

Aus dem Institut für Pathologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

HPV-Nachweis in Oropharynxkarzinomen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Zahnmedizin der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julian Brill  
aus Wiesbaden

Mainz, 2024

Tag der Promotion:

13. Mai 2024

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                                      | <b>5</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>                                      | <b>6</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Epidemiologie HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome</b> | <b>1</b>  |
| <b>2.2 Ätiologie</b>  | <b>4</b>  |
| 1.1.1 Risikofaktoren  | 4         |
| 1.1.2 HPV-Viren und deren Karzinogenese                           | 5         |
| <b>2.2 Anatomie des Pharynx</b>                                   | <b>8</b>  |
| <b>1.2 Zielsetzung und aktueller Stand der Forschung</b>          | <b>9</b>  |
| 1.2.1 Arbeitshypothesen   | 11        |
| <b>1.3 Diagnostik</b>   | <b>12</b> |
| <b>1.4 TNM-Klassifikation</b>                                     | <b>15</b> |
| 1.4.1 Stadiengruppierung  | 18        |
| <b>1.5 Therapie</b>   | <b>19</b> |
| 1.5.1 Chirurgische Therapie                                       | 19        |
| 1.5.2 Radio- und Chemotherapie                                    | 21        |
| 1.5.3 Palliative Therapie   | 22        |
| <b>1.6 Prognose</b>   | <b>23</b> |
| <b>2 Material und Methoden</b>                                    | <b>24</b> |
| <b>2.1 Patientenkollektiv</b>                                     | <b>24</b> |
| <b>2.2 Datenerhebung</b>  | <b>24</b> |
| <b>2.3 Untersuchungsmethodik</b>                                  | <b>25</b> |
| <b>2.4 Deskriptive Statistik und abschließende Statistik</b>      | <b>27</b> |
| 2.4.1 Stichprobenbeschreibung                                     | 29        |
| <b>3 Ergebnisse</b>   | <b>31</b> |
| <b>3.1 Lokalisation der HNSCC</b>                                 | <b>31</b> |
| <b>3.2 HPV-Status der oropharyngealen SCC</b>                     | <b>32</b> |
| <b>3.3 HPV-Subtypisierung</b>                                     | <b>33</b> |
| <b>3.4 Geschlechtsverteilung</b>                                  | <b>34</b> |
| <b>3.5 Altersverteilung</b>                                       | <b>35</b> |
| <b>3.6 Nikotinabusus</b>  | <b>36</b> |
| <b>3.7 TNM-Klassifikation</b>                                     | <b>37</b> |
| 3.7.1 T-Status  | 38        |
| 3.7.2 N-Status  | 39        |
| 3.7.3 M-Status  | 40        |
| 3.7.4 Grading   | 41        |
| 3.7.5 Keratinisierung   | 42        |
| <b>3.8 p16-Immunhistochemische Untersuchung vs. HPV-DNA-PCR</b>   | <b>43</b> |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>4</b> | <b><i>Diskussion</i></b>  | <b>44</b> |
| 4.1      | Korrelation HPV-DNA-PCR / p16-Immunhistochemie                      | 45        |
| 4.2      | Prävalenz und Lokalisation HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome | 46        |
| 4.3      | Nikotinabusus   | 47        |
| 4.4      | HPV-Subtypisierung  | 47        |
| 4.5      | Geschlechts und Altersverteilung                                    | 47        |
| 4.6      | TNM-Klassifikation  | 48        |
| 4.7      | Lymphknotenstatus und Fernmetastasen                                | 49        |
| 4.8      | Grading   | 49        |
| 4.9      | Histomorphologisches Wachstum                                       | 50        |
| <b>5</b> | <b><i>Zusammenfassung</i></b>                                       | <b>52</b> |
|          | <b><i>Literaturverzeichnis</i></b>                                  | <b>53</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Bp</b>         | Basenpaare   |
| <b>CT</b>         | Computertomographie                                      |
| <b>CUP</b>        | Cancer of Unknown Primary                                |
| <b>DNA</b>        | Desoxyribonukleinsäure                                   |
| <b>E</b>          | Early genes  |
| <b>FDG</b>        | Fluordesoxyglucose                                       |
| <b>G</b>          | Grading  |
| <b>HE-Färbung</b> | Hämatoxylin-Eosin-Färbung                                |
| <b>HR-HPV</b>     | high-risk HPV-Typ  |
| <b>HNSCC</b>      | Head and neck squamous cell carcinoma                    |
| <b>HPV</b>        | Humanes Papillomavirus                                   |
| <b>ICON-S</b>     | International on Oropharyngeal Cancer Network of Staging |
| <b>IHC</b>        | Immunhistochemie   |
| <b>K</b>          | Verhornendes Plattenepithelkarzinom                      |
| <b>L</b>          | Late genes   |
| <b>LR-HPV</b>     | low-risk HPV-Typ   |
| <b>M-Stadium</b>  | Metastasen – Stadium                                     |
| <b>MRT</b>        | Magnetresonanztomographie                                |
| <b>N-Stadium</b>  | Lymphknoten – Stadium                                    |
| <b>NAT</b>        | Nukleinsäureamplifikationstechnik                        |
| <b>NK</b>         | Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom                |
| <b>OPG</b>        | Orthopantomographie                                      |
| <b>OPSCC</b>      | Oropharyngeal Squamous cell carcinoma                    |
| <b>PCR</b>        | Polymerase-Kettenreaktion                                |
| <b>PET-CT</b>     | Positronen-Emissions-Tomographie                         |
| <b>SCC</b>        | Squamous cell carcinoma                                  |
| <b>T-Stadium</b>  | Tumor – Stadium  |
| <b>TNM</b>        | Tumor, Nodes, Metastasen                                 |
| <b>UICC</b>       | Union Internationale Contre le Cancer                    |
| <b>WHO</b>        | World Health Organisation                                |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Inzidenzen verschiedener HPV-assoziiertes Karzinome inkl. Oropharynxkarzinome in Deutschland .....  | 1  |
| Abbildung 2: High-risk vs. low-risk (Meites et al. 2021).....  | 4  |
| Abbildung 3: Zunahme HPV-Typen seit 1980 (Karolinska Institut, Stockholm, Schweden) .....  | 5  |
| Abbildung 4: Aufbau + Funktion HPV-Genom (Margaret A. Stanley 2012).....   | 6  |
| Abbildung 5: HPV-induzierte Karzinogenese (Lavinia Ghiana und Susanna Chiocca 2022).....   | 7  |
| Abbildung 6: Anatomie Pharynx (Johnson et al. 2020) .....  | 8  |
| Abbildung 7: T1/T2 PEC der Zunge (Jerjes et al. 2010) .....  | 12 |
| Abbildung 8: PEC der Zunge. Unterschied CT (a) und CE-CT (d-f) zu FDG-PET (b) und FDG-PET/CT (c) Infiltration der Zunge in FDG-PET und FDG-PET-CT gut zu erkennen. (Kajitani et al. 2013).....   | 13 |
| Abbildung 9: Beispiel p16 Färbung: Zungengrund rechts. p16 Positivität als indirekter Hinweis auf ein HPV assoziiertes Plattenepithelkarzinom (molekularpathologisch HPV-Typ 16 aus der Gruppe der high-risk HPV Typen gesichert) A: x12,5; B: x40... 25 | 25 |
| Abbildung 10: HE-Präparat 5,5 cm großes HPV assoziiertes Plattenepithelkarzinom des Zungengrunds rechts. A: x12,5; B: x40 .....  | 25 |
| Abbildung 11: HPV-16 positives Ergebnis einer HPV-DNA-PCR. Auszug aus unserem Patientenkollektiv .....   | 26 |
| Abbildung: 13 Altersverteilung nach HPV-Status.....  | 30 |
| Abbildung 14: Verteilung nach Lokalisation der HNSCC .....   | 31 |
| Abbildung 15: Anteil HPV-positiver Tumore in der oropharyngealen Kohorte .....   | 32 |
| Abbildung 16: Vorkommen der HPV-Subtypen.....  | 33 |
| Abbildung 17: Geschlechtsverteilung nach HPV-Status .....  | 34 |
| Abbildung 18: Altersverteilung HPV (+) und HPV (-).....  | 35 |
| Abbildung 19: Nikotinabusus nach HPV-Status .....  | 36 |
| Abbildung 20: T-Status nach HPV-Status.....  | 38 |
| Abbildung 21: Vergleich N-Status zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten .....  | 39 |
| Abbildung 22: M-Status nach HPV-Status.....  | 40 |
| Abbildung 23: Vergleich Grading zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten .....   | 41 |
| Abbildung 24: Unterschied Keratinisierung zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen unseres Kollektiv .....  | 42 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Unterschiede zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen (Taberna u. a. 2017) .....  | 2  |
| Tabelle 2: TNM-Klassifikation der UICC 2010 für Karzinome des Oropharynx .....  | 16 |
| Tabelle 3: TNM-Klassifikation der UICC 2017 für p16- positive und p16-negative oropharyngeale Karzinome .....         | 17 |
| Tabelle 4: Stadiengruppierung oropharyngealer Karzinome der UICC 2010 und 2017 für p16 negative Karzinome .....       | 18 |
| Tabelle 5: Stadiengruppierung oropharyngealer Karzinome der UICC 2017 für p16 positive Karzinome des Oropharynx ..... | 18 |
| Tabelle 6: Übersicht Ergebnisse TNM-Klassifikation HPV (+) vs. HPV (-).....   | 37 |
| Tabelle 7: Diskrepanz HPV-DNA-PCR vs. p16-IHC .....   | 43 |

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome

Zu den Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC) gehören Tumore der Mundhöhle, des Oropharynx, des Hypopharynx und des Epipharynx.

Tumore des Kopf-Hals-Bereiches bilden einen Anteil von 3,9% an allen Tumorerkrankungen weltweit. Etwa die Hälfte der Erkrankten verstirbt im Verlauf der Erkrankung. Damit stellen sie die 7. häufigste Krebstodesursache weltweit dar (Ferlay u. a. 2010).

Das Plattenepithelkarzinom ist der häufigste maligne Tumor im Kopf-Hals Bereich und das fünfthäufigste Karzinom weltweit (Klöppel et al. 2008). Der Anteil der Plattenepithelkarzinome unter den verschiedenen epithelialen, mesenchymalen, lymphatischen, sowie hämatologischen Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich beträgt mehr als 90% (Chi, Day, und Neville 2015).

Im Vordergrund dieser Arbeit stehen die oropharyngealen Plattenepithelkarzinome. Der Anteil dieser liegt bei etwa 10% der Malignome im Kopf-Hals-Bereich in Deutschland (Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2015). Laut Robert-Koch-Institut lag die Anzahl an Neuerkrankungen 2016 in Deutschland bei den Männern bei 9450 und bei den Frauen bei 3680.

