variables. Time-dependent covariates were measured from the date of diagnosis to the date of an event, including overall survival (OS) (the time from diagnosis to death of any cause, censoring patients who remained alive at the end of follow-up), tumor-specific survival (TSS) (the time from diagnosis to cancer-related death, censoring patients who remained alive at the end of follow-up or died from other causes), and event-free survival (EFS) (the time from diagnosis to relapse or death from any cause, censoring patients at the time of the last follow-up who remained alive without signs of any cancer). Disease-free survival (DFS) was measured from the time of R0 resection to the date of either relapse or cancer-related death, censoring patients who remained alive at the last follow up without signs of disease. Data presented are censored at 60 months of follow-up. Alternative analyses of DFS censoring only patients who remained alive at the last follow-up and Kaplan-Meier plots for OS and TSS analyses based on the day of surgery as the starting point are available in the online Supporting Information, which also provides more detailed information on EFS, progression-free survival (PFS), local control (LC), nodal control (NC), and distant control (DC).

PFS was defined the time from diagnosis to relapse or cancer-related death censoring patients who remained alive at the end of follow-up or who died from other causes. LC was measured as the time from diagnosis to

**TABLE 1.** Characterization of the Patient Cohort Stratified According to Extracapsular Extension Status

Covariate/Factor	Total, N = 92	No. of Patients (%)		P, N = 92 <sup>a</sup>
		ECE-Positive, N = 62	ECE-Negative, N = 30	
Age, years				
40-49	11 (12.0)	5 (8.1)	6 (20.0)	.229
50-59	41 (44.6)	27 (43.6)	14 (46.7)	
60-69	27 (29.3)	19 (30.6)	8 (26.6)	
>70	13 (14.1)	11 (17.7)	2 (6.7)	
Sex				
Male	77 (83.7)	53 (85.5)	24 (80.0)	.504
Female	15 (16.3)	9 (14.5)	6 (20.0)	
Tumor localization [ICD-10 code]				
Base of tongue [C01]	16 (17.4)	12 (19.4)	4 (13.1)	.155
Palate [C05]	4 (4.3)	3 (4.8)	1 (3.3)	
Tonsillar fossa [C09]	60 (65.2)	36 (58.1)	24 (80.0)	
Oropharynx [C10]	12 (13.0)	11 (17.7)	1 (3.3)	
UICC stage				
TNM 2010				
III	11 (12.0)	4 (6.5)	7 (23.3)	.037 <sup>b</sup>
IVA	78 (84.8)	55 (88.7)	23 (76.7)	
IVB	3 (3.3)	3 (4.8)	0 (0.0)	
TNM 2017				
I	36 (39.1)	20 (32.3)	16 (53.3)	.105
II	26 (28.3)	18 (29.0)	8 (26.7)	
III	30 (32.6)	24 (38.7)	6 (20.0)	
Tumor category				
TNM 2010/2017				
T1	20 (21.7)	13 (21.0)	7 (23.3)	.376
T2	30 (32.6)	17 (27.4)	13 (43.3)	
T3	21 (22.8)	16 (25.8)	5 (16.7)	
T4	21 (22.8)	16 (25.8)	5 (16.7)	
Lymph node category				
TNM 2010				
N1	13 (14.1)	4 (6.5)	9 (30.0)	.008 <sup>b</sup>
N2	78 (84.8)	57 (91.9)	21 (70.0)	
N2a	7 (7.6)	6 (9.7)	1 (3.3)	.008 <sup>b</sup>
N2b	48 (52.2)	31 (50.0)	17 (56.7)	
N2c	23 (25.0)	20 (32.3)	3 (10.0)	
N3	1 (1.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	
TNM 2017				
N1	58 (63.0)	34 (54.8)	24 (80.0)	.019 <sup>b</sup>
N2	34 (37.0)	28 (45.2)	6 (20.0)	
No. of positive neck lymph nodes				
Mean	—	5.0	2.4	.0007 <sup>b,c</sup>
95% CI	—	3.8-6.4	1.8-2.9	
Median	—	4	2	
Risk factors				
p16 and HPV16 status				
p16+ and HPV DNA+	66 (71.7)	45 (72.6)	21 (70.0)	.797
p16+ or p16- and HPV DNA+ or HPV DNA-	26 (28.3)	17 (27.4)	9 (30.0)	
Smoking status				
Never	27 (29.3)	15 (24.2)	12 (40.0)	.289
Former	12 (13.0)	9 (14.5)	3 (10.0)	
Current	53 (57.6)	38 (61.3)	15 (50.0)	
Pack-years				
≤28	49 (53.3)	34 (54.8)	15 (50.0)	.663
>28	43 (46.7)	28 (45.2)	15 (50.0)	
Alcohol consumption, g/d				
Never	14 (15.2)	10 (16.1)	4 (13.3)	.798
<30	42 (45.7)	29 (46.8)	13 (43.3)	
30 to <60	17 (18.5)	12 (19.4)	5 (16.7)	
>60	19 (20.7)	11 (17.7)	8 (26.7)	
Therapy				
IC+Op+RT	8 (8.7)	4 (6.5)	4 (13.3)	2.1 × 10 <sup>-5,b</sup>
Op	21 (22.8)	14 (22.6)	7 (23.3)	
Op+PORT	23 (25.0)	7 (11.3)	16 (53.3)	
Op+PORCT	39 (42.4)	36 (58.1)	3 (10.0)	
Op+PORT + cetuximab	1 (1.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	

TABLE 1. Continued

Covariate/Factor	Total, N = 92	No. of Patients (%)		P, N = 92 <sup>a</sup>
		ECE-Positive, N = 62	ECE-Negative, N = 30	
Outcome until 60 months				
OS				.010 <sup>b</sup>
Alive	67 (72.8)	40 (64.5)	27 (90.0)	
Dead	25 (27.2)	22 (35.5)	3 (10.0)	
TSS				.082
No event	77 (83.7)	49 (79.0)	28 (93.3)	
Cancer-related death	15 (16.3)	13 (21.0)	2 (6.7)	
EFS				.006 <sup>b</sup>
No event	55 (59.8)	31 (50.0)	24 (80.0)	
Any event	37 (40.2)	31 (50.0)	6 (20.0)	
DFS				.046 <sup>b</sup>
No event	64 (69.6)	39 (62.9)	25 (83.3)	
Relapse or death	28 (30.4)	23 (37.1)	5 (16.7)	
PFS				.046 <sup>b</sup>
No event	64 (69.6)	39 (62.9)	25 (83.3)	
Relapse	28 (30.4)	23 (37.1)	5 (16.7)	
Nodal control	88 (95.7)	29 (96.7)	59 (95.2)	.734
Failure	4 (4.3)	1 (3.3)	3 (4.8)	
Local control	76 (82.6)	49 (79.0)	27 (90.0)	.193
Failure	16 (17.4)	13 (21.0)	3 (10.0)	
Distant control	79 (85.9)	26 (86.7)	53 (85.5)	.879
Failure	13 (14.1)	4 (13.3)	9 (14.5)	

Abbreviations: –, negative; +, positive; DFS, disease-free survival; ECE, extracapsular extension; EFS, event-free survival; HPV, human papillomavirus; IC+Op+RT, induction-chemotherapy (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) followed by surgery and postoperative radiotherapy; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; Op, surgery alone; Op+PORCT, surgery followed by cisplatin-based radio-chemotherapy; Op+PORT, surgery followed by postoperative radiotherapy; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TNM, tumor, lymph node, metastasis classification; TNM 2010, seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control tumor, lymph node, and metastasis classification; TNM 2017, eighth edition of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control tumor, lymph node, and metastasis classification; TSS, tumor-specific survival; UICC, Union for International Cancer Control.

<sup>a</sup>P values were determined with the Pearson chi-square test for contingency tables.

<sup>b</sup>These P values indicate statistical significance.

<sup>c</sup>This P value was determined using a heteroscedastic t test.

local recurrence or second primary squamous cell carcinoma in the head and neck region, NC was measured from the time of diagnosis to locoregional relapse (focusing on positive lymph node status only), and DC was measured from the time of diagnosis to distant metastasis (M1), censoring all other PFS events.

Outcome differences between groups were analyzed using Kaplan-Meier cumulative survival plots and log-rank tests. Univariate and multivariate Cox regression (CoxR) analyses were used to estimate a covariate's hazard ratio (HR) and to identify independent predictors of PFS, LC, NC, DC, EFS, DFS, TSS, and OS. P values <.05 in 2-sided tests were considered significant.

## RESULTS

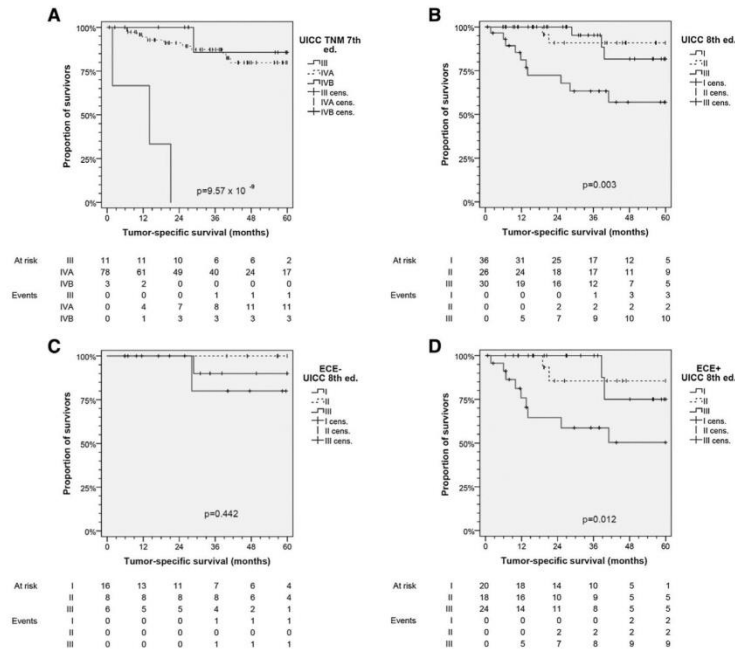
We identified 92 patients who had lymph node-positive, p16-positive OPSCC, including 62 of 92 patients (67%) with ECE and 30 of 92 (33%) without ECE (Table 1). Sixty-six of 92 patients (71.4%) were p16-positive/HPV16 DNA-positive, and 45 of 62 (72.6%) were ECE-positive/p16-positive/HPV16 DNA-positive. According to the TNM 2010, 11 of 92 patients (12%) had UICC stage III

disease, 78 (85%) had stage IVA disease, and 3 (3%) had stage IVB disease. The mean follow-up was 39.2 months (range, 0.8-112.5 months), the mean follow-up of survivors was 43.3 months (range, 3.8-112.5 months), and 26 patients died, including 15 from cancer-related causes and 11 from other causes (10 within 60 months of diagnosis). Local recurrences were detected in 17 of 92 patients (18.5%), nodal recurrences were detected in 5 of 92 patients (5.4%), and distant metastases were detected in 13 of 92 patients (14.1%). Within 60 months of diagnosis, these values were 16 of 92 patients (17.4%), 4 of 92 patients (4.4%), and 13 of 92 patients (14.1%), respectively.

### Reclassification From the UICC TNM 2010 to TNM 2017

The reclassification from the TNM 2010 to the TNM 2017 generally revealed downstaging (Fig. 1) into earlier stages. The TNM 2017 reclassified 36 of 92 OPSCCs (39.1%; 10 stage III, 26 stage IVA) as stage I, 26 OPSCCs (28.3%; 1 stage III, 24 stage IVA, and 1 stage IVB) as stage II, and 30 of 92 OPSCCs (32.6%; 28 stage IVA, 2 stage IVB) as stage III.





**Figure 1.** Difficulties in the prognosis of tumor-specific survival among patients with p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma are not resolved by staging according to the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) tumor, lymph node, metastasis (TNM) eighth edition because the exclusion of extracapsular extension (ECE) affects outcome prognosis. Tumor-specific survival is illustrated by disease stage according to (A) the UICC seventh edition (2010) TNM classification, (B) the UICC eighth edition (2017), and the UICC eighth edition for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (C) without ECE (ECE-) and (D) with ECE (ECE+). P values shown are from log-rank tests (cens. indicates censored).

Figure 1 illustrates the differences in TSS outcomes staged according to either the TNM 2010 or the TNM 2017. TSS highlights the significant inferior survival of patients with T4 tumors ( $P = .001$ ). Significant differences in TSS were detected between UICC stages III, IVA, and IVB according to the TNM 2010 (stage III: mean TSS, 55.5 months; 95% CI, 47.5-63.6 months; median, not reached; stage IVA: mean TSS, 52.9 months; 95% CI, 49.0-56.8 months; median, not reached; stage IVB: mean TSS, 12.4 months; 95% CI, 1.3-23.5 months; median, 14.1 months;  $P = 9.57 \times 10^{-9}$ ).

Applying the TNM 2017, the TSS was significantly different between stages I through III ( $P = .003$ ). Patients with stage I and II OPSCC had TSS above the 75th percentile, whereas the TSS in those with stage III disease was 14 months. Compared with the mean TSS in patients with stage II disease (mean, 56.4 months; 95% CI,

51.5-61.2 months), the TSS in those with stage I disease (mean, 55.7 months; 95% CI, 51.2-60.1 months) and stage III disease (mean, 41.8 months; 95% CI, 32.9-50.8 months) was inferior.

Whereas TSS in patients who had ECE-negative, stage I through III OPSCC differed nonsignificantly ( $P = .442$ ), significant differences in TSS were obvious in those who had ECE-positive, stage I through III OPSCC ( $P = .012$ ). However, patients with stage II disease had the best TSS.