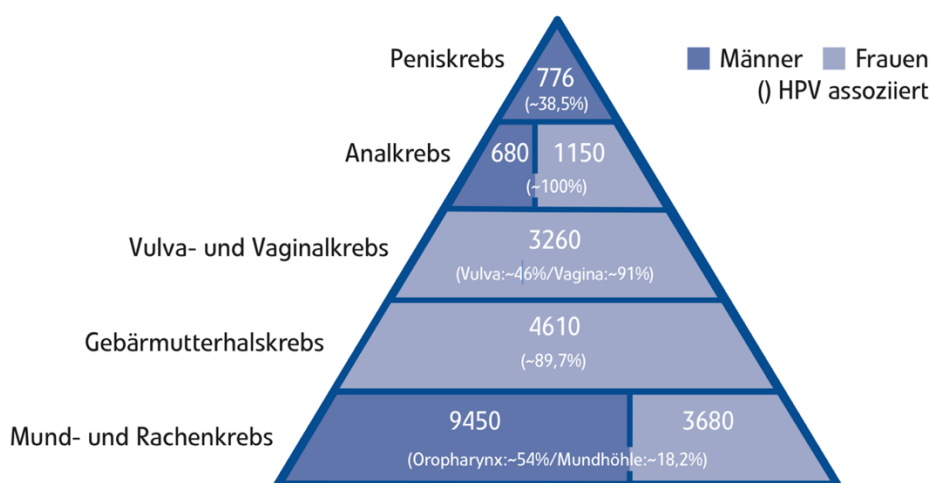


Abbildung 1: Inzidenzen verschiedener HPV-assoziiierter Karzinome inkl. Oropharynxkarzinome in Deutschland

Weltweit erkranken jährlich insgesamt etwa 500.000 Menschen an einem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom. Dabei liegt der Anteil der erkrankten Männer bei etwa 375.000 und



der der Frauen, bei etwa 154.450. Der Anteil an allen Krebserkrankungen liegt somit bei den Männern bei 5% und bei den Frauen bei 2,3% (Ferlay u. a. 2015).

Seit einigen Jahren unterscheidet man die konventionellen noxenassoziierten Plattenepithelkarzinome von den HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen.

In einer Meta-Analyse, bei der 12.163 Patienten aus 44 Ländern analysiert wurden, betrug die Anzahl der HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome im Oropharynx 46%, während die Prävalenz in der Mundhöhle bei 24% und im Larynx bei nur 22% liegt (Ndiaye u. a. 2014). Besonders in den Regionen Europa, USA, UK und Teilen Asiens steigt die Inzidenz der HPV-OPSCC in den letzten Jahren rasant an (Lechner u. a. 2022). In Deutschland liegt der Anteil HPV-assoziiierter OPSCC bei 30-60%, Tendenz steigend (Mollenhauer u. a. 2014; Riders u. a. 2022).

Die Inzidenz der HPV assoziierten Tumore des Oropharynx steigt seit Jahren signifikant an und wird zukünftig wohl die der HPV-bedingten Zervixkarzinome übersteigen (Chaturvedi u. a. 2011; Ducatman 2018). Die Inzidenz der nicht HPV-assoziierten OPSCC nimmt im Gegenzug seit Jahrzehnten ab. Dies ist im Wesentlichen durch die Abnahme an Rauchern in diesem Zeitraum zu erklären, aber auch durch die Zunahme von HPV-Infektionen (Ragin et al. 2007; Chaturvedi u. a. 2011; Ducatman 2018). Daher gelten die HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome mittlerweile als eigenständige Tumorentität mit klinischen, histomorphologischen und prognostisch-therapeutischen Besonderheiten.

| Klinisch-pathologische Eigenschaften | HPV-positiv                                | HPV-negativ                     |
|--------------------------------------|--|---------------------------------|
| Risikofaktoren                       | Anzahl Oralsexpartner                      | Alkohol, Tabak                  |
| Alter                                | Jünger                                     | Älter                           |
| Lokalisation                         | Oropharynx (Zungengrund, Tonsille)         | Überall                         |
| TNM-Stadium                          | Kleineres T, größeres N, Metastasen selten | Jegliche T,N, Metastasen häufig |
| p16-Überexpression                   | Alle                                       | Selten                          |
| p53                                  | Selten (p53 degradation durch E6)          | Alle                            |
| Histomorphologische Eigenschaften    | Meistens unverhornt                        | Verhornt                        |
| Tumordifferenzierung                 | Undifferenziert                            | Unterschiedlich                 |
| Überleben                            | Besser                                     | Schlechter                      |

Tabelle 1: Unterschiede zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen (Taberna u. a. 2017)

Mit dieser rasanten Entwicklung gilt das HPV-bedingte oropharyngeale Plattenepithelkarzinom, als Epidemie unserer Zeit.

Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten oropharyngealer Tumore in Deutschland wurde bei den Frauen mit 66 Jahren und bei den Männern mit 63 Jahren errechnet (Robert-Koch-Institut 2020). Aktuell geht man davon aus, dass Patienten mit einem HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinom gegenüber nicht HPV-assoziierten OPSCC in jüngeren Jahren erkranken (Gazzaz u. a. 2019; Lechner u. a. 2022). Dies ist vermutlich damit zu erklären, da es bereits mit einer kurzen Latenzzeit von einigen Jahren nach der initialen HPV-Infektion bis zur Karzinomrealisation kommen kann (Regauer 2012).

Die Weltgesundheitsorganisation definiert das HPV-assoziierte oropharyngeale Plattenepithelkarzinom als eine invasive, epitheliale Neoplasie mit wechselnder plattenepithelartiger Differenzierung, einer ausgeprägten Tendenz zu früher und lymphogener Metastasierung, sowie häufigerem Auftreten bei Alkohol- und Tabakkonsumenten in der 5. und 6. Lebensdekade.

## 1.2 Ätiologie

### 1.1.1 Risikofaktoren

Ein Zusammenhang zwischen einer HPV-Virusinfektion und HNSCC Realisation wurde erstmals bereits in den 1980er Jahren beschrieben (Syrjänen u. a. 1983).

Die klassischen und seit langer Zeit bekannten Risikofaktoren für die Entstehung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen sind Nikotin- und Alkoholabusus. Diese exogenen Karzinogene haben einen synergistischen Effekt bei der Induktion der Karzinogenese (S. Wagner u. a. 2018).

Die Anzahl von Rauchern nimmt seit den 1980er Jahren in Nordamerika und Europa ab. Durch dieses veränderte Konsumverhalten nahm ebenfalls die Anzahl von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen ab, wobei der Anteil HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome im gleichen Zeitraum stetig zunimmt (Simard et al. 2014).

Um diesen Wandel zu verstehen, muss man die „neuen“ Risikofaktoren in Betracht ziehen. Eine zentrale Rolle spielt dabei das onkogene humane Papillomavirus. Das mittlerweile als eine der Hauptursachen für die Entstehung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen gilt (Götz. u. a. 2018). Für die Übertragung von HPV ist in erster Linie jegliche Form von sexueller Aktivität verantwortlich, insbesondere riskante Sexualpraktiken wie Oralverkehr (Gillison u. a. 2008a). Sie sind als häufigster Übertragungsweg von HPV-Viren bekannt.

HPV-Infektionen gehören dabei zu den am häufigsten sexuell übertragenen Infektionen weltweit.

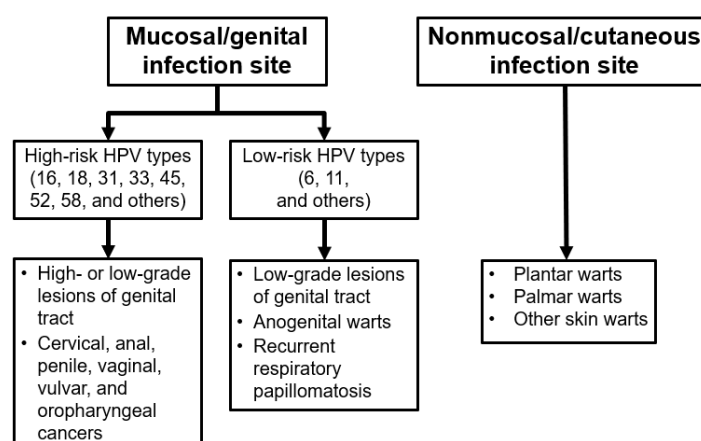


Abbildung 2: High-risk vs. low-risk (Meites et al. 2021)

Dabei kann sich jeder Mensch zeitgleich mit mehreren HPV-Typen infizieren. Infektionen mit HPV-Typen des Hochrisiko-Typs (v.a. HPV 16 und 18) können aufgrund ihrer onkogenen

Eigenschaften zu malignen Tumoren führen. Niedrigrisiko-HPV-Typen (v.a. HPV 6 und 11) sind eher für die Entstehung von Genitalwarzen verantwortlich.

HPV-Viren des Hochrisiko-Typs haben spezielle karzinogene Eigenschaften, die für die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen verantwortlich sind (Meites et al. 2021). Typisch für die HPV-bedingte Karzinogenese ist die durch virale Proteine vermittelte Deregulierung der Zellzykluskontrolle und die Unterbrechung der p53 abhängigen Apoptoseaktivierung. Beide werden durch die Aktivität der HPV-Onkoproteine E6 und E7 beeinflusst und führen zur Mutation der betroffenen Zellen (Steffen Wagner u. a. 2017).

Inwieweit die klassischen Risikofaktoren auch weiterhin als Co-Faktor bei HPV- assoziierten OPSCC eine Rolle spielen, ist noch nicht abschließend geklärt. Allerdings wird es als sehr wahrscheinlich angesehen, dass Rauchen weiterhin ein entscheidender Risikofaktor auch bei der Entstehung von HPV-assoziierten OPSCC ist (Tribius und Hoffmann 2013; Anantharaman u. a. 2016; Riders u. a. 2022).

### 1.1.2 HPV-Viren und deren Karzinogenese

Die Anzahl der HPV-Typen nimmt über die letzten 10 Jahre stetig zu. Laut Zahlen des International Human Papillomavirus Reference Center (Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden) sind heute bereits über 200 HPV-Typen bekannt.