**The Number of Positive Neck Lymph Nodes**

Significantly higher numbers of positive lymph nodes were found in ECE-positive patients (mean, 5.0 positive lymph nodes; 95% CI, 3.8-6.4 positive lymph nodes; median, 4.0 positive lymph nodes) compared with ECE-negative patients (mean, 2.4 positive lymph nodes; 95% CI, 1.8-2.9 positive lymph nodes; median, 2.0 positive lymph nodes;  $P = .0007$ ) (Table 1; see Supporting Fig. 2). ECE-negative

patients had a maximum of 5 positive lymph nodes. According to receiver-operating characteristic analyses (area under the curve, 0.70; 95% CI, 0.59-0.80;  $P = .002$ ), cut-off levels to predict ECE status were defined: If the number of positive lymph nodes exceeded 2.5, then ECE had to be expected (Youden index, 0.44), whereas the presence of  $>5$  positive lymph nodes had a positive predictive value for ECE of 100% (specificity, 100%).

#### **The Effect of ECE Status**

Whereas ECE was detected in positive lymph nodes from 62 of 92 patients with OPSCC (67.4%), 30 of 92 patients (32.6%) were ECE-negative. According to chi-square tests, the clinicopathologic and demographic features of patients who had ECE-positive or ECE-negative OPSCC mostly differed nonsignificantly (Table 1). However, positive ECE status was significantly associated with higher tumor stages (especially stage IVA and IVB [TNM 2010];  $P = .037$ ) and higher lymph node categories according to the TNM 2010 ( $P = .008$ ) and the TNM 2017 ( $P = .019$ ). NCCN guideline-adapted treatment led to different treatment of ECE-positive patients ( $P = 2.1 \times 10^{-5}$ ; eg, more Op+PORCT) (Table 1).

The mean OS of patients who were included in the study was 54.9 months (95% CI, 49.4-60.4 months). Patients with ECE-positive versus ECE-negative OPSCC had an inferior OS of 49.6 months (95% CI, 42.3-56.9 months) versus 65.5 months (95% CI, 59.5-71.1 months), respectively. The mean TSS also was inferior in ECE-positive versus ECE-negative patients (57.5 months [95% CI, 50.6-64.3 months] vs 68.2 months [95% CI, 63.2-73.2 months]). Figure 2 shows ECE-related differences in the mean 5-year OS (43.0 months [95% CI, 37.4-48.7 months] vs 57.3 months [95% CI, 53.6-60.9 months];  $P = .007$ ) (Fig. 2A) and the mean TSS (49.0 months [95% CI, 43.8-54.2 months] vs 57.3 months [95% CI, 53.6-60.9 months];  $P = .047$ ) (Fig. 2B). Although T categories in patients who had p16-positive OPSCC without ECE had an insignificant impact on OS ( $P = .318$ ) (Fig. 2C) and TSS ( $P = .362$ ) (Fig. 2D), higher T categories impaired OS ( $P = .014$ ) (Fig. 2E) and TSS ( $P = .007$ ) (Fig. 2F) in patients who had p16-positive OPSCC with ECE. Alternative analyses choosing the day of resection as the starting point confirmed these observations (see Supporting Fig. 3).

In contrast to positive ECE status (Fig. 2A,B), the number of positive lymph nodes stratified according to N categories of the TNM eighth edition (TNM 2017) showed no significant differences in OS ( $P = .935$ ) or TSS ( $P = .410$ ) (compare with Supporting Fig. 8)

and clustered related to ECE status, not N categories (Fig. 2G,H); indeed, positive ECE status, rather than N category, was linked to impaired OS and TSS. The significantly lower DFS, EFS, and PFS of patients who had p16-positive OPSCC with positive ECE status are in line with these findings (see Supporting Information).

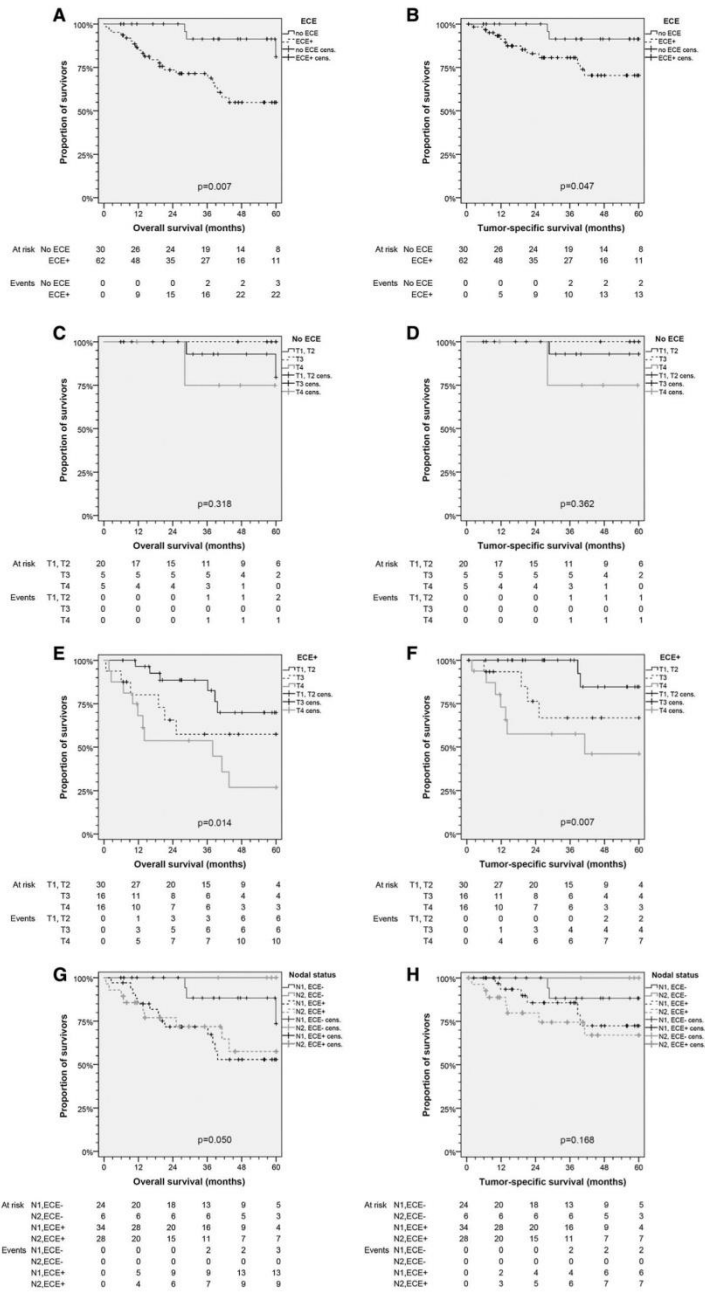
#### **The Effect of HPV16 DNA Negativity and/or Heterogeneous p16 Expression**

In our cohort of 92 patients with p16-positive OPSCC, only 66 (71.7%) had HPV16-related OPSCC (p16-positive/HPV16 DNA-positive; group A), and 26 of 92 (28.3%) were classified as others (group B). Group B included 1 patient who was positive for HPV18 DNA (1.1%), 22 patients (23.9%) who were without detection of any HPV DNA, and 3 patients (3.3%) with HPV16 DNA-positive OPSCC who had heterogeneity for p16 on IHC ( $\pm$ p16). According to the Kaplan-Meier plots, group A had slightly improved 5-years OS and TSS ( $P = .162$  and  $P = .168$ , respectively). Related to significant improved NC ( $P = .030$ ); in particular, DC ( $P = .003$ ), PFS ( $P = .046$ ), DFS ( $P = .044$ ), and EFS ( $P = .022$ ) were improved in HPV16 DNA-positive versus other p16-positive OPSCCs (see Supporting Fig. 7).

Analyses limited to group A (the 66 patients with p16-positive/HPV-positive disease) (Fig. 3) also revealed a significant impact of ECE on OS ( $P = .013$ ), TSS ( $P = .026$ ), and EFS ( $P = .025$ ); and a trend was observed with respect to DFS ( $P = .051$ ) and PFS ( $P = .052$ ). With EFS as the only exception, the Kaplan-Meier plots for patients with ECE-negative/p16-positive/HPV16-positive OPSCC never reached the 75th percentile, demonstrating superior outcomes for patients with ECE-negative, p16-positive, HPV-positive OPSCC.

#### **Combined Effect of ECE, HPV16 DNA Negativity, and/or p16-Positive IHC**

Figure 4 illustrates different outcomes in the 4 ECE-HPV16 combinations for group C (HPV16 DNA-positive/ECE-negative; 21 of 92 patients; 22.8%), group D (HPV16 DNA-positive/ECE-positive; 45 of 92 patients; 48.9%), group E (HPV16 DNA-negative/ECE-negative; 9 of 92 patients; 9.8%), and group F (HPV16 DNA-negative/ECE-positive; 17 of 92 patients; 18.5%). The mean OS and the 75th percentile differed between the 4 groups ( $P = .025$ ) and was superior in the ECE-negative groups, including group C (mean OS, 60.0 months [95% CI, 59.9-60.0 months]; 75th percentile, not reached) and group E (mean OS, 52.1 months [95% CI,



**Figure 2.** Kaplan-Meier plots of cumulative survival for overall survival (OS; left panel) and tumor-specific survival (TSS; right panel) demonstrate the inferior outcome of 62 patients who had p16-positive (p16+) oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) with extracapsular extension (ECE+) compared to 30 p16+ OPSCC without ECE (no ECE; ECE-) of the neck lymph nodes (cens. indicates censored). (A) OS, (B) TSS in 92 p16+ OPSCC according to ECE, (C) OS, (D) TSS according to T categories in 30 ECE-p16+ OPSCC, (E) OS, (F) TSS according to T categories in 62 ECE+ p16+ OPSCC; (G) OS, (H) TSS according to N categories in 30 ECE-p16+ OPSCC and 62 ECE+ p16+ OPSCC are illustrated. *P* values shown are from log-rank tests.

42.7-61.6 months]; 75th percentile, 28.8 months [95% CI, 0.0-58.0 months]) compared with group D (mean OS, 45.1 months [95% CI, 38.6-51.6 months]; 75th percentile, 36.2 months [95% CI, 17.8-54.6 months]) and group F (mean OS, 36.9 months [95% CI, 25.5-48.4 months]; 75th percentile, 11.0 months [95% CI, 4.9-17.1 months]). For TSS, differences in outcome were insignificant ( $P = .106$ ), but the patients in group C (HPV16D NA-positive/ECE-negative) had improved survival compared with those in groups D, E, and F. Significant differences in DFS ( $P = .021$ ), PFS ( $P = .021$ ), and EFS ( $P = .001$ ) were observed (Fig. 4). More information is provided in the online Supporting Information (see Supporting Fig. 6). Overall, the poorest outcome was observed in patients who had ECE-positive/p16-positive OPSCC without detectable HPV16.

#### Cox Proportional Hazard Models

The HRs and 95% CIs from univariate CoxR consistently revealed that ECE was a significant independent predictor of impaired OS (HR, 3.400; 95% CI, 1.169-9.890;  $P = .025$ ), DFS (HR, 3.007; 95% CI, 1.144-7.904;  $P = .026$ ), EFS (HR, 3.536; 95% CI, 1.471-8.500;  $P = .005$ ), and PFS (HR, 3.012; 95% CI, 1.146-7.918;  $P = .025$ ). TSS (HR, 4.045; 95% CI, 0.910-17.97;  $P = .066$ ), LC (HR, 2.902; 95% CI, 0.830-10.14;  $P = .095$ ), NC (HR, 2.699; 95% CI, 0.298-24.47;  $P = .378$ ), and DC (HR, 1.458; 95% CI, 0.447-4.753;  $P = .531$ ) also were increased in patients who were positive for ECE.

In separate analyses of the 66 patients with p16-positive/HPV16-positive OPSCC (group A), ECE was a significant predictor of impaired OS (HR, 8.636; 95% CI, 1.123-66.40;  $P = .038$ ) and EFS (HR, 3.753; 95% CI, 1.093-12.88;  $P = .036$ ). Positive ECE status reduced DFS (HR, 3.947; 95% CI, 0.894-17.43;  $P = .070$ ), PFS (HR, 3.911; 95% CI, 0.886-17.27;  $P = .072$ ), LC (HR, 4.209; 95% CI, 0.525-33.75;  $P = .176$ ), and DC (HR, 2.240; 95% CI, 0.249-20.16;  $P = .472$ ).

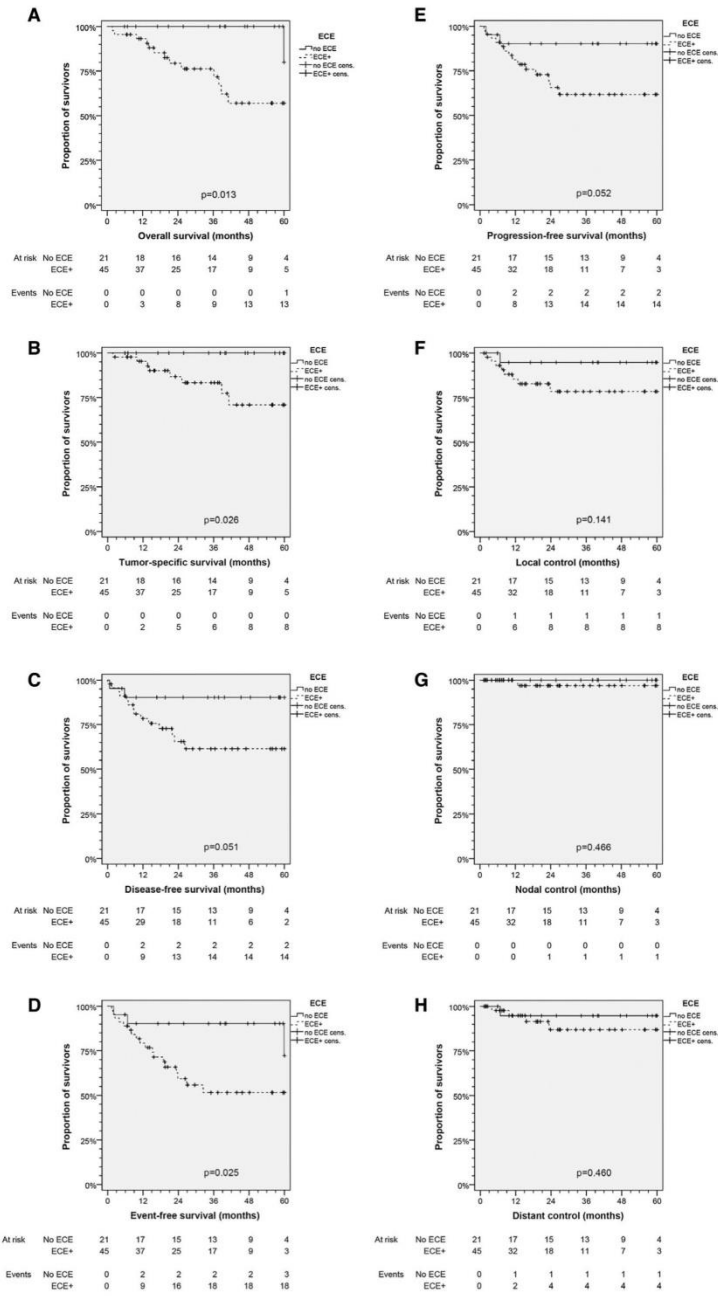
Multivariate CoxR using the stepwise forward method were used to assess the effect on OS, TSS, DFS, and PFS (Fig. 5) of covariates of  $P < .2$  in univariate analyses. These factors included categorical covariates, localization (ICD-10 code C09 vs others), ECE status (positive vs negative), HPV16-negative status (other than

p16-positive/HPV-positive), tumor (T) category (T1-T3 vs T4), alcohol consumption ( $\neq 0, \leq 30$  vs  $0, > 30$  grams per day), smoking ( $\leq 28$  vs  $> 28$  pack-years; the median of pack-years observed in the cohort of 415 patients with OPSCC) (see Supporting Fig. 1), therapy (Op+PORCT vs other), and (as a continuous variable) the number of positive lymph nodes. Related to correlation or confounding, age, sex, UICC stage according to the TNM 2017 or the TNM 2010, and time to intervention (the interval between diagnosis and the start of therapy) were not identified as independent predictors in any model.

The final model for OS that achieved the highest significance (Pearson chi-square test, 16.09 with 3 degrees of freedom (df);  $P = .001$ ) included 3 independent predictors: T category (T4 vs T1-T3: HR, 2.308; 95% CI, 1.041-5.118;  $P = .040$ ), ECE status (ECE-positive vs ECE-negative: HR, 3.209; 95% CI, 1.100-9.363;  $P = .033$ ), and alcohol consumption (0 or  $> 30$  vs  $< 30$  grams per day: HR, 2.498; 95% CI, 0.984-6.341;  $P = .054$ ). Localization, therapy, HPV16-negative status, the number of positive lymph nodes, and smoking were not identified as independent predictors for OS ( $P > .2$ ).

The multivariate CoxR for TSS (chi-square statistic, 26.40; df = 4;  $P = 2.624 \times 10^{-5}$ ) included T4 tumors (HR, 2.453 [95% CI, 0.778-7.737];  $P = .126$ ), positive ECE status (HR, 2.975 [95% CI, 0.638-13.88];  $P = .165$ ), alcohol consumption 0 or  $> 30$  grams per day (HR, 4.427 [95% CI, 0.971-20.19];  $P = .055$ ), and the number of positive lymph nodes (HR, 1.070 [95% CI, 0.986-1.162];  $P = .105$ ) as independent predictors for decreased TSS, but not localization, therapy, HPV16-relatedness, or smoking.

The independent predictors for DFS (chi-square statistic, 43.87; df = 8;  $P = 6.025 \times 10^{-7}$ ) and PFS (chi-square statistic, 43.70; df = 8;  $P = 6.495 \times 10^{-7}$ ) were tonsillar localization (ICD-10 code C09: HR, 7.590 [95% CI, 2.101-27.42];  $P = .002$ ; and HR, 6.583 [95% CI, 1.928-22.48];  $P = .003$  for DFS and PFS, respectively), T4 tumor (HR, 3.470 [95% CI, 1.327-9.072];  $P = .011$ ; and HR, 3.430 [95% CI, 1.308-8.992];  $P = .012$ , respectively), positive ECE status (HR, 3.217 [95% CI, 1.058-9.779];  $P = .040$ ; and HR, 3.193 [95% CI, 1.044-9.767];  $P = .042$ , respectively), Op+PORCT (HR, 2.843 [95% CI, 1.049-7.709];  $P = .040$ ; and HR,



**Figure 3.** Kaplan-Meier plots of cumulative survival demonstrate the inferior outcome of patients who had extracapsular extension (ECE+) of the neck lymph nodes compared to those without ECE (no ECE; ECE-) in the subgroup of 66 p16-positive, human papillomavirus (HPV) subtype 16-positive (HPV16+) oropharyngeal squamous cell carcinoma (cens. indicates censored). (A) Overall survival, (B) tumor-specific survival, (C) disease-free survival, (D) event-free survival, (E) progression-free survival, (F) local control, (G) nodal control, and (H) distant control are illustrated. *P* values shown are from log-rank tests.

2.587 [95% CI, .985-6.795]; *P* = .054, respectively), alcohol 0 or >30 g/day (HR, 2.801 [95% CI, 1.103-7.115]; *P* = .030; and HR, 2.626 [95% CI, 1.048-6.584]; *P* = .040, respectively), HPV16-negative (HR, 5.604 [95% CI, 1.716-18.30]; *P* = .004; and HR, 4.947 [95% CI, 1.592-15.37]; *P* = .006, respectively), the number positive lymph nodes (HR, 1.115 [95% CI, 1.038-1.198]; *P* = .003; and HR, 1.113 [95% CI, 1.036-1.196] per each additional positive lymph node; *P* = .003, respectively), and smoking history >28 pack-years (HR, 1.790 [95% CI, 1.119-2.863]; *P* = .015; and HR, 1.810 [95% CI, 1.131-2.896]; *P* = .014, respectively).

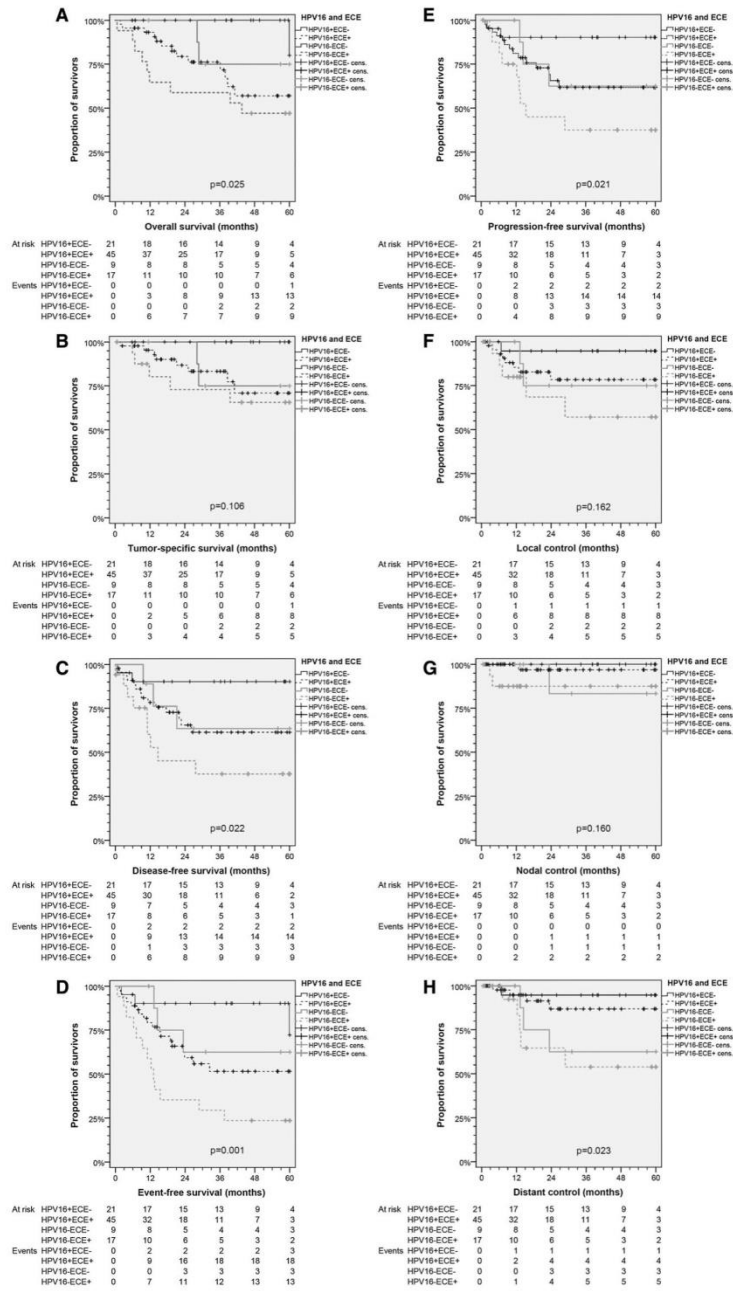
## DISCUSSION

In our cohort of primarily surgically treated patients with lymph node-positive/p16-positive OPSCC, the positive detection of ECE was consistently identified as a significant independent predictor for reduced OS, DFS, and PFS in all Kaplan-Meier plots applying log-rank tests (Figs. 1-4; see Supporting Figs. 3-8), and univariate and multivariate CoxR analyses (Fig. 5) demonstrated poor outcomes for patients who were positive for ECE. Moreover, positive ECE status was one leading reason for inexact prognostication of survival in our cohort (Fig. 1).

Staging systems like the TNM classification in oncology should express the level and extension of disease and provide an easy-to-obtain and user-friendly estimate for prognosis, simplifying decision-making for the appropriate therapy modalities. To support comparability between outcomes, specific groups of cases should be separated to facilitate comparability, for instance, within studies.<sup>32</sup> In 2002, four criteria characterizing an appropriate staging system and essentially required to convincingly distinguish groups were defined by Groome et al<sup>32,33</sup>: 1) hazard consistency: patients within a group (stage) must have similar survival rates; 2) hazard discrimination: perceptible differences in survival rates exist between the groups; 3) outcome prediction: high prediction of similar cure rates within a group; and 4) balanced distribution of patients among the groups. Furthermore, a good staging system should be user-friendly and consistent across time, and it should give an indication of prognosis.<sup>33</sup> Based on 1907 patients with HPV-related OPSCC (either p16-positive or HPV-positive on in situ hybridization) who were treated

nearly exclusively by radiotherapy with or without chemotherapy, the multinational International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging proposed a superior staging system for p16-positive OPSCC.<sup>34</sup> Consequently, in the TNM 2017 (eighth edition), the separate staging of p16-positive OPSCC was introduced because positive p16 status (provided by NCCN-adapted, guideline-conformed treatment) defines a specific group of patients with OPSCC who, compared with p16-negative OPSCC patients, have a lower impact of higher T and N categories (especially the number of positive lymph nodes) on outcome.<sup>34</sup> We also detected a lower impact of T and N categories in our cohort of patients with p16-positive OPSCC, but also detected an impact of ECE. Given the methodological differences an impact of ECE on outcome could not be detected in their study because only 4 of 661 patients (1%) in their training cohort and 30 of 1246 (2%) p16-positive OPSCC patients in their validation cohort reportedly were treated primarily by surgery. However, the prognostic prediction in our p16-positive OPSCC cohort failed because patients with stage II disease according to the TNM 2017 had better OS and TSS than those with stage I and III (Fig. 1), and the improved outcome according to the TNM 2017 was limited to the group without ECE. Reasons for this may be increased frequency of local recurrence and a stronger impact of higher T categories in patients who had p16-positive OPSCC with positive ECE status (Fig. 2).