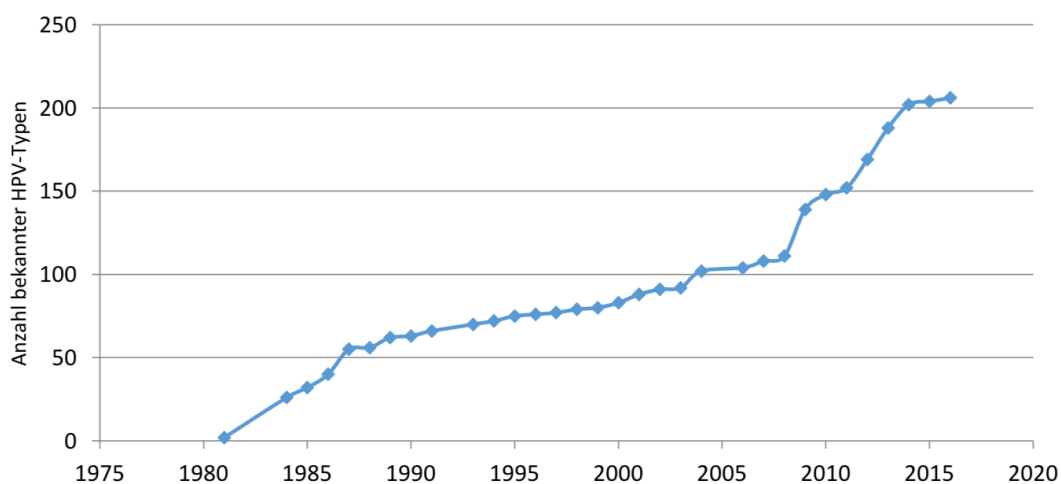


Abbildung 3: Zunahme HPV-Typen seit 1980 (Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden)

Die humanen Papillomaviren sind kleine, bekapselte, mit einer ringförmigen doppelsträngigen DNA ausgestattete Viren. Man unterscheidet zwischen mukosalen und kutanen HPV-Typen. Bei den schleimhautbezogenen HPV-Viren unterscheidet man wiederum high-risk und low-risk Typen. Zu den high-risk Typen gehören 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,

66, 68 und 70 (Marklund und Hammarstedt 2010). Eine solche Unterscheidung ist für die kutanen HPV-Viren aktuell nicht nachgewiesen worden (Bzhalava, D., Eklund, C. und Dillner, J., 2015). Die Hoch-Risiko Typen sind von größter Relevanz, da diese aufgrund bestimmter Onkogene mit Tumorsuppressorgenen interagieren und damit an der Entstehung von malignen Tumoren beteiligt sind (Assmann und Sotlar 2011).

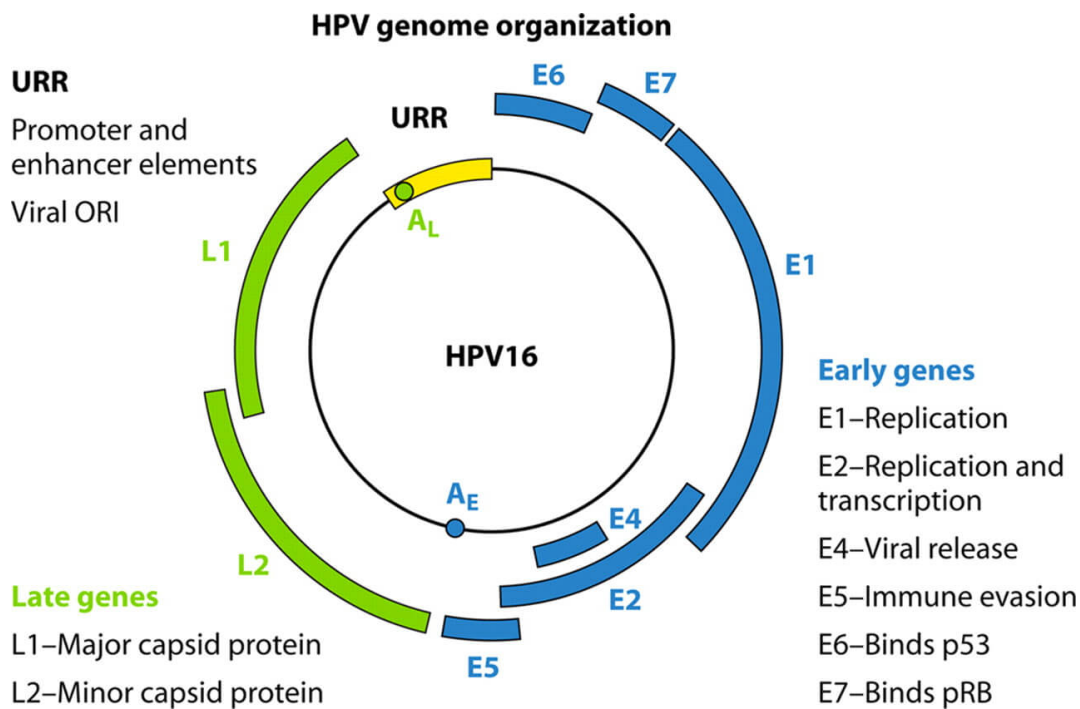


Abbildung 4: Aufbau + Funktion HPV-Genom (Margaret A. Stanley 2012)

Das HPV-Genom besteht aus etwa 8000 Basenpaaren. Die HPV Gene werden dabei in frühe Gene (engl. early genes (E)) und späte Gene (engl. late genes (L)) unterteilt. Zu den frühen Genen gehören E1, E2, E3, E4, E5, E6 und E7 Proteine. Bei den späten Genen werden die größeren L1 Proteine, von den kleineren L2 Proteinen der viralen Kapsel unterschieden (Rautava und Syrjänen 2012). Diese Bestandteile der HPV-Viridae sind entscheidend für die HPV induzierte Karzinogenese. E6 und E7 Proteine sind dazu in der Lage, die Ubiquitin Ligase (E6AP) der Wirtszelle in das Ubiquitin des p53 Gens zu übertragen. Dies führt zu einer Beschädigung und Funktionsverlust von p53. Das hat zur Folge, dass die betroffene Zelle in eine bösartige Zelle umgewandelt wird. Darüber hinaus sind E6-E6AP-p53 Komplexe dazu in der Lage, Einfluss auf den Zellzyklus, durch eine Blockade des p21 Proteins Einfluss auf den Zellzyklus zu nehmen. Auch die Bindung von E6 an das c-Myc Protein führt zu einer up-regulation der Telomerase Reverse Transkriptase (hTERT) ein Enzym, welches den Abbau von Telomeren verhindert. Das HPV E7 Protein bewirkt eine erhöhte Aktivität des Zellzyklus, indem es an das retinoblastoma Protein (pRb) bindet und so die Bildung eines Komplexes mit

dem Transkriptionsfaktor (E2F) verhindert. Die vermehrte Verfügbarkeit von E2F führt zu einer Induktion des Zellzyklus. E7 hemmt außerdem die Funktion des zyklinunabhängigen Kinaseinhibitors p21.

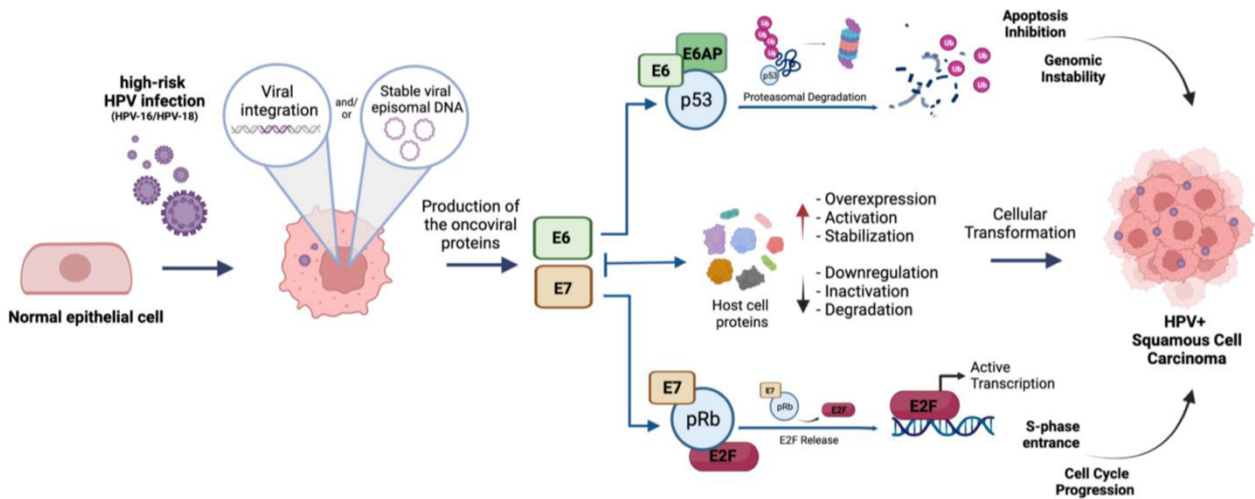


Abbildung 5: HPV-induzierte Karzinogenese (Lavinia Ghiana und Susanna Chiocca 2022)

Der Verlust des pRb-E2F Komplexes führt zu einer Überexpression von p16. In nicht HPV-infizierten Zellen ist p16 nur in kleinen Mengen vorhanden. In Tumorzellen ist die Expression von p16 allerdings stark ausgeprägt, da es wie zuvor beschrieben, durch das E7 Onkogen zu einer Überexpression von p16 kommt. Durch diese Überexpression des p16 Proteins wird dieses heute als wichtigster Surrogatmarker in der histopathologischen Diagnostik angesehen. (Marklund und Hammarstedt 2010; Rautava und Syrjänen 2012; Sritippho, Chotjumlong, und Iamaroon 2015).

## 1.2 Anatomie des Pharynx

Der Pharynx liegt vor der Wirbelsäule und zieht sich von der Schädelbasis zum Unterrand des Ringknorpels. Dort geht er in die Speiseröhre über. Es handelt sich dabei um einen von Schleimhaut ausgekleideten Muskelschlauch, der durch die Choanen mit der Nasenhöhle, durch den Isthmus faucium mit der Mundhöhle und durch den Aditus laryngis mit dem Kehlkopf verbunden ist. Entsprechend dieser drei Zugänge unterteilt sich der Pharynx, in den Naso-, Oro- und Hypopharynx.