We explain this discrimination problem of the TNM 2017 as follows: because we focused on ECE status and thus excluded lymph node-negative (N0) cases, stage I included only T1-T2N1 disease (1-4 positive lymph nodes), and UICC stage II is either T3N1 or T1-T2N2 (≥5 positive lymph nodes) disease, whereas UICC stage III is T3N2 or T4N1-N2 disease. A high frequency of positive ECE status was detected in patients who had stage I (20 of 36; 55.6%), stage II (18 of 26; 69.2%), and stage III (24 of 30; 80%) disease. Moreover, an uneven distribution of death events was observed in patients who had stage I (9 of 36 patients; 25%), stage II (3 of 26 patients; 11.5%), and stage III (14 of 30 patients; 46.7%) disease. Death events were associated with the presence of ECE: 22 of 26 (84.6%) and only 4 of 26 (15.4%) death events occurred in ECE-positive and ECE-negative patients, respectively,



**Figure 4.** Kaplan-Meier plots of cumulative survival illustrate the inferior outcome of 26 patients who had p16-positive, human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA-negative (HPV16<sup>-</sup>) oropharyngeal squamous cell carcinoma versus 66 patients who had p16-positive, HPV16 DNA-positive (HPV16<sup>+</sup>) oropharyngeal squamous cell carcinoma with extracapsular extension (ECE<sup>+</sup>) or without ECE (no ECE; ECE<sup>-</sup>) of the neck lymph nodes (cens. indicates censored). (A) Overall survival, (B) tumor-specific survival, (C) disease-free survival, (D) event-free survival, (E) progression-free survival, (F) local control, (G) nodal control, and (H) distant control are illustrated. *P* values shown are from log-rank tests.

corresponding to 22 of 62 (35.5%) ECE-positive patients and 13 of 30 (13.3%) ECE-negative patients; 6 of 20 patients (30%) and 13 of 24 patients (54.2%) who had ECE-positive OPSCC died in stages I and III, respectively. Because death events in patients with stage I disease who had only 1 positive lymph node occurred exclusively if that lymph node was positive for ECE and measured >3 cm (formerly classified as N2a), and because only 3 of 18 patients (16.7%) who had ECE-positive stage II disease (initially categorized as N3 [1 of 3 patients] and N2b [2 of 3 patients], both with a maximum dimension >3 cm) died, the volume of ECE-positive/lymph node-positive disease also may not be completely unimportant in p16-positive OPSCC. Although standardized neck dissection procedures seem to be able to obliterate the expected difference between N1 and N2 regarding prognosis, the presence of ECE, even if observed in only 1 positive lymph node, overwhelms differences related to the numbers of positive lymph nodes and, hence, the categories N1 and N2 (Fig. 2). This is in full agreement with the findings of Lewis et al<sup>35</sup> in a cohort of surgically treated patients, most of whom (90 of 101; 89%) had p16-positive OPSCC. Among 63 patients who had grade 2-4 ECE (equal to ECE-positive in our cohort) and 38 who had grade 0 and 1 ECE (no ECE in our cohort), significantly reduced ECE-related OS (*P* = .03) and DFS (*P* = .007) were reported.<sup>35</sup>

In univariate CoxR analyses of OS, DFS, EFS, and PFS in 92 patients who had p16-positive OPSCC with full information about ECE and HPV status, positive ECE status was identified as an independent predictor for decreased survival. The ECE-associated HRs for OS (HR, 3.40; *P* = .025), DFS (HR, 3.01; *P* = .026), EFS (HR, 3.54; *P* = .005), and PFS (HR, 3.01; *P* = .025) demonstrate consistently a 3 to 4 times increased risk of events, including death whenever ECE is detected in at least 1 positive lymph node. The HRs for TSS, LC, NC, and DC were insignificant given the low case numbers but indicated a strongly decreased outcome (HR, between 1.6 and 4.0).

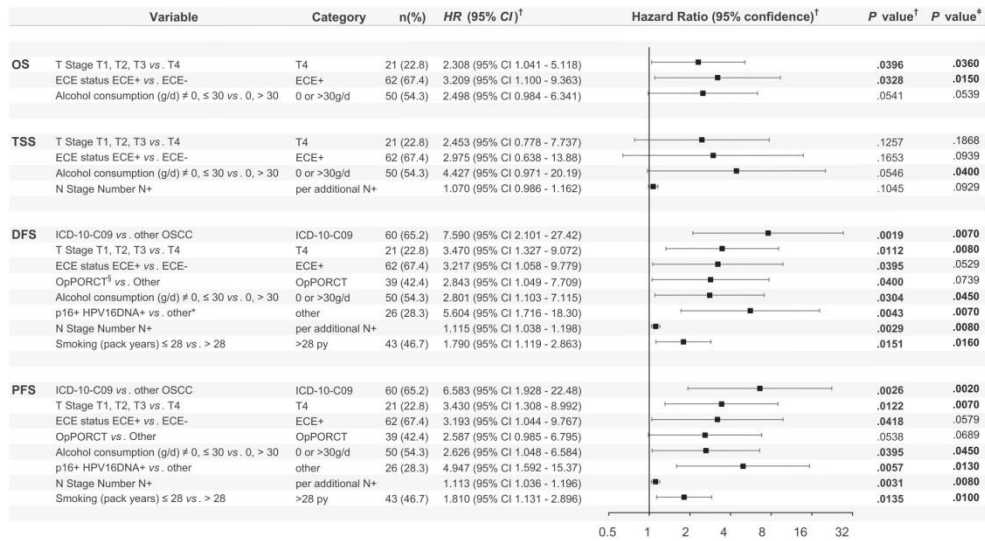
Analyses limited to the 66 p16-positive/HPV-positive patients demonstrated significant HRs for events

in EFS and OS and, again, increased but insignificant HRs for DFS, PFS, LC, and DC, probably caused by the lower number of events and wider CIs. ECE-positive status and HPV16 DNA-negative status were the leading predictors for inferior survival (OS, TSS, EFS, and PFS) in the 4 groups C to F (Fig. 4).

Multivariate CoxR, and especially bootstrapping, revealed positive ECE status as predictor of impaired survival in patients with p16-positive OPSCC, and its impact was independent from confounding: All models consistently demonstrated that ECE was independent predictor for decreased OS (*P* = .033), TSS (*P* = .165), PFS (*P* = .042), and DFS (*P* = .040), confirming the results from Kaplan-Meier analyses, with log-rank tests showing significantly impaired OS (*P* = .013), TSS (*P* = .026), PFS (*P* = .052), and DFS (*P* = .051). Compared with survival data for p16-positive OPSCC from the United States, outcomes in our cohort appear to be poorer and closer to the outcomes of patients with p16-negative OPSCC; therefore, the first and second criterion from Groome et al,<sup>32</sup> hazard consistency within the subgroup and hazard discrimination between groups, failed. Regarding risk-factor distribution, our cohort is much closer to patients with p16-negative versus p16-positive OPSCC from US cohorts. Indeed, our cohort is characterized by much higher levels of alcohol consumption and life-time history of smoking, older age, and advanced disease, with T3 and T4 tumors in approximately one-quarter of patients each (Table 1).

Independent from the higher survival rates and lower absolute differences between ECE-negative and ECE-positive patients, data from the American National Cancer Data Base support our findings. An et al<sup>36</sup> retrospectively examined 1043 patients with HPV-associated OPSCC who underwent primary surgery and adjuvant PORT or PORCT between 2010 and 2012. Positive ECE status was correlated with a higher numbers of positive lymph nodes (3.9 vs 2.2 positive lymph nodes; *P* = .001), and ECE-positive patients had significant inferior 3-year OS (89.3% vs 93.6%; log-rank *P* = .01; univariate HR, 1.87). Multivariate analyses revealed an independent effect of positive ECE status on OS (HR, 1.89).





**Figure 5.** Independent predictors of survival are illustrated for patients who have p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) detected in multivariate Cox proportional hazard regression models for overall survival (OS), tumor-specific survival (TSS), disease-free survival (DFS), and progression-free survival (PFS). Hazard ratios (HRs) (single daggers) with 95% CIs and associated 2-sided P values are shown accompanied by P values from bootstrapping analyses (double daggers) using 1000 iterations. Significant P values are indicated in boldface. An asterisk indicates other p16-positive (not p16-positive, HPV16 DNA-positive; see Materials and Methods in the text). – Indicates negative; +, positive; ECE, extracapsular extension; g/d, grams per day; HPV16, human papillomavirus type 16; HR, hazard ratio; ICD-10-C, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision code; N, lymph node; OpPORCT, surgery followed by cisplatin-based postoperative radiochemotherapy; T, tumor.

Shevach et al<sup>37</sup> confirmed that positive ECE status in patients who have p16-positive OPSCC was associated with inferior 5-year PFS (54.5% ECE-positive vs 93.6% ECE-negative;  $P = .021$ ) and DC (76.7% vs 97.9%;  $P = .046$ ) in univariate analyses. In multivariate CoxR, ECE was identified as an independent predictor for inferior DC (HR, 8.26;  $P = .029$ ) and PFS (HR, 4.64;  $P = .028$ ); only a trend for impaired OS in ECE-positive patients was observed ( $P = .073$ ). The small numbers of patients and events during a median follow-up of 29 months probably have led to the insignificant differences in OS in their study.

Zhan et al<sup>38</sup> validated the TNM 2017 in the National Cancer Data Base in a cohort of 3745 patients with HPV-associated OPSCC in both advanced and earlier stage disease who were diagnosed and treated between 2010 and 2014. Those authors also concluded that positive ECE status predicts an inferior 4-year OS compared with negative ECE status (OS, 85% vs 92%, respectively;  $P = .001$ ), especially in patients with pN1 disease (1-4 positive lymph nodes).

The ECE-associated HR for outcome in our study and in the above-mentioned US cohorts do not deviate significantly and, all together, link ECE in patients with p16-positive OPSCC to impaired outcome. According to these results and despite numerous studies stating an insignificant prognostic impact of ECE in p16-positive OPSCC,<sup>39-44</sup> it is questionable whether the omitted inclusion of ECE in the definition of N categories and staging of p16-positive OPSCC in the TNM 2017 is appropriate. However, ECE is known as risk factor for outcome because it was consistently associated with an increased risk of recurrence,<sup>45</sup> loss of DC,<sup>28,29,37</sup> and decreased survival.<sup>46</sup> Consequent to findings in the milestone trials from Cooper et al and Bernier et al,<sup>29,31,47</sup> the detection of ECE (or residual disease [R1], or close margins <5 mm after R0 resection) requires adjuvant cisplatin-based chemoradiation (PORCT) in patients with OPSCC. Therefore, the NCCN guidelines considered ECE as a high-risk factor defining the need for PORCT independent from p16 status.<sup>30</sup> Fortunately, to date, the new TNM 2017 has not led to changes in

treatment decisions, which, at least in Germany, adhere to the NCCN guidelines stratifying treatment according to T, N, and M categories as well as positive ECE status, but not UICC stage.

Based on findings in clinical phase III trials and registries in the United States, the new TNM 2017 discriminates 2 independent types of OPSCC using p16 as surrogate marker for HPV-associated cancer. However, the TNM 2017 does not exactly define the requirements for using the method adequately for the enumeration of p16-positive cells to assess p16 status. In addition, the reagents to detect p16 reliably are not declared. The CINtec+ kit is broadly accepted and allows for the detection of p16-positive OPSCC using either a cutoff level  $\geq 50\%$  of p16-positive cells or the detection of cells double-stained for the p16 and Ki67 proteins (HPV-driven cells).<sup>48</sup> In contrast, some studies emphasize that HPV16 RNA E6\*1 is superior to p16<sup>INK4A</sup> as a determining factor for HPV-related cancer because it is a marker of transcriptionally active infection.<sup>23,24</sup>

Conspicuous was the dependence, especially of DFS, PFS, LC, NC and DC, on HPV16 DNA-negative status as well as HPV16 DNA-negative status combined with positive ECE status. The grouping of our cohort into those with HPV16 DNA-positive/ECE-negative (group C), HPV16 DNA-positive/ECE-positive (group D), HPV16 DNA-negative/ECE-negative (group E), and HPV16 DNA-negative/ECE-positive (group F) OPSCC demonstrated superior outcome discrimination (Fig. 4; see Supporting Fig. 7). Positive HPV16 DNA status was predictive for improved DFS, PFS, NC, and DC, but positive ECE status remained an independent predictor for inferiority (Fig. 5). Consistently, positive ECE status and negative HPV16 DNA status predicted an impaired outcome in multivariate CoxR.

According to published reports and our own data on the correlation between HPV status and p16 IHC, >10% each of HPV-related OPSCCs (HPV DNA-positive/HPV RNA-positive) and non-HPV-related OPSCCs (HPV DNA-negative/RNA-negative and HPV DNA-positive/HPV RNA-negative) are expected to be false-negative or false-positive, respectively, and lower the prognostic value of positive p16 status. In the current sample, 23.9% of patients with p16-positive OPSCC were without detectable HPV DNA, in line with 17% HPV DNA-negative/p16-positive OPSCC reported in the Netherlands.<sup>49</sup> Because patients who had p16-positive OPSCC without detectable HPV16 DNA had inferior outcomes compared with the good outcomes of those who had p16-positive/HPV-positive

OPSCC (Fig. 4; see Supporting Fig. 7), HPV genotyping may improve prognostic staging.

Limitations of our study were its retrospective character, the small number of 92 patients, and the inclusion only of patients with surgical resected, advanced OPSCC according to the TNM 2010. Therefore, our statement regarding the prognostic accuracy of the TNM 2017 and survival data only pertains to (formerly) advanced-stage OPSCC and does not apply to earlier stages. However, because our cohort represents patients with p16-positive OPSCC who had changes in their staging, and because outcome prediction is most critical, the low number of 92 patients also allowed us to detect the significant effects of ECE and HPV16 status on most outcome parameters analyzed. For various reasons, 148 of 415 lymph node-positive patients with OPSCC, including 59 who underwent R0 resection, could not be analyzed for p16 expression and did not undergo HPV detection and genotyping. Consequently, our analyses represent 81.9% of patients who underwent R0 resection for OPSCC and, all things being equal, approximately 81.9% patients with p16-positive OPSCC were eligible for the study.

The current study has several strengths. The monocentric character of this study led to a uniform frame regarding diagnostic methods and therapy modalities, following the same processes and decision-making methods used in our tumor board. The availability of data on surgical therapy and R0 resection, full information about p16 expression and HPV DNA detection, the number of positive lymph nodes, ECE status, levels of alcohol consumption and available smoking history, our complete data set without missing information allowed for comprehensive outcome assessment. The standardized follow-up allowed for a reliable examination of OS, TSS, DFS, EFS, PFS, LC, NC and DC.

### Conclusions

Positive ECE status and negative HPV16 DNA status affect the survival of patients who have p16-positive OPSCC. Both are independent predictors in p16-positive OPSCC but, to date, have been omitted in staging according to the TNM 2017. Both are among potential reasons why TNM 2017 staging was unable to provide an exact indication of prognosis<sup>33</sup> in our cohort of patients with surgically treated, p16-positive OPSCC. At least in this German cohort, the TNM 2017 failed to appropriately address the 4 criteria characterizing an appropriate staging system: 1) hazard consistency, 2) hazard discrimination, 3) outcome prediction, and 4) balanced distribution of patients among the groups.<sup>32,33</sup> Therefore, the TNM 2017 does not allow

for a uniform stratification and proper outcome prognostication for surgically treated patients with p16-positive OPSCC. As long as sufficient consideration of ECE and HPV16 status is missing, a revision of the UICC staging system for primarily surgically treated patients with p16-positive OPSCC and the inclusion of these biomarkers, which exert an essential effect on outcome, appears to be required to overcome the limitations of the TNM 2017. Rather, outside of randomized clinical trials, the treatment of p16-positive OPSCC should adhere to the current (unmodified) NCCN guidelines.

#### FUNDING SUPPORT

This study was supported in part by grants LIFE-006 B7 and LIFE-007 D9 from the Leipzig Research Center for Civilization Diseases (LIFE), University Leipzig. LIFE is funded by the European Union, the European Fund for Regional Development, and the Free State of Saxony.

#### CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

The authors made no disclosures.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Josefine Freitag:** Collected and recorded clinical data in the tumor database of the Otorhinolaryngology (ENT)-University Clinic under the supervision of Gunnar Wichmann, performed statistical analyses, had access to the raw data for the study, wrote the first draft, revised the article, and approved the report. **Theresa Wald:** Performed statistical analyses, had access to the raw data for the study, revised the article, and approved the report. **Thomas Kuhnt:** Provided clinical and pathologic data and approved the report. **Tanja Gradistanac:** Sampled and analyzed or supervised sampling and analyses of biologic specimens from patients with head and neck squamous cell carcinoma, provided clinical and pathologic data, and approved the report. **Marlen Kolb:** Sampled and analyzed or supervised sampling and analyses of biologic specimens from patients with head and neck squamous cell carcinoma, performed statistical analyses, had access to the raw data for the study, and approved the report. **Andreas Dietz:** Sampled and analyzed or supervised sampling and analyses of biologic specimens from patients with head and neck squamous cell carcinoma, provided clinical and pathologic data, had access to the raw data for the study, and approved the report. **Susanne Wiegand:** Sampled and analyzed or supervised sampling and analyses of biologic specimens from patients with head and neck squamous cell carcinoma, provided clinical and pathologic data, collected and recorded clinical data in the tumor database of the ENT-University Clinic under the supervision of Gunnar Wichmann, performed statistical analyses, had access to the raw data for the study, and approved the report. **Gunnar Wichmann:** Designed and coordinated the study, sampled and analyzed or supervised sampling and analyses of biologic specimens from patients with head and neck squamous cell carcinoma, performed statistical analyses, discussed statistical models and interpreted the data, had access to the raw data for the study, wrote the first draft, revised the article, approved the report, had full access to all data, and had the final responsibility for the decision to submit the article for publication.

#### REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-E386.
2. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer*. 2011;129:733-741.
3. Farsi NJ, Rousseau MC, Schlecht N, et al. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human

papillomavirus infections, smoking and alcohol. *Carcinogenesis*. 2017;38:1188-1195.

4. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:777-789.
5. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178:679-690.
6. 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;18:541-550.
7. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:467-475.
8. Chenevert J, Chiosea S. Incidence of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas: now and 50 years ago. *Hum Pathol*. 2012;43:17-22.
9. LeHew CW, Weatherspoon DJ, Peterson CE, et al. The health system and policy implications of changing epidemiology for oral cavity and oropharyngeal cancers in the United States from 1995 to 2016. *Epidemiol Rev*. 2017;39:132-147.
10. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:51-64.
11. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:612-619.
12. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31:4550-4559.
13. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294-4301.
14. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82:57-68.
15. Anaya-Saavedra G, Ramirez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Arch Med Res*. 2008;39:189-197.
16. D'Souza G, Kreimer AR, Visconti R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1944-1956.
17. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Meijer CJLM, Snijders PJF, Leemans CR. Human papilloma virus in head and neck cancer: the need for a standardised assay to assess the full clinical importance. *Eur J Cancer*. 2009;45:2935-2939.
18. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al. Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2708-2715.
19. Attner P, Du J, Nasman A, et al. Human papillomavirus and survival in patients with base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2011;128:2892-2897.
20. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:709-720.
21. Dietz A, Wichmann G. Head and neck cancer: Effective prevention in youth and predictive diagnostics for personalised treatment strategies according to biological differences. *EPMA J*. 2011;2:241-249.
22. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:122-137.
23. Holzinger D, Schmitt M, Dyckhoff G, Benner A, Pawlita M, Bosch FX. Viral RNA patterns and high viral load reliably define oropharynx carcinomas with active HPV16 involvement. *Cancer Res*. 2012;72:4993-5003.
24. Wichmann G, Rosolowski M, Krohn K, et al. The role of HPV RNA transcription, immune response-related gene expression and disruptive TP53 mutations in diagnostic and prognostic profiling of head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2015;137:2846-2857.

25. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck*. 2009;31:1393-1422.
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:93-99.
27. Sritippitho T, Pongsiriwet S, Lertprasertsuke N, Buddhachat K, Sastraruji T, Iamaron A. p16—a possible surrogate marker for high-risk human papillomaviruses in oral cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:4049-4057.
28. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer*. 2001;92:3030-3036.
29. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27:843-850.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 2.2011. NCCN; 2012.
31. 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;350:1937-1944.
32. Groome PA, Schulze K, Boysen M, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:533-544.
33. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck*. 2001;23:613-624.
34. 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;17:440-451.
35. Lewis JS, Carpenter DH, Thorstad WL, Zhang Q, Haughey BH. Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24:1413-1420.
36. An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123:2762-2772.
37. Shevach J, Bossert A, Bakst RL, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2017;74:56-61.
38. Zhan KY, Eskander A, Kang SY, et al. Appraisal of the AJCC 8th edition pathologic staging modifications for HPV-positive oropharyngeal cancer, a study of the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2017;73:152-159.
39. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016;62:60-71.
40. Kharytaniuk N, Molony P, Boyle S, et al. Association of extracapsular spread with survival according to human papillomavirus status in oropharynx squamous cell carcinoma and carcinoma of unknown primary site. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142:683-690.
41. Sinha P, Lewis JS, Piccirillo JF, Kalogieri D, Haughey BH. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012;118:3519-3530.
42. Iyer NG, Dogan S, Palmer F, et al. Detailed analysis of clinicopathologic factors demonstrate distinct difference in outcome and prognostic factors between surgically treated HPV-positive and negative oropharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4411-4421.
43. Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope*. 2012;122(suppl 2):S13-S33.
44. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status. *Cancer*. 2013;119:3302-3308.
45. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:3-11.
46. Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(suppl 1):E1192-E1199.
47. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945-1952.
48. Prigge ES, Toth C, Dyckhoff G, et al. p16(INK4a)/Ki-67 co-expression specifically identifies transformed cells in the head and neck region. *Int J Cancer*. 2015;136:1589-1599.
49. Rietbergen MM, Snijders PJE, Beekzada D, et al. Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas. *Int J Cancer*. 2014;134:2366-2372.

# Zusammenfassung

---

Kumulative Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

## **Prognoserelevante Faktoren bei Kopf-Hals-Karzinomen: Bedeutung von kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen und HPV16-DNA-Status bei p16-positiven Oropharynxkarzinomen sowie Vorstellung einer Softwarelösung zur automatisierten Bereitstellung von Komorbiditätsdaten**

eingereicht von

Theresa Andrea Wald

angefertigt an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Betreut von

Prof. Dr. med. Andreas Dietz

Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann

eingereicht im April 2021

Die Digitalisierung bietet im Krankenhaus-Bereich neue Möglichkeiten zur Unterstützung des Klinikalltags. Die Existenz verschiedener Datenbanken, die zweckgebunden und uneinheitlich strukturiert meist nur einen Teil der Patienteninformationen beinhalten, stellt ein häufiges Problem des klinischen Alltags dar. Es besteht das Risiko, essentielle Informationen zu übersehen. Das Aufsetzen eines neuen Systems ist während der klinischen Routine, aufgrund entstehender Kosten und verschiedener Aspekte des Datenschutzes selten realisierbar. Somit ist es sinnvoll, Schnittstellen bestehender Datenbanken zu nutzen, um mit Zustimmung des Patienten zuvor erhobene, relevante Informationen zu extrahieren und Daten in veränderter Ausgabe automatisiert für die Patientenversorgung verfügbar zu machen.

Vor diesem Hintergrund wurde die oben vorgestellte Softwarelösung entwickelt, die im Klinikinformationssystem bereits als ICD10-Codes vorhandene Diagnosen aus früheren Krankenhausaufenthalten extrahiert und in Form des CS zur Unterstützung der Komorbiditätsanamnese ausgibt. Komorbidität hat einen negativen Einfluss auf das Überleben, auch bei HNSCC-Patienten, wie mehrere Studien belegen. Die Komorbidität sollte daher bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sowie in klinischen Studien als möglicher *Confounder* bekannt sein.

Unsere Softwarelösung adressiert diesen Aspekt und ist auf die Anforderungen unserer Klinik und der vorhandenen IT-Infrastruktur zugeschnitten. Die grundlegende Idee ist meines Erachtens auch in anderen Krankenhäusern anwendbar, sofern sie auf die im jeweiligen Krankenhaus angewendeten Systeme unter Berücksichtigung des Datenschutzes und von technisch qualifizierten Mitarbeitern adaptiert bzw. programmiert wird. Meine Ergebnisse aus der Validierungsstudie belegen, dass die Extraktion von ICD10-Codes, deren automatisierte Bewertung und Ausgabe in Form des CS möglich ist. Es werden aber auch potenzielle Problemfelder aufgezeigt.

Die durch das Programm ausgegebenen Informationen zur Komorbidität der in der klinikinternen Tumordatenbank erfassten Patienten habe ich auf Ihre Verwertbarkeit hin geprüft. Ungenauigkeiten gab es z.B. im Bereich des Diagnose-Codes C77 („Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten“), der bei einigen Patienten bei initial vorliegendem CUP-Syndrom (*Cancer of Unknown Primary*) oder dem Vorliegen von lokoregionärer Metastasierung in den zervikalen Lymphknoten kodiert wurde. Nach der Zuordnung von ICD10-Codes zu den CS-Kategorien nach Quan et al. [91, 99] entspräche C77 der Kategorie *any metastatic solid tumor* und einem Punktwert von 6, was zu einer Überbewertung der Zahl metastasierter Tumorerkrankungen in dem Kollektiv führen und deren Komorbidität überschätzen würde. Lymphknotenmetastasen sind hier der Indexerkrankung „Tumor“ zu zuschreiben und daher bei Betrachtung der Komorbidität irrelevant; bei Anwendung des Programmes für Tumorpatienten sollte – neben den tumorbezogenen Kategorien des CS - der Diagnose-Code C77 von der Erfassung durch das Programm ausgeschlossen bzw. als potenziell fehlerhaft angezeigt und geprüft werden. Ein weiterer kritischer Punkt sind Verdachtsdiagnosen, die sich diagnostisch nicht bestätigt haben (u.a. auch im Fall C77 möglich). Solche abrechnungstechnisch notwendigerweise zu dokumentierenden Kodierungen verbleiben meist ohne besondere Kennzeichnung im System und können somit nicht von den bestätigten Diagnosen unterschieden werden. Folglich sollte die Software-Pipeline künftig um einen automatischen Abgleich unter Verwendung von Zeitstempeln erweitert werden.

Voraussetzung zur Anwendung des Algorithmus ist eine hohe Kodierqualität. Diese habe ich für unsere Klinik im Rahmen einer Präzisionsanalyse am Beispiel des Diabetes-Status im Vergleich zu den elektronischen und papierbasierten Patientenunterlagen untersucht. Von je 120 Diabetikern bzw. Nicht-Diabetikern wurden 228 korrekt durch die Software erkannt. Bei sieben Patienten war keine Kodierung des Diabetes trotz in der Patientenakte dokumentierter Diabetes-Erkrankung erfolgt. Weitere vier Patienten mit Folgeschäden des Diabetes wurden im falschen Stadium kodiert (Diabetes mit Endorganschäden = 2 Punkte; Diabetes ohne Endorganschäden = 1 Punkt) mit konsekutiver Unterschätzung der Komorbidität. Ein Patient wies eine kodierte Diabetes-Diagnose ohne Verschriftlichung und/oder labordiagnostischen Beleg in den Patientenunterlagen auf. Der positive prädiktive Wert beträgt 99,1% (115/116), der negative prädiktive Wert 91,1% (113/124). Somit liegt die Präzision der Kodierqualität am Beispiel des Diabetes-Status bei 95% (228/240) und ist hinreichend genau für die Anwendung der Softwarelösung. Vor Etablierung in der klinischen Routine ist eine Prüfung der Kodierqualität im Bereich der übrigen Kategorien des CS ausstehend.

Die in der Rationalen dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen 1-3 habe ich geprüft und gezeigt, dass die automatisierte Erfassung und Bewertung von Komorbiditätsdaten nach Zusammenführung unterschiedlich strukturierter Datenbanken möglich ist. Vielmehr bietet die Ausgabe der extrahierten ICD-10-Codes in Form des CS und Visualisierung mittels Piktogramm dem Behandler einen automatisch generierten strukturierten Überblick inklusive Interpretation und Bewertung der prognostischen Relevanz vorhandener Informationen zur Komorbidität. Sie können die ärztliche Komorbiditätsanamnese ohne Mehraufwand unterstützen sowie zur evidenzbasierten Entscheidungsfindung im Tumorboard beitragen. Voraussetzung ist eine durchgehend hohe Kodierqualität zuvor gesicherter Diagnosen, welche in unserer Klinik gegeben ist, sowie die

Beachtung der geltenden Datenschutzregelungen. Andererseits ist es auch möglich, für die Therapie relevante, noch ausstehende Fragestellungen zu identifizieren, um im Kontext der therapeutischen Optionen die erforderliche Freiheit von bspw. Leber- oder Nierenfunktionsstörung sicherzustellen. Mit der Publikation der Ergebnisse in der Fachzeitschrift *Laryngo-Rhino-Otologie* konnten wir einen Beitrag zur Nutzbarmachung bereits vorhandener Ressourcen durch informationstechnologische Methoden im klinischen Alltag leisten.