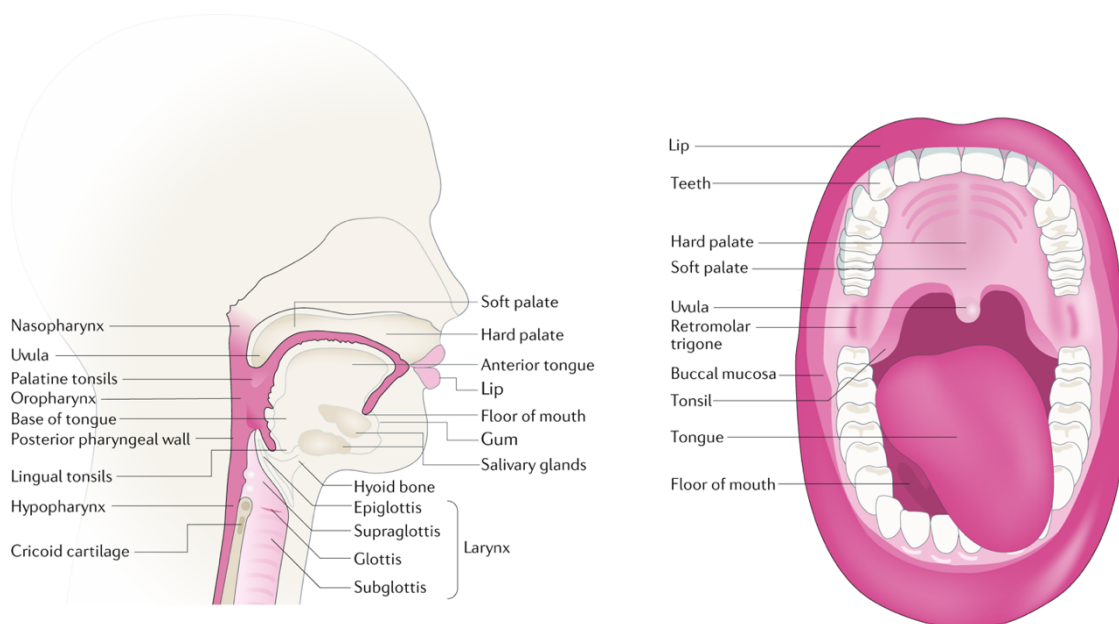


Abbildung 6: Anatomie Pharynx (Johnson et al. 2020)

Die Schleimhaut des Pharynx ist im Wesentlichen, von respiratorischem Flimmerepithel und mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidet.

Der Oropharynx ist der Teil des Pharynx, der zwischen der Epiglottis und dem Palatum molle (weicher Gaumen) liegt. Zu den Strukturen des Oropharynx gehören die Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae), der Zungengrund (Radix linguae) und der weiche Gaumen (Palatum molle). Diese sind besonders reich an lymphatischem Gewebe, welches unseren Organismus vor Infektion schützen soll (A. Waldeyer 1975). Die in den Krypten eintretenden pathogenen Keime können in den Lymphfollikeln erkannt werden. Durch Antigen-Antikörper-Kontakt bilden sich sogenannte Sekundärfollikel, in deren Reaktionszentrum die pathogenen Keime, durch T-Lymphozyten bekämpft werden. Des Weiteren befinden sich in den Lymphfollikeln undifferenzierte B-Lymphozyten, die durch Kontakt zu den Gedächtniszellen und den T-Zellen spezifische Antikörper bilden, die gegen die eintretenden Pathogene wirksam sind (Zilles et al. 2010; Tortora et al. 2006).

## 1.2 Zielsetzung und aktueller Stand der Forschung

Laut aktuellem Stand der Forschung, besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen und HPV-Infektionen.

HPV-infizierte Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Von großer Bedeutung ist, dass im Rahmen bestehender Standardtherapien, Patienten mit HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen ein besseres Gesamtüberleben zeigen, was durch Unterschiede in der Tumorbilogie zu einem nicht HPV- assoziierten OPSCC erklärt wird (Nelson u. a. 2017).

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren beläuft sich auf über 80 %, wohingegen es bei Patienten mit HPV-negativen Tumoren bei 40–50 % liegt (Claus Wittekindt, Klußmann, und Wagner 2018). Die höheren Überlebensraten von Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC stehen im Gegensatz zu der häufig weit vorangeschrittenen lymphogenen Metastasierung, die für diese Tumorentität typisch ist.

Die Unterschiede hinsichtlich der Tumorbilogie führen zu einem unterschiedlichen Ansprechverhalten im Rahmen der Bestrahlungs- und Chemotherapie (Nguyen u. a. 2010; Boscolo-Rizzo u. a. 2013; Lassen 2010). HPV-assoziierte Tumore scheinen radiosensitiver zu sein, was zu einem Umdenken im Hinblick auf eine zukünftig deeskalierende Strahlentherapie geführt hat (Rieckmann u. a. 2013; Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015; Kolk 2018).

Daher ist die korrekte histopathologische Diagnose des Tumors in Bezug auf die anschließende Therapie der Patienten von großer Bedeutung.

Die histopathologische Diagnostik erfolgt derzeit durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden (Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015).

Der immunhistochemische p16 Nachweis ist die aktuell am häufigsten verwendete Untersuchungsmethode und gilt als Surrogatemarkers für HPV-assoziierte Tumore (Prigge u. a. 2017). Allerdings wird laut aktuellem Stand der Forschung zusätzlich ein direkter HPV-DNA Nachweis als sinnvoll erachtet. Die alleinige p16 Untersuchung liefert nur den Hinweis auf eine bestehende HPV-Infektion (Wilson u. a. 2014). Zumal es auch zu einer p16 Überexpression bei nicht-viral vermittelten Mechanismen kommen kann. Diese falsch positiven Ergebnisse können sich negativ auf die Therapieentscheidungen der Patienten auswirken (Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015). Aufgrund des unterschiedlichen Therapieverhaltens HPV-positiver und HPV-negativer Plattenepithelkarzinome ist die korrekte histopathologische Untersuchungsmethodik im Rahmen der Therapie oropharyngealer Plattenepithelkarzinome von großer Relevanz.



Daher ist es Ziel dieser Studie, die Prävalenz von HPV in oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen zu untersuchen und die HPV Positivität und p16-Expression im Zusammenhang mit den klinischen und histopathologischen Merkmalen von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen zu analysieren.

Laut einer aktuellen Leitlinie des „College of American Pathologists“ besteht derzeit kein Konsens darüber, ob oropharyngeale Plattenepithelkarzinome auf HPV und p16 getestet werden sollten oder welche Untersuchungsmethoden zu wählen sind.

Dabei gehen wir insbesondere der Frage nach, ob eine Korrelation zwischen immunhistochemischer p16-Expression und der molekularpathologischen HPV-Subtypisierung (PCR), im Rahmen der Untersuchung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen, als signifikant erachtet werden kann und die p16-Positivität, wie bisher angenommen, als zuverlässiger Surrogatemarkers dienen kann.

Darüber hinaus scheinen überwiegend spezielle HPV-Subtypen an der Entstehung von HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen beteiligt zu sein. Laut aktueller Literatur ist der vorherrschende HPV-Typ in oropharyngealen HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen der HPV-Typ 16 (Ducatman 2018; Gazzaz u. a. 2019).

Männer erkranken wohl häufiger als Frauen an einem HPV-OPSCC (Gillison u. a. 2008b; Marur u. a. 2010; Meng u. a. 2018). Allerdings sind hinsichtlich der Inzidenz bei der Betrachtung der Geschlechterverteilung gerade in einigen europäischen Ländern, im Vergleich zu Nordamerika andere Zahlen zu beobachten, die darauf hinweisen, dass Frauen eine höhere Inzidenz bezüglich HPV-assoziierten OPSCC zeigen (Claus Wittekindt u. a. 2019). Des Weiteren zeigen sich Unterschiede bezüglich des Altersgipfels der Erkrankten. Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren scheinen jünger zu sein als HPV-negative Patienten und ebenfalls weniger Tabak und Alkohol zu konsumieren (Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015).

Bezüglich der histomorphologischen Eigenschaften von HPV-OPSCC, ist man sich in der aktuellen Literatur einig, dass HPV-OPSCC sich überwiegend als nicht keratinisierende Tumore manifestieren (Chernock u. a. 2009; Jalaly u. a. 2015).

### 1.2.1 Arbeitshypothesen

H1) Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches kommen im Oropharynx signifikant häufiger vor als im Epi- und Hypopharynx.

H2) Der Anteil HPV-assoziiierter Tumore ist signifikant höher als der Anteil nicht-HPV-assoziiierter Tumore.

H3) Der HPV-Subtyp 16 ist aktuell der signifikant am häufigsten auftretende Subtyp unter den oropharyngealen Tumoren.

Unterschiede nach HPV-Status hinsichtlich demographischer Charakteristika:

H4a) Der Anteil der Männer ist in beiden Gruppen, bei den HPV-positiven und den negativen Patienten, signifikant größer als der Frauenanteil.

H4b) Die HPV-positiven Patienten sind signifikant jünger als die HPV-negativen.

H4c) Der Anteil der Raucher ist bei den HPV-positiven Patienten signifikant niedriger als bei den HPV-negativen

Unterschiede nach HPV-Status hinsichtlich histopathologischer Charakteristika:

H5a) HPV-positive haben einen signifikant geringeren T-Status als HPV-negative Patienten.

H5b) HPV-positive Patienten haben einen signifikant höheren N-Status als HPV-negative.

H5c) HPV-positive Patienten haben signifikant seltener Fernmetastasen als HPV-negative.

H5d) HPV-positiven Tumore weisen einen signifikant schlechteren Differenzierungsgrad auf als HPV-negativen Tumore.

H5e) HPV-positiven Tumore sind signifikant weniger keratinisiert als HPV-negativen Tumore.

H6) Es gibt eine signifikante positive Korrelation zwischen immunhistochemischer p16-Expression und der molekularpathologischen HPV-Subtypisierung (HPV-DNA-PCR).

### 1.3 Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik von oropharyngealen Tumoren, werden nach der Erhebung der Anamnese, in der tumorspezifische Symptome, sowie Alkohol- und Nikotinabusus abgefragt werden, der Zahnstatus und die Schleimhautbefunde ermittelt. Dabei gilt zunächst die Regel, dass alle unklaren Schleimhautveränderungen, die länger als zwei Wochen bestehen, einer weiteren Abklärung bedürfen. Dabei sollte insbesondere auf folgende Befunde geachtet werden:



Abbildung 7: T1/T2 PEC der Zunge (Jerjes et al. 2010)

- Untypische weiße oder rote Flecken im Bereich der Mundschleimhaut
- Schleimhautdefekte oder Ulzerationen
- Schwellungen im Bereich der Mundhöhle oder des Halses
- Unklare Zahnlockerung, unabhängig von einer Parodontitis
- Persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl
- Schmerzen
- Unklare Blutungen
- Mundgeruch
- Veränderung der Okklusion
- Schluckstörungen oder Schmerzen beim Schlucken
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Eingeschränkte Zungenbeweglichkeit
- Taubheitsgefühl an Zunge, Lippe oder Zähnen

Darüber hinaus erfolgt das sogenannte Staging, das mehrere unterschiedliche Untersuchungsmethoden beinhaltet, die im Folgenden beschrieben werden. Mit Hilfe der Untersuchungsergebnisse, die im Rahmen des Stagings ermittelt werden, erfolgt die Einteilung der Patienten in das jeweilige TNM-Stadium.

Das T-Stadium beschreibt die Größe des Tumors und dessen Ausdehnung im Hinblick auf Nachbarstrukturen. Das N-Stadium gibt das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung an und das M-Stadium das Vorhandensein von eventuellen Fernmetastasen (Wittekind 2013).

Des Weiteren sollte im Rahmen der Primärdiagnostik des Oropharynxkarzinoms eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche Untersuchung erfolgen. Dazu zählt insbesondere eine panendoskopische Untersuchung mit Probeentnahme. Diese dient primär zum Ausschluss synchroner Zweittumore. Mit einer Inzidenz von 4-33% treten synchrone Zweittumore am häufigsten bei Patienten mit einem T3/T4 Stadium und einem vorangeschrittenen Lymphknotenbefall (N4) auf (Haughey et al. 1992).

Für die Beschreibung der lokalen Ausdehnung eines Oropharynxkarzinoms, sollen bildgebende Verfahren, wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) angewendet werden (Leslie et al. 1999). Für Patienten mit vorangeschrittenen Tumorstadien (T3, T4) soll zum Ausschluss von Lungenmetastasen, ein CT-Thorax durchgeführt werden (Andrle u. a. 2009; Ghosh u. a. 2009).

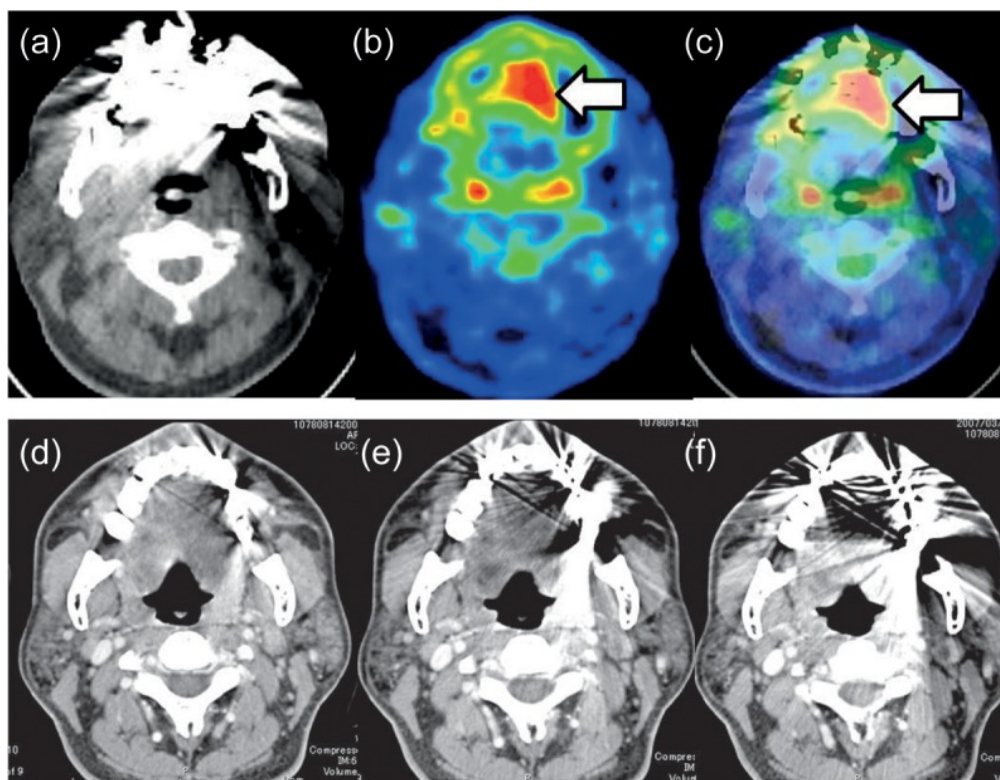


Abbildung 8: PEC der Zunge. Unterschied CT (a) und CE-CT (d-f) zu FDG-PET (b) und FDG-PET/CT (c) Infiltration der Zunge in FDG-PET und FDG-PET-CT gut zu erkennen. (Kajitani et al. 2013)

Bei Verdacht auf ein Rezidiv kann die PET-CT angewendet werden sollte in der zuvor erfolgten CT und/oder MRT die Bestätigung eines Rezidivs nicht sicher erfolgen können. Laut einer Metaanalyse zeigt die PET-CT sowohl bei der Rezidiverkennung, als auch bei der Erkennung

von unbekannten Primärtumoren (CUP) und Fernmetastasen zuverlässigere Untersuchungsergebnisse als eine Kombination aus MRT und CT (Kyzas u. a. 2008; Lonneux u. a. 2000; Regelink u. a. 2002).

Weitere Untersuchungsmethoden, die im Rahmen des Stagings Anwendung finden sind die Skelettszintigraphie, die Abdomen-Sonografie und die Orthopantomographie, die im Rahmen der zahnärztlichen Basisdiagnostik durchgeführt wird und zu Beginn der Therapie vorliegen sollte (Wolff, Follmann, und Nast 2012).

Das im Rahmen der chirurgischen Resektion gewonnene Tumorgewebe wird histopathologisch aufbereitet und durch einen Pathologen untersucht.

Basierend auf diesen diagnostischen Erkenntnissen und der Bestimmung des individuellen TNM-Stadiums der Patienten, erfolgt die Koordination der Therapie durch ein interdisziplinäres Tumorboard. Zu den beteiligten Fachdisziplinen des Tumorboards gehören bei oropharyngealen Tumoren die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie.

## 1.4 TNM-Klassifikation

Im Hinblick auf die TNM-Klassifikation von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen gab es 2017 eine wichtige Änderung, die zu einer klaren Unterscheidung zwischen oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen mit und ohne HPV-Assoziation führen soll. Die Grundlage für diese Änderung lag im Wesentlichen darin, dass es in den letzten Jahren zu einem raschen Anstieg von HPV-OPSCC gekommen ist. Vor allem die Unterschiede hinsichtlich histomorphologischer Eigenschaften, Tumorbilogie, klinischer Besonderheiten und den daraus zukünftig resultierenden Therapieentscheidungen machten eine Anpassung der vorherigen TNM-Klassifikation notwendig.

Diese speziellen diagnostischen und therapeutischen Unterschiede zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen haben sich in den letzten Jahren, durch die Veröffentlichungen vieler verschiedener Studien, zunehmend bestätigt. Auf Grundlage dieser Vielzahl von Studien erfolgte 2017 die Veröffentlichung einer Studie, die die deutlich bessere Prognose von Patienten mit einem HPV-OPSCC eindrücklich untersuchte. In dieser Studie des International on Oropharyngeal Cancer Network of Staging (ICON-S) zeigte sich, dass Patienten mit HPV-positiven Karzinomen, die primär mittels Radiochemotherapie behandelt worden sind, einen deutlichen Unterschied in Bezug auf den klinischen Verlauf aufwiesen (O'Sullivan u. a. 2016).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse, wurde eine vollständig überarbeitete TNM-Klassifikation für HPV-assoziierte oropharyngeale Plattenepithelkarzinome erarbeitet und 2017 veröffentlicht. Diese Änderungen führten allgemein zu einer niedrigeren, prognostisch günstigeren Stadieneinteilung vieler Oropharynxkarzinome.

Allerdings, werden einige der Änderungen in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert (Würdemann u. a. 2017; Mizumachi u. a. 2017; Zhan KY et al. 2017). Einige Autoren fordern bereits Änderungen der aktuellen TNM-Klassifikation, da einige tumor- und patientenspezifische Eigenschaften nicht berücksichtigt werden. Vor allem die Tatsache, dass die aktuelle TNM-Klassifikation keinen direkten HPV-DNA Nachweis beinhaltet. Da laut einer Vielzahl von anderen Autoren ein alleiniger p16-Nachweis das Risiko beinhaltet, dass einzelne Patienten fehlerhaft klassifiziert werden und auf dieser Grundlage falsche Therapieentscheidung für diese Patienten getroffen werden, was sich vor allem im Hinblick auf zukünftig deeskalierende Therapien bei HPV-positiven Patienten sich negativ auf deren klinischen Verlauf auswirken kann (Taberna u. a. 2017; Prigge u. a. 2017; Becker u. a. 2021). In diesem Zusammenhang bleiben Ergebnisse von aussagekräftigen klinischen Studien abzuwarten.

In den folgenden Tabellen sind die unterschiedlichen TNM-Klassifikationen für oropharyngeale Plattenepithelkarzinome der UICC 2010 (Tabelle 2) und UICC 2017 (Tabelle 3) dargestellt (Wittekind 2013; Christian Wittekindt 2017).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der UICC 2010 für Karzinome des Oropharynx

| <b>T</b>      | <b>Primärtumor</b>   |
|---------------|--|
| Tx            | Primärtumor nicht beurteilbar  |
| T0            | Kein Anhalt auf Primärtumor  |
| Tis           | Carcinoma in situ  |
| T1            | Tumor ≤ 2 cm   |
| T2            | Tumor > 2cm – 4 cm   |
| T3            | Tumor > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis  |
| T4a           | Infiltration Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Proc. pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer           |
| T4b           | Infiltration M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Proc. pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna |
| <b>N</b>      | <b>Regionäre Lymphknoten</b>   |
| <del>Nx</del> | Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar  |
| N0            | Keine regionären Lymphknotenmetastasen   |
| N1            | Befall eines ipsilateralen Lymphknotens solitär ≤ 3 cm   |
| N2a           | Befall eines ipsilateralen Lymphknotens solitär > 3 cm – 6 cm  |
| N2b           | Befall eines ipsilateralen Lymphknotens multipel ≤ 6 cm  |
| N2c           | Befall bilateraler oder kontralateraler Lymphknoten ≤ 6 cm   |
| N3            | Metastase(n) > 6 cm  |
| <b>M</b>      | <b>Fernmetastasen</b>  |
| Mx            | Keine Fernmetastase feststellbar   |
| M0            | Keine Fernmetastasen   |
| M1            | Fernmetastase(n) vorhanden   |