Weil HPV eine zunehmende prognostische Relevanz hinsichtlich des klinischen Verlaufs von OPSCC zugeschrieben wird, wurde vor dem Hintergrund der Einführung der über p16-Expression definierten HPV-assoziierten OPSCC als eigene OPSCC-Entität in der aktuell (seit 2017) gültigen TNM-Klassifikation der Einfluss von ECE und HPV16-DNA-Status bei p16-positiven OPSCC untersucht. Mit unseren in der international beachteten Fachzeitschrift *Cancer* publizierten und mehrfach zitierten Ergebnissen konnten wir neue Aspekte bezüglich der Definition von Risikofaktoren bei primär chirurgisch therapierten HPV-assoziierten OPSCC, insbesondere des Einflusses von ECE und HPV16-DNA-Status herausarbeiten sowie relevante Interaktionen von ECE und HPV im Hinblick auf die Prognoseabschätzung von Patienten mit p16-positiven OPSCC aufzeigen.

In unserem Kollektiv von ausschließlich fortgeschrittenen, chirurgisch therapierten, p16-positiven OPSCC-Patienten mit Lymphknotenmetastasierung ist das Vorliegen von ECE (ECE+) sowohl in den Kaplan-Meier-Kurven als auch in der Cox-Regressionsanalyse stets ein negativer signifikanter Prädiktor des Überlebens. Insgesamt liegt ECE in unserer Kohorte häufig vor (67,4%; 62/92). ECE+ ist mit höherem UICC-Stadium (nach TNM 2010), höherer N-Kategorie (nach TNM 2010 und TNM 2017) sowie einer höheren Anzahl tumorpositiver Lymphknoten assoziiert. Leitlinien-gerecht führte ECE+ zur Anwendung einer adjuvanten Radiochemotherapie (entsprechend der Empfehlung der NCCN-Richtlinien).

Die TNM-Klassifikation 2017 unterteilt erstmals OPSCC anhand des p16-Status als Surrogatmarker für eine HPV-assoziierte Tumorgenese. Sie trägt dem geringeren Einfluss höherer T- und N-Kategorien auf das Überleben von p16-positiven OPSCC-Patienten Rechnung. ECE ist kein Bestandteil der TNM-Klassifikation 2017 bei p16-positiven OPSCC. Bei den übrigen HNSCC inklusive der p16-negativen OPSCC führt ECE aufgrund des negativen prognostischen Einflusses zu einer Einordnung in die Kategorie pN2a, falls es sich um einen solitären Lymphknoten mit Durchmesser <3 cm handelt, in allen anderen Fällen in cN3b oder pN3b. Da der Einfluss von ECE auf das Überleben von chirurgisch kurativ therapierten p16+ OPSCC unklar und die Studienlage dazu heterogen war, überprüften wir die Klassifizierung des Überlebens unserer Patienten anhand der TNM-Klassifikation 2017 und eine Relevanz von ECE+ sowie HPV-DNA-Nachweis.

Die Reklassifizierung der OPSCC in unserer Kohorte von TNM 2010 nach TNM 2017 führt insgesamt zu einem *Downstaging* und einer verbesserten Abbildung des 5-Jahres-Überlebens. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den UICC-Stadien gemäß TNM 2017 detektiert werden ( $p=0,003$ ), jedoch lag das Überleben (TSS) der Patienten mit OPSCC im Stadium II über dem Überleben in den Stadien I und III. Dadurch wird das Kriterium der *hazard discrimination* für *Staging*-Systeme nach Groome et al. [100] verletzt. Weiterhin unterscheiden sich die Überlebensraten der OPSCC-Patienten ohne ECE in den UICC-Stadien und T-Kategorien nicht voneinander ( $p>0,318$ ), bei ECE+ hingegen signifikant ( $p<0,012$ ), während die Anzahl resezierter tumorbefallener Lymphknoten weniger Einfluss zeigt ( $p>0,269$ ).

Da in einer Vorarbeit für die *ICON-S*-Studie von Sinha et al. [94] kein signifikanter Einfluss von ECE+ in einer Kohorte von 220 chirurgisch therapierten p16-positiven OPSCC-Patienten nachgewiesen

werden konnte, fand ECE keinen Eingang in den Klassifizierungsvorschlag der *ICON-S*-Gruppe für die TNM 2017; stattdessen wurde die Anzahl der tumorbefallenen Lymphknoten in die N-Kategorie aufgenommen. Betrachtet man den Einfluss von N-Kategorie und ECE auf das Überleben unserer Patienten, so birgt jedoch weniger das N-Stadium (entsprechend der Lymphknotenanzahl), als vielmehr ECE+ den für das Überleben der Patienten entscheidenden Nachteil. ECE+ ist mit einer höheren Anzahl an Lymphknotenmetastasen assoziiert. Die mittlere Anzahl tumorpositiver Lymphknoten bei den ECE-positiven Patienten beträgt 5 (95% CI 3,8-6,4) vs. 2,4 tumorpositive Lymphknoten (95% CI 1,8-2,9) bei den ECE-negativen Patienten ( $p=0.0007$ ). In der Cox-Regressionsanalyse für das OS besteht gemäß der Anzahl tumorbefallener Lymphknoten kein signifikanter Überlebensnachteil, in den übrigen Analysen für TSS, DFS und PFS erhöht jeder zusätzliche tumorbefallene Lymphknoten das Risiko für ein Event signifikant um das 1,1-fache. Bei Vorliegen von ECE ist das Risiko für ein Event in allen Cox-Regressionsanalysen um etwa das 3-fache erhöht.

Die aktuelle Studienlage zum Einfluss von ECE bei p16-positiven OPSCC ist heterogen. Der negative Einfluss von ECE+ konnte – wie auch in unserer Studie – mehrfach nachgewiesen werden [95, 96, 101–103]. Demgegenüber existieren Studien ohne Nachweis eines Effektes von ECE+ auf das Überleben bei p16-positiven OPSCC-Patienten [104–106]. Mögliche Ursachen der diskrepanten Ergebnisse sind am ehesten teils kleine Patientenkohorten mit einer relativ geringen Anzahl an Events sowie eine unterschiedliche Merkmalsverteilung in den Patientenkohorten. Letzteres vermuten wir auch für den Vergleich unserer Patientendaten mit denen der *ICON-S*-Studie mit hauptsächlich Patienten aus dem anglo-amerikanischen Raum. Beispielsweise geben mitteleuropäische Patienten anamnestisch einen hohen Alkohol- und Nikotinkonsum an, wohingegen HPV-assoziierte Karzinome bei Patienten aus dem anglo-amerikanischen Raum mit Cannabis-Konsum, dem Sexualverhalten und eher weniger Alkohol- und Nikotinkonsum assoziiert sind [33]. Etwa 50% unseres Patientenkollektives geben zum Zeitpunkt der Diagnose einen Alkohol-Konsum >30g/d sowie ein Tabakrauchen von mehr als 28 kumulierten PY an. Der Alkohol-Konsum ist in den Cox-Regressionsanalysen stets ein negativer Prädiktor des Überlebens, und auch das Rauchen vermindert das Überleben in unserer (DFS, PFS) und anderen (in Europa durchgeführten) Studien [34, 70, 107].

Ein weiterer Unterschied in den Patientenkollektiven ist die Therapiemodalität. Die Gruppe primär chirurgisch therapierter Patienten ist in der *ICON-S*-Studie unterrepräsentiert, da nur 1,8% (34/1907) der untersuchten HPV-positiven OPSCC-Patienten primär operativ therapiert wurden. Der Großteil des Kollektivs erhielt eine primäre Radiotherapie, ggf. kombiniert als Radiochemotherapie. Unsere Ergebnisse beruhen auf den Daten von primär chirurgisch therapierten OPSCC-Patienten, ggf. mit adjuvanter Radio(chemo)therapie. Weiterhin untersuchte die *ICON-S*-Studie alle UICC-Stadien, während wir uns auf die fortgeschrittenen OPSCC mit UICC-Stadium III und IV nach TNM 2010 konzentriert haben.

Weiterer Diskussionsbedarf liegt in der alleinigen Nutzung des Surrogatmarkers p16 zur Diagnose eines HPV-getriebenen Tumors, wie dies in der aktuellen TNM-Klassifikation vorgegeben wird. Der Nachweis der p16-Überexpression in proliferierenden Zellen ist ein weit verbreiteter und genutzter Marker für die Detektion HPV-assoziiierter OPSCC und wurde daher auch in den meisten Studienzentren, die an der *ICON-S*-Studie teilnahmen, verwendet und von den Autoren als aussagekräftig bewertet. Die alleinige Verwendung von p16 als Surrogatmarker für das Vorliegen einer HPV-assoziierten Tumorerkrankung ist unseren Ergebnissen entsprechend unzureichend. Bei 23,9% der p16-positiven OPSCC konnte keine HPV-DNA nachgewiesen werden, die aber bei einer HPV-getriebenen Tumorerkrankung zu finden sein müsste. Die Subgruppe der p16- und HPV16-DNA-positiven OPSCC-Patienten (66/82; 71,7%) zeigt außerdem in den Kaplan-Meier-Kurven einen



deutlichen Überlebensvorteil. Die Beachtung des HPV-DNA-Status ist folglich für die Prognose innerhalb p16-positiver OPSCC relevant und kann deren *Staging* verbessern. Durch Prigge et al. [45] wurde bereits die Möglichkeit zur Verbesserung der Spezifität durch Kombination der Testverfahren p16-IHC und HPV16-DNA-PCR bei nahezu gleichbleibender Sensitivität gezeigt; dies wird durch unsere Ergebnisse unterstützt.

Der korrekte Nachweis einer HPV-assoziierten Tumorerkrankung, für die ein besseres Therapieergebnis als für HPV-negative OPSCC erwartet wird, ist vor dem Hintergrund der vielfach geforderten Therapie-Deeskalation mit dem Ziel der Vermeidung therapie-assoziiertes Nebenwirkungen äußerst wichtig. Zwei klinische Studien für Patienten mit p16-positiven OPSCC und ECE+, in denen eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie mit dem Einsatz von Radiotherapie plus Cetuximab verglichen wurde, zeigten einen eindeutigen Überlebensnachteil im Prüfarm [49] und bestätigten die nötige Vorsicht bei Forderungen nach einer Deeskalation der Therapie bei p16-positiven OPSCC [108]. Bereits Ang et al. entwickelten in ihrer im Jahr 2010 veröffentlichten Meilenstein-Studie [47] mit dem Nachweis der besseren Prognose bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC eine risikoadaptierte Einteilung anhand des HPV-Status (HPV-DNA-Nachweis via Hybridisierung in situ), der kumulierten *Pack years*, der T- und N-Kategorie. Eine insofern verbesserte Risikostratifizierung wird mittlerweile bei der Konzeption aktueller und zukünftiger Studien mit dem Ziel der Therapie-Deeskalation berücksichtigt [109, 110].

Das Überleben in der Subgruppe der p16-positiven/HPV16-DNA-positiven OPSCC ist ebenfalls durchgehend von dem Vorliegen von ECE abhängig und vermindert (alle  $p < 0,052$ ). Bei Gruppierung nach HPV16-DNA- und ECE-Status zeigen Patienten mit HPV16-DNA-Positivität und dem Fehlen von ECE durchgehend den besten, Patienten mit HPV16-DNA-Negativität und ECE+ den schlechtesten Verlauf innerhalb der untersuchten 92 p16-positiven OPSCC.

Unsere Daten zeigen, dass ECE und HPV16-DNA-Status unabhängige Prädiktoren für das Überleben von Patienten mit chirurgisch therapierten p16-positiven OPSCC sind. Die Ermittlung einer HPV-assoziierten Tumorgenese ausschließlich mittels p16-IHC ergibt eine zu hohe Falsch-Positiv-Rate bei nachweisbarem Überlebensnachteil in der Subgruppe der p16-positiven/HPV16-DNA-negativen OPSCC-Patienten. Auch bei Betrachtung des kombinierten p16/HPV16-DNA-Status wird das Überleben durch ECE+ negativ beeinflusst. Die Nichtbeachtung dieser Faktoren in der aktuell gültigen TNM-Klassifikation bedingt die unzureichende Abbildung des Überlebens unserer Patientenkohorte nach Tumorstadium und bietet Raum für mögliche Verbesserungen. Entsprechend der oben benannten und in der Publikation bestätigten Hypothesen 4-6 sehe ich anhand der hier vorgestellten Daten einen eindeutigen Vorteil in der Kombination der p16-Immunhistochemie und HPV16-DNA-PCR zur Identifikation HPV-assoziiertes OPSCC sowie die Notwendigkeit der Beachtung von ECE+ als klassifizierenden, negativen prognostischen Faktor nicht nur bei p16-negativen, sondern auch bei HPV-assoziierten Tumoren. Diese Ergebnisse sprechen für eine Überarbeitung der aktuell gültigen TNM-Klassifikation.