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der UICC 2017 für p16- positive und p16-negative oropharyngeale Karzinome

| p16 positiv |  | P16 negativ |  |
|-------------|--|-------------|--|
| T           | Primärtumor  | T           | Primärtumor  |
| c/p T1      | Tumor ≤ 2 cm   | c/p T1      | Tumor ≤ 2 cm   |
| c/p T2      | Tumor > 2 cm ≤ 4 cm  | c/p T2      | Tumor > 2 cm ≤ 4 cm  |
| c/p T3      | Tumor > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis  | c/p T3      | Tumor > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis  |
| c/p T4      | Infiltration von Larynx äußere Zungenmuskulatur, Lamina med./lat. des Proc. pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer, M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, A. carotis interna, Nasopharynx | c/p T4a     | Infiltration von Larynx, äußere Zungenmuskulatur, harter Gaumen, Unterkiefer, Lamina med. Proc. pterygoideus |
|             |  | c/p T4b     | Infiltration M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, A. carotis interna                                     |
| <b>cN</b>   | <b>Regionäre Lymphknotenmetastasen klinisch</b>  | <b>cN</b>   | <b>Regionäre Lymphknotenmetastasen klinisch</b>  |
| cN0         | Keine regionären Lymphknotenmetastasen   | cN0         | Keine regionären Lymphknotenmetastasen   |
| cN1         | Befall ipsilateral solitär oder multipel ≤ 6 cm  | cN1         | Befall ipsilateral solitär ≤ 3 cm  |
| cN2         | Befall kontralateral oder bilateral ≤ 6 cm   | cN2a        | Befall ipsilateral solitär > 3 cm – 6 cm   |
|             |  | cN2b        | Befall ipsilateral multipel 6 ≤ cm   |
|             |  | cN2c        | Befall bilateral, kontralateral ≤ 6 cm   |
| cN3         | Lymphknotenmetastasen > 6 cm   | cN3a        | Lymphknotenmetastasen > 6 cm   |
|             |  | cN3b        | Extrakapsulär (ECS)  |
| <b>pN</b>   | <b>Regionäre Lymphknotenmetastasen pathologisch</b>  | <b>pN</b>   | <b>Regionäre Lymphknotenmetastasen pathologisch</b>  |
| pN0         | Keine regionären Lymphknotenmetastasen   | pN0         | Keine regionären Lymphknotenmetastasen   |
| pN1         | ≤ 4 betroffene Lymphknoten   | pN1         | Befall ipsilateral solitär ≤ 3 cm  |
| pN2         | ≥ 5 betroffene Lymphknoten   | pN2a        | Befall ipsilateral solitär ≤ 3 cm mit ECS oder ≤ 6 cm ohne ECS   |
|             |  | pN2b        | Befall ipsilateral multipel ≤ 6 cm ohne ECS  |
|             |  | pN2c        | Befall bilateral, kontralateral ≤ 6 cm ohne ECS  |
|             |  | pN3a        | Lymphknotenmetastasen > 6 cm ohne ECS  |
|             |  | pN3b        | Lymphknotenmetastasen > 3 cm mit ECS oder kontra-/ bilateral mit ECS   |



### 1.4.1 Stadiengruppierung

Anhand der TNM-Klassifikation lässt sich eine Stadieneinteilung für die Karzinome des Oropharynx vornehmen. Die Stadieneinteilung dient der Gruppierung der Patienten und ist entscheidend für die Behandlungsplanung und die Prognose der Patienten. In der folgenden Tabelle 4 sind die Stadiengruppierungen der TNM-Klassifikation nach UICC 2010 und 2017 für p16 negative Karzinome des Oropharynx dargestellt. In Tabelle 5 ist die Stadiengruppierung p16 positiver Karzinome nach UICC 2017 aufgeführt.

*Tabelle 4: Stadiengruppierung oropharyngealer Karzinome der UICC 2010 und 2017 für p16 negative Karzinome*

| <b>Stadium</b> | <b>T-Status</b>   | <b>N-Status</b> | <b>M-Status</b> |
|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| <b>0</b>       | Tis               | N0              | M0              |
| <b>I</b>       | T1                | N0              | M0              |
| <b>II</b>      | T2                | N0              | M0              |
| <b>III</b>     | T1, T2,<br>T3     | N1<br>N0, N1    | M0              |
| <b>IV</b>      |                   |                 |                 |
| <b>IVA</b>     | T1, T2, T3<br>T4a | N2<br>N0, N1    | M0              |
| <b>IVB</b>     | T4b<br>Jedes T    | Jedes N<br>N3   | M0              |
| <b>IVC</b>     | Jedes T           | Jedes N         | M1              |

*Tabelle 5: Stadiengruppierung oropharyngealer Karzinome der UICC 2017 für p16 positive Karzinome des Oropharynx*

| <b>p16 positiv</b>                     |                      |                  |          |
|--|----------------------|------------------|----------|
| <b>TNM-Klassifikation klinisch</b>     |                      |                  |          |
| <b>Stadium</b>                         | <b>T</b>             | <b>N</b>         | <b>M</b> |
| <b>0</b>                               | Tis                  | N0               | M0       |
| <b>I</b>                               | T1, T2               | N0, N1           | M0       |
| <b>II</b>                              | T1, T2<br>T3         | N2<br>N0, N1, N2 | M0<br>M0 |
| <b>III</b>                             | T1, T2, T3, T4<br>T4 | N3<br>Jedes N    | M0<br>M0 |
| <b>IV</b>                              | Jedes T              | Jedes N          | M1       |
| <b>TNM-Klassifikation pathologisch</b> |                      |                  |          |
| <b>Stadium</b>                         | <b>T</b>             | <b>N</b>         | <b>M</b> |
| <b>0</b>                               | Tis                  | N0               | M0       |
| <b>i</b>                               | T1, T2               | N0,N1            | M0       |
| <b>II</b>                              | T1, T2<br>T3         | N2<br>N0, N1     | M0<br>M0 |
| <b>III</b>                             | T3, T4               | N2               | M0       |
| <b>IV</b>                              | Jedes T              | Jedes N          | M1       |

## 1.5 Therapie

Zu den Behandlungsmethoden des oropharyngealen Plattenepithelkarzinoms gehört in der Regel zunächst die vollständige chirurgische Resektion des Tumors, unter Einhaltung eines entsprechenden Sicherheitsabstandes. Des Weiteren erfolgt in Abhängigkeit vom jeweiligen TNM-Stadium des Patienten eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie.

Patienten, bei denen ein OPSCC in einem frühen Stadium (T1,T2, N0) diagnostiziert wurde, sollen nur eine Einzelmodalitätsbehandlung erhalten, die entweder aus alleiniger chirurgischer Therapie oder alleiniger Bestrahlungstherapie besteht. Somit soll eine unnötige Toxizität der Therapie verhindert werden, die zu eventuellen Folgebelastrungen für den Patienten führen kann. Für Patienten mit vorangeschrittenen Stadien (T3,T4, N1+), sind weiterhin Kombinationstherapien aus chirurgischer Resektion und Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie angezeigt (Pfister u. a. 2014; Mirghani und Blanchard 2018) .

Mehrere Studien weisen mittlerweile auf eine deeskalierende Therapie bei HPV-positiven Patienten hin, da diese eine allgemein günstigere Prognose aufweisen (Posner u. a. 2011; Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015; Mirghani und Blanchard 2018).

Aktuell haben sich allerdings bisher zu wenige Studien mit der Frage einer deeskalierenden Therapie bei HPV-OPSCC beschäftigt. Daher gelten innerhalb der aktuellen Leitlinien weiterhin die Therapiemodalitäten, die für die Behandlung von HNSCC gelten. Diese beziehen sich im Wesentlichen weiterhin auf das TNM-Stadium der Patienten (Pfister u. a. 2014; Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015).

### 1.5.1 Chirurgische Therapie

Die Entscheidung darüber, ob eine chirurgische Intervention erfolgen soll, hängt in der Regel davon ab, ob im Rahmen der Operation tumorfreie Resektionsränder in allen Ebenen erreicht werden können und die anschließende postoperative Lebensqualität für den Patienten akzeptabel ist. Sofern der Allgemeinzustand des Patienten eine Operation zulässt, sollte bei kurativ zu behandelnden HNSCC eine vollständige Resektion und wenn möglich die gleichzeitige Rekonstruktion erfolgen. Bei fortgeschrittenen TNM-Stadien schließt sich in der Regel eine adjuvante Chemo- und/oder Radiotherapie an (Rodgers Jr. u. a. 1993; Suh u. a. 2004). Bei der Resektion des Tumors ist daher vor allem zu beachten, dass ein ausreichender Sicherheitsabstand eingehalten werden kann. Dieser beträgt mindestens 1-3 mm im gesunden Gewebe.

Von einem sicheren Resektionsrand spricht man allerdings erst nach einer tumorfreien Resektion in allen Ebenen, mit einem Sicherheitsabstand von 5 mm (Loree und Strong 1990; McMahon u. a. 2003). Zur Überprüfung des Sicherheitsabstandes wird die intraoperative Schnellschnitt histologie angewendet, die dem Chirurgen die exakte Diagnose bezüglich der Einhaltung des angestrebten Sicherheitsabstandes liefert.

Des Weiteren ist bei der Resektion des Tumors zu beachten, dass die Kontinuität des Unterkiefers bei der Tumorresektion möglichst erhalten bleibt. Dies ist allerdings nur möglich, wenn sowohl in der präoperativ erfolgten Bildgebung, als auch intraoperativ, keine Knocheninvasion festgestellt werden konnte (Muscatello u. a. 2010).

Im Hinblick auf aufwendigere Rekonstruktionen, im Rahmen einer oder mehrerer Folgeoperationen, sind vor allem die ästhetische und funktionelle Verbesserung, in Abhängigkeit vom onkologischen Zustand des Patienten, individuell zu bewerten (Suh u. a. 2004).

Bei etwa 40% der OPSCC Patienten kommt es zur lymphogenen Metastasierung der Halslymphknoten. Am häufigsten sind dabei die Level I-III betroffen und nur selten Level IV (7-17 %) und Level V (0-6 %). Daher reicht die alleinige chirurgische Entfernung des Primärtumors häufig nicht aus. In Abhängigkeit vom TNM-Stadium (cN+) erfolgt daher ebenfalls eine Ausräumung der Halslymphknoten im Rahmen der chirurgischen Therapie. Meistens erfolgt eine modifizierte, radikale Neck-dissection. Für Patienten mit unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0), soll unabhängig vom T-Status eine elektive Neck-dissection erfolgen (Shah, Candela, und Poddar 1990).

Anschließend erfolgt die histopathologische Aufarbeitung der Tumorresektate, dabei werden die exakte Tumorlokalisation, Größe des Tumors, histomorphologisches Wachstum, Invasionstiefe, Lymphgefäß-, Blutgefäß- und perineurale Invasion, R-Status, sowie die pT-Klassifikation diagnostiziert (Royal College of Pathologists 2021). Diese Untersuchungsergebnisse werden anschließend innerhalb des interdisziplinären Tumorboards analysiert und anhand dessen erfolgt die Entscheidung über die postoperative Therapie der Patienten.

## 1.5.2 Radio- und Chemotherapie

Eine Radio- und/oder Chemotherapie findet in der Regel bei positivem Lymphknotenstatus (N+), fortgeschrittenen Primärtumoren (T3,T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion und/oder Gefäßinvasion Anwendung (Bernier u. a. 2004; Cooper u. a. 2004).

Für die Chemotherapie wird in den meisten Fällen, Cisplatin und 5-Fluorouracil verwendet, diese gehören zur Gruppe der Zytostatika. Cisplatin hat eine zytotoxische Wirkung, in dem es durch seine DNA-Addukte die DNA-Replikation und -Transkription hemmt und dadurch die Apoptose der Tumorzelle induziert (Trimmer und Essigmann 1999; Galluzzi u. a. 2012). 5-Fluorouracil ist ein Chemotherapeutikum, das durch seine antimetabolische Wirkung die Zellproliferation hemmt, indem es die Thymidinbildung blockiert, welches die Zelle für die DNA-Synthese benötigt (Wigmore u. a. 2010).