## Literatur

---

- [1] Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 777–789. doi:10.1093/jnci/djk179
- [2] Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, 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: 541–550. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0347
- [3] Farsi NJ, Rousseau M-C, Schlecht N, et al. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human papillomavirus infections, smoking and alcohol. *Carcinogenesis* 2017; 38: 1188–1195. doi:10.1093/carcin/bgx106
- [4] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944–1956. doi:10.1056/NEJMoa065497
- [5] Dietz A, Ramroth H, Urban T, et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108: 907–911. doi:10.1002/ijc.11658
- [6] Dietz A, Wichmann G. Head and neck cancer: effective prevention in youth and predictive diagnostics for personalised treatment strategies according to biological differences. *EPMA J* 2011; 2: 241–249. doi:10.1007/s13167-011-0082-1
- [7] Wichmann G, Lehmann C, Herchenhahn C, et al. Development of a Human Leukocyte Antigen Score to Predict Progression-Free Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *Front Oncol* 2018; 8: 168. doi:10.3389/fonc.2018.00168
- [8] Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2130–2143. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.043
- [9] Angelis R de, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34. doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1
- [10] Wald T, Siemert J, Kolb M, et al. Komorbidität vermindert das tumorspezifische Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. *Laryngorhinootologie* 2020; 99. doi:10.1055/s-0040-1711643
- [11] Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017
- [12] Amin MB, Greene FL, Edge SB, eds. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Schweiz, Chicago, IL: Springer; AJCC American Joint Committee on Cancer; 2017
- [13] Barnes B, Hrsg. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016
- [14] Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 55–63. doi:10.1007/s00432-009-0636-y
- [15] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. doi:10.3322/caac.21492
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Im Internet: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#head-and-neck](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#head-and-neck); Stand: 14.01.2021
- [17] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 007-1000. Im Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-1000L.html>; Stand: 22.02.2021
- [18] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. AWMF-Registernummer: 017/0760L. Im Internet: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>; Stand: 22.02.2021
- [19] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- [20] Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9–22. doi:10.1038/nrc2982
- [21] Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 269–282. doi:10.1038/nrc.2018.11

- [22] 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: 440–451. doi:10.1016/S1470-2045(15)00560-4
- [23] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 122–137. doi:10.3322/caac.21389
- [24] Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK. The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery. *HNO* 2017; 65: 956–961. doi:10.1007/s00106-017-0391-3
- [25] Weber A, Schmid KW, Tannapfel A, et al. Changes in the TNM classification of head and neck tumors. *Pathologe* 2010; 31: 339–343. doi:10.1007/s00292-010-1302-5
- [26] Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: Summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, D.C. *Head Neck* 2009; 31: 1393–1422. doi:10.1002/hed.21269
- [27] Humane Papillomviren – Wikipedia (14.08.2020). Im Internet: [https://de.wikipedia.org/wiki/Humane\\_Papillomviren#Krankheitsfolgen](https://de.wikipedia.org/wiki/Humane_Papillomviren#Krankheitsfolgen); Stand: 15.08.2020
- [28] Castellsagué 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: djv403. doi:10.1093/jnci/djv403
- [29] 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. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-19-0098
- [30] Blomberg M, Nielsen A, Munk C, et al. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978–2007: Focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer* 2011; 129: 733–741. doi:10.1002/ijc.25699
- [31] Anantharaman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *Int J Cancer* 2017; 140: 1968–1975. doi:10.1002/ijc.30608
- [32] Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer—systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013; 35: 747–755. doi:10.1002/hed.22015
- [33] Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407–420. doi:10.1093/jnci/djn025
- [34] Descamps G, Karaca Y, Lechien JR, et al. Classical risk factors, but not HPV status, predict survival after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 2185–2196. doi:10.1007/s00432-016-2203-7
- [35] Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122: 2656–2664. doi:10.1002/ijc.23458
- [36] Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781–789. doi:10.1016/S1470-2045(10)70017-6
- [37] Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4142–4148. doi:10.1200/JCO.2010.29.2904
- [38] Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 386–396. doi:10.1016/j.mayocp.2015.12.017
- [39] Taberna M, Mena M, Pavón MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 2386–2398. doi:10.1093/annonc/mdx304
- [40] Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 261–269. doi:10.1093/jnci/djn011
- [41] Wiest T, Schwarz E, Enders C, et al. Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene* 2002; 21: 1510–1517. doi:10.1038/sj.onc.1205214

- [42] Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. Response to therapy and outcomes in oropharyngeal cancer are associated with biomarkers including human papillomavirus, epidermal growth factor receptor, gender, and smoking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: S109-11. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.05.072
- [43] Göttgens E-L, Ostheimer C, Span PN, et al. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *Br J Radiol* 2019; 92: 20180047. doi:10.1259/bjr.20180047
- [44] Smeets SJ, Hesselink AT, Speel E-JM, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007; 121: 2465–2472. doi:10.1002/ijc.22980
- [45] Prigge E-S, Arbyn M, Knebel Doeberitz M von, et al. Diagnostic accuracy of p16(INK4a) immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017; 140: 1186–1198. doi:10.1002/ijc.30516
- [46] Wasyluk B, Abecassis J, Jung AC. Identification of clinically relevant HPV-related HNSCC: In p16 should we trust? Vol. 10. England; 2013 Oct. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.07.014
- [47] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24–35. doi:10.1056/NEJMoa0912217
- [48] Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, et al. Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1369–1378. doi:10.1007/s10552-010-9564-z
- [49] Mehanna H, Rischin D, Wong SJ, et al. De-Escalation After DE-ESCALATE and RTOG 1016: A Head and Neck Cancer InterGroup Framework for Future De-Escalation Studies. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2552–2557. doi:10.1200/JCO.20.00056
- [50] Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 411–423. doi:10.1007/s10555-017-9689-6
- [51] Kawakita D, Matsuo K. Alcohol and head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 425–434. doi:10.1007/s10555-017-9690-0
- [52] Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2011; 47: 725–731. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.05.004
- [53] Li Y, Mao Y, Zhang Y, Cai S, Chen G, Ding Y, Guo J, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. Vol. 4. England; 2014 Apr. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.12.015
- [54] Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, et al. Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *Br J Cancer* 2002; 87: 516–518. doi:10.1038/sj.bjc.6600469
- [55] Smith J, Nastasi D, Tso R, Vangaveti V, Renison B, Chilkuri M. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. Ireland; 2019 Jun. doi:10.1016/j.radonc.2019.02.021
- [56] van Imhoff LCR, Kranenburg GGJ, Macco S, Nijman NL, van Overbeeke EJ, Wegner I, Grolman W, Pothen AJ. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: A systematic review. United States; 2016 Apr. doi:10.1002/hed.24082
- [57] Gritz ER, Dresler C, Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2287–2293. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0224
- [58] Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 159–163. doi:10.1056/NEJM199301213280302
- [59] Wald T, Freitag J, Wiegand S, et al. Über das Tumorstaging hinaus. Integrative Analyse von Komorbidität und Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren des Überlebens von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngorhinootologie* 2018; 97: 133. doi:10.1055/s-0038-1640190
- [60] Langer T. S3-Leitlinie Larynxkarzinom
- [61] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, et al. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: A meta-analysis. *Addiction* 1999; 94: 1551–1573. doi:10.1046/j.1360-0443.1999.9410155111.x
- [62] Ramroth H, Dietz A, Becher H. Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control study from Germany. *Methods Inf Med* 2004; 43: 499–504
- [63] Altieri A, Bosetti C, Talamini R, et al. Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 1227–1229. doi:10.1038/sj.bjc.6600638
- [64] Myers JN, Greenberg JS, Mo V, et al. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92: 3030–3036. doi:10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3030::aid-cnrcr10148>3.0.co;2-p

- [65] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843–850. doi:10.1002/hed.20279
- [66] 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: 1937–1944. doi:10.1056/NEJMoa032646
- [67] 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: 1945–1952. doi:10.1056/NEJMoa032641
- [68] Ghadjar P, Schreiber-Facklam H, Gräter R, et al. Quantitative analysis of extracapsular extension of metastatic lymph nodes and its significance in radiotherapy planning in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1127–1132. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.065
- [69] Pschyrembel Online | Komorbidität (05.05.2020.000Z). Im Internet: <https://www.pschyrembel.de/Komorbidit%C3%A4t/KOC0A>; Stand: 05.05.2020
- [70] Göllnitz I, Inhestern J, Wendt TG, et al. Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. *Cancer Med* 2016; 5: 3260–3271. doi:10.1002/cam4.882
- [71] Boje CR. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. Vol. 1. Ireland; 2014 Jan. doi:10.1016/j.radonc.2013.07.005
- [72] Boje CR, Dalton SO, Gronborg TK, et al. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncol* 2013; 52: 285–293. doi:10.3109/0284186X.2012.742964
- [73] Derks W, Leeuw RJ de, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: The influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 92–96
- [74] Paleri V, Wight RG, Silver CE, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol* 2010; 46: 712–719. doi:10.1016/j.oraloncology.2010.07.008
- [75] Piccirillo JF, Vlahiotis A. Comorbidity in patients with cancer of the head and neck: prevalence and impact on treatment and prognosis. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 123–129
- [76] Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291: 2441–2447. doi:10.1001/jama.291.20.2441
- [77] Boje CR, Dalton SO, Primdahl H, et al. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: A national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol* 2014; 110: 91–97. doi:10.1016/j.radonc.2013.11.009
- [78] Wang JR, Habbous S, Espin-Garcia O, et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38: 736–742. doi:10.1002/hed.23947
- [79] Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3099–3103. doi:10.1200/JCO.2004.08.040
- [80] Schimansky S, Lang S, Beynon R, et al. Association between comorbidity and survival in head and neck cancer: Results from Head and Neck 5000. *Head Neck* 2019; 41: 1053–1062. doi:10.1002/hed.25543
- [81] Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000; 22: 317–322
- [82] Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, et al. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck* 2010; 32: 728–736. doi:10.1002/hed.21245
- [83] Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: A multi-institutional study. *Laryngoscope* 1997; 107: 1469–1475
- [84] Liu C-T, Chiu T-J, Huang T-L, et al. Impact of comorbidity on survival for locally advanced head and neck cancer patients treated by radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 283–291
- [85] Hathaway B, Johnson JT, Piccirillo JF, et al. Chemoradiation for metastatic SCCA: role of comorbidity. *Laryngoscope* 2001; 111: 1893–1895. doi:10.1097/00005537-200111000-00003
- [86] Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, et al. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1449–1457. doi:10.1245/s10434-006-9296-1
- [87] Kim YH, Roh J-L, Kim S-B, et al. Risk factors for competing non-cancer mortality after definitive treatment for advanced-stage head and neck cancer. *Oral Dis* 2018; 24: 1217–1225. doi:10.1111/odi.12904
- [88] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383

- [89] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–1251
- [90] Kallogjeri D, Gaynor SM, Piccirillo ML, et al. Comparison of comorbidity collection methods. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 245–255. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.059
- [91] Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 676–682. doi:10.1093/aje/kwq433
- [92] Piccirillo JF, Spitznagel EL JR, Vermani N, et al. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care* 2004; 42: 482–486
- [93] Wald T, Birnbaum K, Wiegand S, et al. Automatic calculation and visualization of comorbidity scores for decision-making in tumor boards. *Laryngorhinootologie* 2020; 99: 31–36. doi:10.1055/a-1058-0171
- [94] Sinha P, Kallogjeri D, Gay H, et al. High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol* 2015; 51: 514–520. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.02.098
- [95] An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2017; 123: 2762–2772. doi:10.1002/cncr.30598
- [96] Shevach J, Bossert A, Bakst RL, et al. Extracapsular extension is associated with worse distant control and progression-free survival in patients with lymph node-positive human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2017; 74: 56–61. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.09.014
- [97] Zhan KY, Eskander A, Kang SY, et al. Appraisal of the AJCC 8th edition pathologic staging modifications for HPV-positive oropharyngeal cancer, a study of the National Cancer Data Base. *Oral Oncol* 2017; 73: 152–159. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.08.020
- [98] Freitag J, Wald T, Kuhnt T, et al. Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2020. doi:10.1002/cncr.32667
- [99] Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005; 43: 1130–1139
- [100] Groome PA, Schulze K, Boysen M, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in laryngeal cancer using data from two countries. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 533–544. doi:10.1016/s0895-4356(02)00389-x
- [101] Lewis JS JR, Carpenter DH, Thorstad WL, et al. Extracapsular extension is a poor predictor of disease recurrence in surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 1413–1420. doi:10.1038/modpathol.2011.105
- [102] Beltz A, Zimmer S, Michaelides I, et al. Significance of Extranodal Extension in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinomas. *Front Oncol* 2020; 10: 1394. doi:10.3389/fonc.2020.01394
- [103] Bauer E, Mazul A, Chernock R, et al. Extranodal extension is a strong prognosticator in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2020; 130: 939–945. doi:10.1002/lary.28059
- [104] Mermod M, Tolstonog G, Simon C, et al. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2016; 62: 60–71. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.10.003
- [105] Haughey BH, Sinha P. Prognostic factors and survival unique to surgically treated p16+ oropharyngeal cancer. *Laryngoscope* 2012; 122 Suppl 2: S13–33. doi:10.1002/lary.23493
- [106] Sinha P, Lewis JS JR, Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3519–3530. doi:10.1002/cncr.26671
- [107] Trinh J-M, Thomas J, Salleron J, et al. Differences in clinical and imaging characteristics between p16-positive non-smokers and p16-positive smokers or p16-negative patients in oropharyngeal carcinoma. *Sci Rep* 2021; 11: 3314. doi:10.1038/s41598-021-82999-3
- [108] Dietz A, Wichmann G, Wiegand S. Should We De-escalate the Treatment for HPV-Positive Tumors? Recent Results *Cancer Res* 2017; 206: 173–181. doi:10.1007/978-3-319-43580-0\_13
- [109] Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-Dose Radiation Therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2021: JCO2003128. doi:10.1200/JCO.20.03128
- [110] Chundury A, Kim S. Radiation Dose De-Escalation in HPV-Positive Oropharynx Cancer: When Will It Be an Acceptable Standard of Care? *J Clin Oncol* 2021: JCO2100017. doi:10.1200/JCO.21.00017

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

28.03.2021

Datum

Th. Wald

Unterschrift

## Erklärung zum Eigenanteil an den Publikationen

### **„Automatisierte Berechnung und Visualisierung von Komorbiditätsindizes für den Tumorboard-Entscheid“**

erschienen in *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2020

Geteilte Erstautorenschaft mit Klemens Birnbaum

Die automatisierte Erfassung der Komorbidität und das Verfügbarmachen zur weiteren Nutzung dieser Daten war Ziel dieser Arbeit. Die Extraktion der ICD10-Codes, Datensatzverknüpfung, -ausgabe und Wichtung der Komorbiditätsdaten anhand des *Charlson Scores* erfolgte durch Klemens Birnbaum, der die bioinformatische Pipeline erstellte. Parallel dazu sammelte und überprüfte ich alle Patientendaten der Validierungskohorte inklusive der Daten zur Komorbidität in den Patientenunterlagen und der aus der Medikation ableitbaren Erkrankungen unter Supervision von Prof. Dr. med. Susanne Wiegand und Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann. Das gesamte Forschungsvorhaben wurde durch Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann koordiniert und geleitet. Die Quelldaten wurden innerhalb des gesamten Autorenteam diskutiert. Die Kuration der Daten für die statistische Analyse und die anschließende Bewertung der Resultate führte ich mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann durch. Gemeinsam mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann habe ich die Grafiken erstellt, die Idee und der erste Entwurf für Abbildung 3 stammen von Klemens Birnbaum. Klemens Birnbaum und Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann verfassten die erste Version als erweiterten Abstract, wonach ich in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann die erste Version des Manuskriptes schrieb. Ich verwaltete die wissenschaftliche Literatur und erstellte die Referenzliste. Die Revision des Manuskriptes unter Umsetzung der Reviewer-Kommentare führte ich unterstützt von Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann und Dr. med. Veit Zebralla durch. Die Einreichung und Korrespondenz mit den zuständigen Mitarbeitern des Journals wurde von mir in Rücksprache mit Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann übernommen.