Als Alternative zu den konventionellen Chemotherapeutika werden immer häufiger monoklonale Antikörper eingesetzt. Der dabei am häufigsten eingesetzte Antikörper ist der EGFR-Antikörper Cetuximab (Takaoka u. a. 2007; Vermorken u. a. 2014). Dieser macht sich den Epidermal-Growth-Factor- Rezeptor zunutze, der sich auf der Zelloberfläche von Plattenepithelkarzinomen befindet. Durch die selektive Bindung des Antikörpers Cetuximab, wird dieser Rezeptor blockiert. Dadurch entfällt die anschließende Signaltransduktion und das Eindringen der Tumorzelle in gesundes Gewebe wird gehemmt (Gebbia V et al. 2007; Frampton 2010).

Die oben beschriebenen Chemotherapeutika werden häufig auch im Rahmen von Kombinationstherapien eingesetzt. Diese verbessern das Überleben der Patienten nach 5 Jahren um 6,5%, indem sie die Strahlensensitivität der Tumorzellen erhöhen. Dabei werden u.a. die Reparaturmechanismen der bestrahlten Zellen gehemmt, was die Wirksamkeit der Radiotherapie erhöht (Pignon u. a. 2009; Bourhis u. a. 2011).

Die Gesamtdosis der Radiotherapie bei kurativen Behandlungen beträgt in der Regel 70 Grey. Diese werden über einen Zeitraum von sieben Wochen, in 35 Fraktionen von jeweils 2 Grey appliziert (Budach u. a. 2006; Baujat et al. 2010). Die postoperativen Bestrahlungen, sollten möglichst früh erfolgen und einen Zeitraum von 11 Wochen nicht überschreiten (Ang u. a. 2001).

Die dabei angewendete ionisierende Strahlung wirkt sowohl direkt, indem durch das Auftreffen der Strahlung DNA-Stränge im Zellkern zerbrechen und indirekt, indem abgespaltene freie Radikale ebenfalls DNA Schäden hervorrufen können (Wannenmacher et al. 2013). Durch diese, im Rahmen der Radiotherapie hervorgerufenen DNA-Schäden kommt es zu einem Abbruch des Zellzyklus oder der Einleitung der Apoptose. Da Tumorzellen eine höhere

Teilungsrates als gesunde Zellen haben, kommt es zu vermehrtem Absterben der bestrahlten Tumorzellen. Jedoch wird im Rahmen jeder Bestrahlung auch gesundes Gewebe geschädigt (Alt-Epping et al. 2021).

### 1.5.3 Palliative Therapie

Die Entscheidung für eine palliative Behandlung wird stets dann getroffen, wenn das Tumorstadium oder der Allgemeinzustand des Patienten eine kurative Therapie nicht zulässt. Im Rahmen der Palliativbehandlung steht primär die Lebensqualität und der geringste Leidensweg des Patienten im Vordergrund. Grundsätzlich stehen die zuvor beschriebenen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Häufig kann eine chirurgische Resektion des Tumors nicht mehr erfolgen, da der Allgemeinzustand oder das fortgeschrittene Tumorstadium eine vollständige Resektion nicht mehr zulässt.

Das Ziel der palliativen Behandlung ist es daher, dem Patienten möglichst viel Leid zu ersparen und eine möglichst gute Lebensqualität zu erhalten. In der Regel finden dafür primäre Strahlentherapien oder die alleinige Verabreichung von Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern Anwendung. Es gibt Studien die zeigen, dass im Rahmen von Palliativbehandlung durch Chemotherapie und Strahlentherapie positive Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechverhaltens der Therapie beobachtet werden. Jedoch liefern diese keinen Hinweis auf verlängerte Überlebensraten der Patienten (Gibson u. a. 2005).

## 1.6 Prognose

Die Prognose von oropharyngealen HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen stellt ein herausragendes Merkmal dieser neuen Tumorentität dar. In den letzten Jahren stellte sich zunehmend heraus, dass Patienten mit einem HPV-OPSCC ein deutlich besseres Überleben aufweisen als gegenüber Patienten mit nicht HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen, unabhängig von der ursprünglich gewählten Therapiemodalität (Boscolo-Rizzo u. a. 2013; Fakhry u. a. 2014; Koneva u. a. 2018; Meng u. a. 2018). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren beläuft sich auf über 80 %. Im Vergleich, beträgt die Überlebensrate bei den noxenassoziierten Karzinomen, nur 40-50% (Ang u. a. 2010; Claus Wittekindt, Klußmann, und Wagner 2018). Als Ursache für die bessere Prognose HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome werden unterschiedliche Punkte diskutiert.

HPV-OPSCC Tumore scheinen strahlen- und chemosensitiver zu sein. Das verbesserte Ansprechverhalten ist wahrscheinlich auf eine bessere lokal-regionale Kontrolle zurückzuführen. HPV-OPSCC weisen eine höhere genetische Stabilität auf, da sie deutlich weniger Mutationen aufweisen als Karzinome ohne HPV-Assoziation. Wahrscheinlich führt diese höhere genetische Stabilität der HPV-assoziierten Karzinome zu einem häufig noch funktionierenden Apoptosemechanismus, der bei nicht HPV-assoziierten meistens fehlt, da es dort zu einer inaktivierenden Mutation des Tumorsuppressorgens p-53 kommt (Chernock u. a. 2009; Ang u. a. 2010; Lewis u. a. 2010; Meng u. a. 2018).

Ein weiterer Punkt der sich günstig auf das Überleben auswirkt, ist das seltenere Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit einem HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinom (Xu u. a. 2013; Fakhry u. a. 2014). Darüber hinaus konsumieren Patienten mit HPV-positiven Karzinomen seltener Nikotin und Alkohol (Riders u. a. 2022).

Diese Ergebnisse passen paradoxerweise nicht zu den aktuellen Beobachtungen, wonach HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome häufig in Verbindung mit einer frühzeitigen zervikalen Metastasierung stehen, was bei anderen Tumorentitäten, wie dem noxenassoziierten Plattenepithelkarzinom, als ungünstiger Prognosefaktor gilt (Hafkamp u. a. 2008; Posner u. a. 2011; Rosenthal u. a. 2016; Ducatman 2018).

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse von 59 Patienten, bei denen im Erhebungszeitraum zwischen 2013 und 2017, ein HNSCC diagnostiziert wurde. Das primäre Einschlusskriterium war die sichere Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals-Bereich, nach panendoskopischer Probeentnahme und anschließender histologischer Diagnostik durch das Institut für Pathologie und Zytologie der HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden. Zudem konnten die Patienten durch die pathohistologischen Untersuchungen in zwei Kohorten unterteilt werden, die HPV positiven und die HPV-negativen Patienten.

Eine weitere Voraussetzung war das Vorhandensein der archivierten Paraffinblöcke, sowie die histologischen Präparate in der p16- und der HE-Färbung.

### 2.2 Datenerhebung

Mit Hilfe des Labor-Informationen-Systems (LabMan), sowie patientenspezifischen Daten aus dem Tumorboard des Instituts für Pathologie und Zytologie der HELIOS Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, konnten folgende Daten erfasst werden:

- Geschlecht
- Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose
- Tumorlokalisation
- Histopathologischen Untersuchungsergebnisse:
  - o p16 Status
  - o HPV-Status/Subtyp
  - o Grading
  - o TNM-Klassifikation
  - o Lymphknotenstatus
  - o histomorphologisches Wachstum
    - Verhornende Plattenepithelkarzinome (K)
    - Nicht verhornende Plattenepithelkarzinome (NK)

## 2.3 Untersuchungsmethodik

**P16-Expression.** Für den Nachweis einer p16-Expression wurde das Cintec Histology Kit (Roche, Basel, Switzerland) verwendet.

Das p16-Protein ist ein zyklinabhängiger Kinaseinhibitor, welcher in eukaryotischen Zellen eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Zellzyklus spielt.

In HPV- assoziierten Tumoren vom „high-risk“-Typ (HR-HPV) kommt es allerdings durch Onkoproteine, die die Zelltransformation von Epithelzellen einleiten, zu einer Überexpression von p16 durch den Verlust der Zellzyklusregulierung. Die p16-Expression ist somit ein indirekter Hinweis auf eine HPV-Infektion.

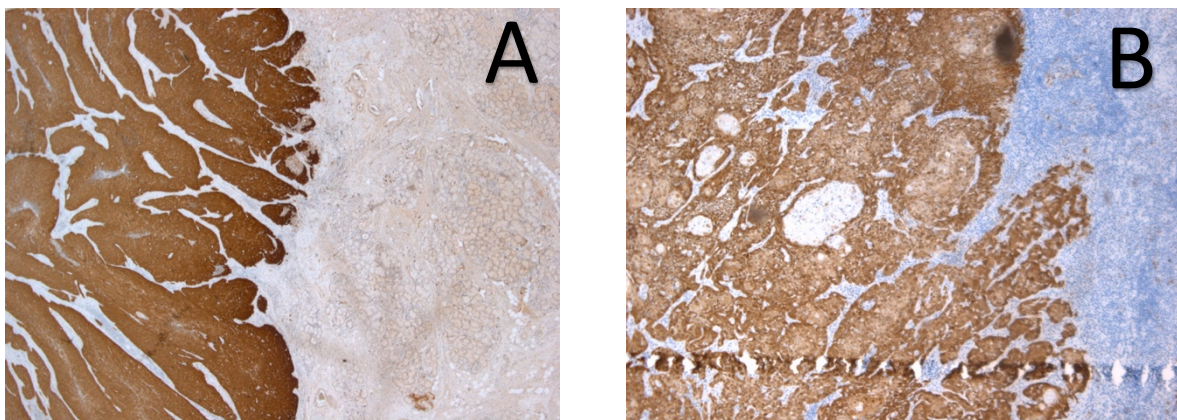


Abbildung 9: Beispiel p16 Färbung: Zungengrund rechts. p16 Positivität als indirekter Hinweis auf ein HPV assoziiertes Plattenepithelkarzinom (molekularpathologisch HPV-Typ 16 aus der Gruppe der high-risk HPV Typen gesichert) A: x12,5; B: x40

**Hämatoxylin-Eosin-Färbung.** Die HE-Färbung dient überwiegend als Übersichtsfärbung im Rahmen der histopathologischen Aufbereitung von Biopsien und Operationspräparaten. Mit Hilfe der HE-Färbung können Tumore hinsichtlich ihrer histomorphologischen Eigenschaften untersucht werden.