28.03.2021

Th. Wald

Datum

Unterschrift der Doktorandin



# **“Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma“**

**erschienen in Cancer, 2020**

Geteilte Erstautorenschaft mit Josefine Freitag

In dieser Arbeit wurde bei Patienten mit p16-positiven, primär chirurgisch therapierten, fortgeschrittenen Oropharynxkarzinomen mit Lymphknotenmetastasen die Prävalenz von HPV16 und ECE sowie der Zusammenhang von HPV16 und ECE und deren Einfluss auf das Überleben untersucht.

Die Idee hierzu stammt von Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann, der auch die Planung, Koordination und Projektleitung übernahm.

Die Sammlung der klinischen Daten erfolgte durch Josefine Freitag unter der Supervision von Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann, durch die Pflege der internen Tumordatenbank und Kuration der Daten habe ich hierzu beitragen. Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt, Prof. Dr. med. Andreas Dietz, Dr. med. Tanja Gradistanac, Prof. Dr. med. Susanne Wiegand haben uns die entsprechenden Daten zur Verfügung gestellt. Die Sammlung und Auswertung der Gewebeproben oblag Dr. med. Tanja Gradistanac, Dr. rer. nat. Marlen Kolb, Prof. Dr. med. Andreas Dietz und Prof. Dr. med. Susanne Wiegand.

Nach der Diskussion der Quelldaten erfolgte die statistische Analyse mit anschließender Interpretation der Ergebnisse durch Josefine Freitag, Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann und mich, worin wir von Dr. rer. nat. Marlen Kolb, Prof. Dr. med. Susanne Wiegand und Prof. Dr. med. Andreas Dietz unterstützt wurden.

Der erste Entwurf des Manuskriptes wurde von Josefine Freitag und Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann verfasst. An der Revision war ich beteiligt. Die Einreichung und Korrespondenz mit dem Journal erfolgte durch Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann. An der finalen Version, insbesondere der Erstellung der Abbildungen, war ich neben Josefine Freitag und Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann beteiligt.

28.03.2021

Datum


Th. Wald

Unterschrift der Doktorandin

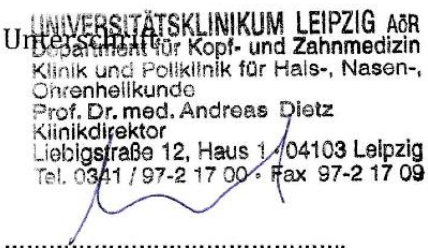
Bestätigung der Koautoren zur Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen

**„Automatisierte Berechnung und Visualisierung von Komorbiditätsindizes für den Tumorboard-Entscheid“, erschienen in Laryngo-Rhino-Otologie, 2020**

Geteilte Erstautorenschaft mit Klemens Birnbaum, Fraunhofer-Institut für Photonische Microsysteme (IPMS), Dresden


Ort, Datum	Unterschrift
Klemens Birnbaum	 Dresden, 18.11.2020

Koautoren der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

Ort, Datum	Unterschrift
Prof. Dr. med. Susanne Wiegand	 Leipzig 5.3.21 UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG AöR Department für Kopf- und Zahnmedizin Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Prof. Dr. med. Andreas Dietz Klinikdirektor Liebigstraße 12, Haus 1 • 04103 Leipzig Tel. 0341 / 97-2 17 00 • Fax 97-2 17 09


Prof. Dr. med. Andreas Dietz	 Leipzig 2.3.2021 UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG AöR Department für Kopf- und Zahnmedizin Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Prof. Dr. med. Andreas Dietz Klinikdirektor Liebigstraße 12, Haus 1 • 04103 Leipzig Tel. 0341 / 97-2 17 00 • Fax 97-2 17 09
---------------------------------	--

Dr. med. Veit Zebralla	 Leipzig 04.03.2021 Dr. med. Veit Zebralla FA für HNO-Heilkunde Universitätsklinikum Leipzig Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
---------------------------	---


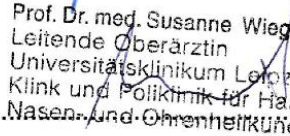
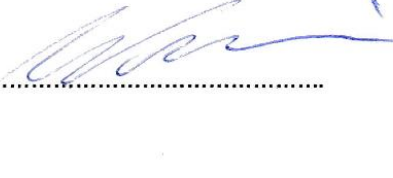
Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann	 Leipzig, 26.02.21
----------------------------------	---

**“Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma“, erschienen in Cancer, 2020**

Geteilte Erstautorenschaft mit Josefine Freitag, Evangelisches Krankenhaus Paul Gerhardt Stift, Lutherstadt Wittenberg

	Ort, Datum	Unterschrift
Josefine Freitag	<u>Leipzig, 24.02.2021</u>	

Koautoren der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig

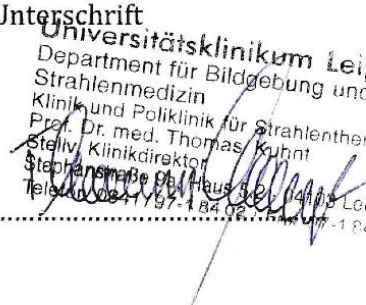
	Ort, Datum	Unterschrift
Prof. Dr. med. Andreas Dietz	<u>Leipzig 2.3.2021</u>	 UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG AöR Department für Kopf- und Zahnmedizin Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Prof. Dr. med. Andreas Dietz Klinikdirektor Liebigstraße 12, Haus 1 • 04103 Leipzig Tel. 0341 / 97-2 17 00 • Fax 97-2 17 09
Prof. Dr. med. Susanne Wiegand	<u>Leipzig, 5.3.21</u>	 Prof. Dr. med. Susanne Wiegand Leitende Oberärztin Universitätsklinikum Leipzig Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann	<u>Leipzig, 24.02.21</u>	

**“Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma“, erschienen in Cancer, 2020**

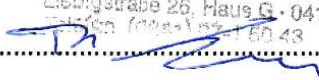
Geteilte Erstautorenschaft mit Josefine Freitag

Koautoren tätig am Universitätsklinikum Leipzig


Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

	Ort, Datum	Unterschrift
Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt	Leipzig, 04.03.2021	 Universitätsklinikum Leipzig Department für Bildung und Strahlenmedizin Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt Stellv. Klinikdirektor Stephansstraße 96, Haus G, 04103 Leipzig Telefon 0341 184 92-184 92 Fax 0341 184 92-184 92

Institut für Pathologie

	Ort, Datum	Unterschrift
Dr. med. Tanja Gradistanac	Leipzig, 04.03.2021	 UNIVERSITÄTSKLINIKUM LEIPZIG A6R Department für Diagnostik Institut für Pathologie Oberärztin Dr. T. Gradistanac Liebigstraße 26, Haus G, 04103 Leipzig Telefon 0341 184 92-184 43

Koautoren der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde/Plastische Chirurgie,  
Universitätsklinikum Leipzig mit zwischenzeitlich abweichendem Tätigkeitsort

	Ort, Datum	Unterschrift
Dr. rer. nat. Marlen Kolb	Leipzig, 29.03.21	

## Lebenslauf

[...]

## Auflistung der Veröffentlichungen

### Publikationen

- Wald T, Birnbaum K, Wiegand S, Dietz A, Zebralla V, Wichmann G  
**Automatisierte Berechnung und Visualisierung von Komorbiditätsindizes für den Tumorboard-Entscheid**  
*Laryngo-Rhino-Otologie*. 2020 Jan; 99(1):31-36. doi: 10.1055/a-1058-0171
- Freitag J, Wald T, Kuhnt T, Gradistanac T, Kolb M, Dietz A, Wiegand S, Wichmann G  
**Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma**  
*Cancer*. 2020; 126(9):1856-1872. doi:10.1002/cncr.32667
- Wichmann G, Gaede C, Melzer S, Bocsi J, Henger S, Engel C, Wirkner K, Wenning JR, Wald T, Freitag J, Willner M, Kolb M, Wiegand S, Löffler M, Dietz A, Tárnok A.  
**Discrimination of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients and Healthy Adults by 10-Color Flow Cytometry: Development of a Score Based on Leukocyte Subsets**  
*Cancers (Basel)*. 2019 Jun 12; 11(6):814. doi: 10.3390/cancers11060814
- Zebralla V, Müller J, Wald T, Boehm A, Wichmann G, Berger T, Birnbaum K, Heuermann K, Oeltze-Jafra S, Neumuth T, Singer S, Büttner M, Dietz A, Wiegand S  
**Obtaining Patient-Reported Outcomes Electronically With "OncoFunction" in Head and Neck Cancer Patients During Aftercare**  
*Frontiers in Oncology*. 2020 Nov 25; 10:549915. doi: 10.3389/fonc.2020.549915

### Poster und Kongressbeiträge

- Wald T, Birnbaum K, Wiegand S, Dietz A, Boehm A, Hofer M, Wichmann G  
**Automatisierter Datenimport von Komorbiditätsdaten kann den Therapieentscheid im Tumorboard unterstützen**  
88. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Erfurt 2017. doi: 10.3205/17hno208
- Wald T, Freitag J, Wiegand S, Dietz A, Wichmann G  
**Über das Tumorstaging hinaus: Integrative Analyse von Komorbidität und Lebensstil-assoziierten Risikofaktoren des Überlebens von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen**  
89. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Lübeck 2018. doi: 10.1055/s-0038-1640190
- Wald T, Siemert J, Kolb M, Dietz A, Zebralla V, Fest S, Wiegand S, Wichmann G  
**Komorbidität vermindert das tumorspezifische Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region**  
91. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Berlin 2020. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2020; 99(S 02): S111-S112. doi: 10.1055/s-0040-1711643
- Freitag J, Wald T, Kolb M, Dietz A, Wiegand S, Wichmann G  
**Extracapsular extension of neck nodes and absence of human papillomavirus 16-DNA are predictors of impaired survival in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma**  
International Meeting on Experimental and Translational Research in Head and Neck Cancer, Köln 2020.

- Freitag J, Wald T, Wiegand S, Dietz A, Wichmann G  
**Kombinierter Einfluss kapselüberschreitender Ausdehnung von Lymphknotenmetastasen (extracapsular extension, ECE) und HPV-DNA-Nachweis auf das Überleben von p16+ Oropharynxkarzinomen (OPSCC)**  
91. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Berlin 2020. doi: 10.1055/s-0040-1711656
- Wald T, Wichmann G, Zebralla V, Dietz A, Wiegand S  
**Therapie entsprechend DeLOS-II-Protokoll zeigt Überlebensvorteil von Patienten mit lokalfortgeschrittenem Larynx- und Hypopharynxkarzinom**  
92.&91. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn 2021.

## Danksagung

In den vergangenen Jahren konnte ich neben meinem Studium Erfahrungen in der medizinischen Wissenschaft und Forschung sammeln. Möglich wurde dies durch Herrn Prof. Dr. med. Andreas Dietz, an dessen Institut ich meine Promotion beginnen und die dortigen Ressourcen nutzen durfte, wofür ich ihm herzlich danke.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Gunnar Wichmann. Jederzeit stand er mit Rat, Tat und neuen Ideen zur Seite, fand für jedes Problem eine Lösung, entlarvte so manche Denkfehler (meine eigenen sowie die anderer wissenschaftlicher Autoren) und lehrte mich Methoden zum kritischen Umgang mit Daten und statistischer Auswertung. Ich danke ihm von Herzen für die guten Gespräche, die stetige Begleitung, Geduld, Motivation und Förderung in dieser Zeit!

Ein großes Dankeschön an alle, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: allen voran natürlich Josefine und Klemens, meinen Koautoren, den Mitarbeiter des Forschungslabores sowie meinen „Mit-Doktoranden“ für den Austausch: Marlen Kolb, Maria Willner und Julia Siemert.

Nun zu den wichtigsten Menschen: Mama, Papa, Maria, Caroline. Danke für Eure Unterstützung, Beratung, Hilfe, Meinung und dass ihr einfach immer für mich da seid.