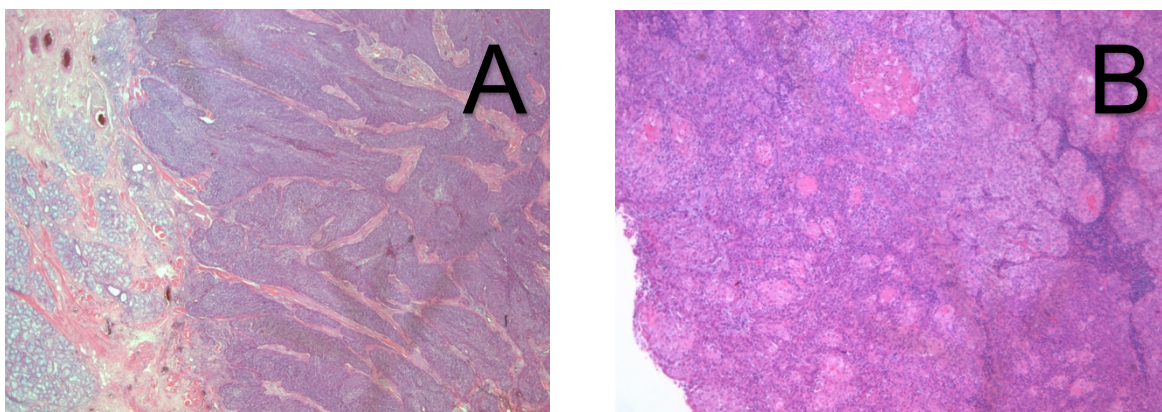


Abbildung 10: HE-Präparat 5,5 cm großes HPV assoziiertes Plattenepithelkarzinom des Zungengrunds rechts. A: x12,5; B: x40



**HPV-Nachweis (HPV-DNA-PCR).** Für alle 59 Patienten wurde eine Hybridisierung mit Hilfe des Chipron HPV Type 3.5C-Kit durchgeführt. In diesem Testverfahren werden zwei separate Polymerase-Kettenreaktionen (PCR) mit dem im Kit enthaltenen Primermixen durchgeführt. Bei dieser Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) wird die Erbsubstanz des Virus in der Probe vervielfältigt, sodass diese nachgewiesen werden kann. In der ersten PCR kommt es zur Amplifikation eines 450 Basenpaare (bp) großen Fragments aus dem L1-Gen des Virus durch die publizierten und allgemein verwendeten Primer MY09 und MY11, die im ersten Mix enthalten sind (Manos et al., 1989).

In der zweiten PCR kommt es zu einer Vermehrung eines 125 bp-Fragments aus dem Virusgenom, durch die im zweiten Mix enthaltenen Primer. Anschließend wird auf einem Agarose-Gel überprüft, ob diese Fragmente vorhanden sind. Ist dies der Fall, wird dieses Amplifikat auf dem zum Kit gehörigen Chip hybridisiert. Dadurch kann der Virustyp identifiziert werden.

Der Chip zeigt nur dort eine Farbreaktion, wo eine im PCR-Ansatz enthaltene Virus-DNA an die ihrem Subtyp entsprechende Probe auf dem Chip bindet. Mit dieser Methode können die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 90 und 91 nachgewiesen werden.

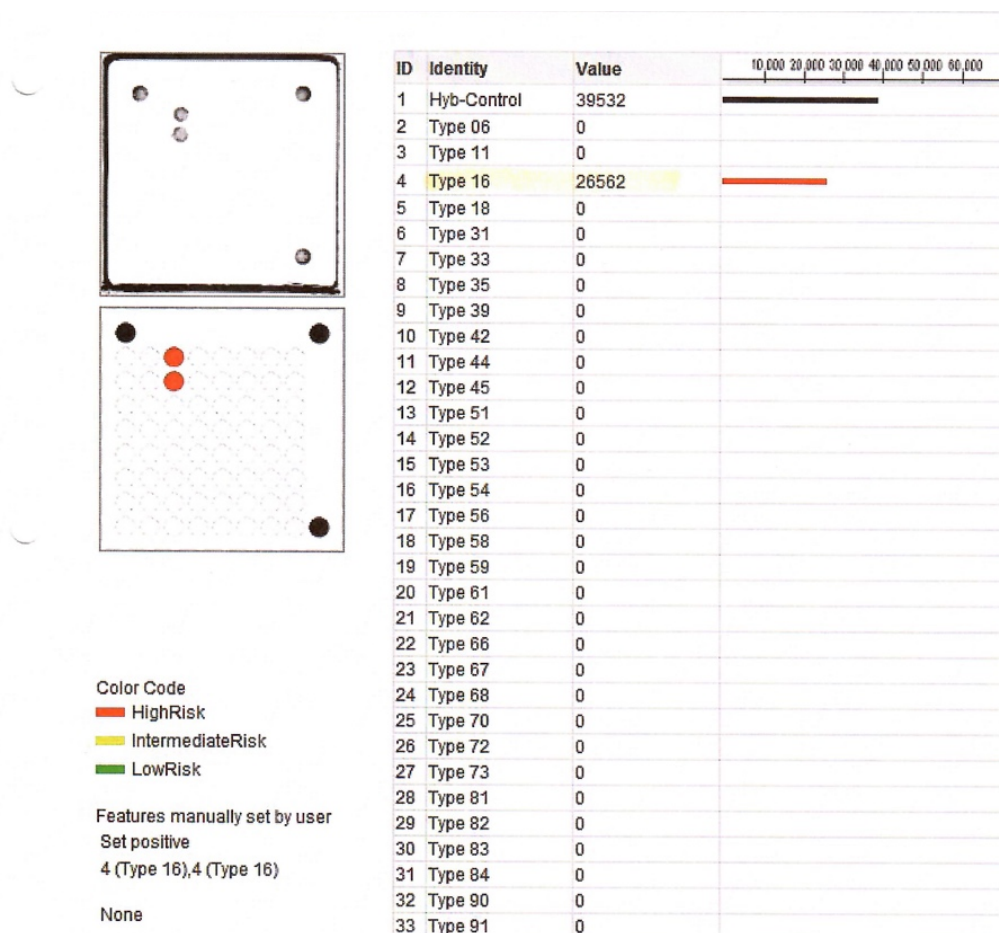


Abbildung 11: HPV-16 positives Ergebnis einer HPV-DNA-PCR. Auszug aus unserem Patientenkollektiv

## 2.4 Deskriptive Statistik und abschließende Statistik

Die erhobenen Daten wurden zunächst in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel Version 16.16.27) eingetragen und nach Abschluss der Datenerhebung in das Statistikprogramm IBM SPSS (Version 29.0) importiert. Alle statistischen Analyse wurden mit SPSS durchgeführt.

Für Variablen mit nominalem oder ordinalem Messniveau wurden als deskriptive Statistiken die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Kategorien ermittelt und berichtet. Dabei wurden die deskriptiven Kennzahlen sowohl für das Gesamtkollektiv als auch – wenn es die Fragestellung zuließ – für die beiden HPV-Subgruppen ermittelt.

Für die metrische Variable Alter wurde eine Überprüfung der Normalverteilung - jeweils getrennt für die zu vergleichenden HPV-Gruppen - anhand von Q-Q-Plots vorgenommen. Als deskriptive Kennwerte wurden aufgrund gegebener Normalverteilung der Mittelwert sowie die dazugehörige Standardabweichung berichtet.

Für die inferenzstatistischen Tests, die zur Überprüfung der Hypothesen berechnet wurden, wurde jeweils ein Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$  zugrunde gelegt. Das bedeutet, dass die maximale Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen bzw. die Alternativhypothese fälschlicherweise beizubehalten, bei 5 % festgelegt wird. Ein statistisches Testergebnis wird dann als signifikant gewertet, wenn der zugehörige  $p$ -Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau ausfällt.

Durch das Design der Untersuchung und Datenerhebung handelt es sich im vorliegenden Datensatz um jeweils voneinander unabhängige Messungen. Für jeden Patienten wurden die Informationen nur einmal erhoben und es besteht kein Zusammenhang zwischen einzelnen Patienten.

Ein Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest wurde berechnet, um zu überprüfen, ob die nominale Variable mit drei Ausprägungen „Lokalisation der Tumore“ für die 59 Patienten gleichverteilt, oder die Anteile signifikant unterschiedlich groß sind. Dazu wurden die in der vorliegenden Stichprobe tatsächlich beobachteten Häufigkeiten mit den einer theoretisch angenommenen Gleichverteilung entsprechenden Häufigkeiten verglichen. Ein signifikantes Ergebnis bedeutet, dass die Verteilung signifikant von einer angenommenen Gleichverteilung abweicht. Als Voraussetzung des Chi<sup>2</sup>-Tests wurde überprüft, dass die Zellbesetzungen mindestens 1 und in höchstens 20% der Zellen die erwartete Häufigkeit kleiner als 5 ist.

Der Binomialtest auf Gleichverteilung wurde eingesetzt, um die tatsächlich beobachtete Verteilung von dichotomen Variablen mit einer theoretisch angenommenen Gleichverteilung

zu vergleichen. So wurde die Verteilung des HPV-Status, der HPV-Subtypen, und des Geschlechts – letzteres sowohl für die Gesamtstichprobe, als auch getrennt für die HPV-Subgruppen – untersucht.

Auch hier bedeutet ein signifikantes Ergebnis, dass die Verteilung der dichotomen Variable signifikant von einer angenommenen Gleichverteilung abweicht. Da für alle Hypothesen aus dem bisherigen Forschungsstand eine eindeutige Richtung der Verteilung abgeleitet werden konnte, und die zugehörigen Hypothesen demnach gerichtet formuliert wurden, wurde einseitig getestet und die von SPSS errechneten  $p$ -Werte der Binomialtests wurden jeweils halbiert.

Um zu analysieren, ob die dichotomen Merkmale Geschlecht, Raucherstatus und M-Status unabhängig von der HPV-Gruppenzugehörigkeit verteilt sind, wurde der exakte Test nach Fischer berechnet. Dieser ist die Alternative zum Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest, die bei zwei dichotomen Variablen gewählt wird. Er ist ein robuster Test, der keine Voraussetzungen an die Zellbesetzung der 4-Felder-Kontingenztafel stellt.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde eingesetzt, um einen Gruppenvergleich zwischen den beiden HPV-Gruppen hinsichtlich der Merkmale T-Status, N-Status, Grading und Keratinisierung zu berechnen. Dieser nonparametrische Test, der die Lage zweier unabhängiger Stichproben vergleicht, wurde gewählt, da die abhängigen Variablen ordinales, also nicht metrisches Skalenniveau haben. Auch die anhand der Mann-Whitney-U-Tests überprüften Hypothesen sind gerichtet formuliert, weshalb einseitig getestet und entsprechend die durch SPSS errechneten einseitigen  $p$ -Werte berichtet wurden.

## 2.4.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden 59 Personen, davon 45 mit einem oropharyngealen Plattenepithelkarzinom untersucht. Der Anteil HPV-positiver Patienten lag bei 31 und der der HPV-negativen bei 14.

Des Weiteren wurden die HPV-positiven oropharyngeale Tumore weiter bezüglich ihrer exakten Lokalisation untersucht. Hier kamen die HPV-OPSCC im Bereich des Zungengrunds (54,8 %) und den Tonsillen (45,2 %) vor (siehe Abbildung 12).

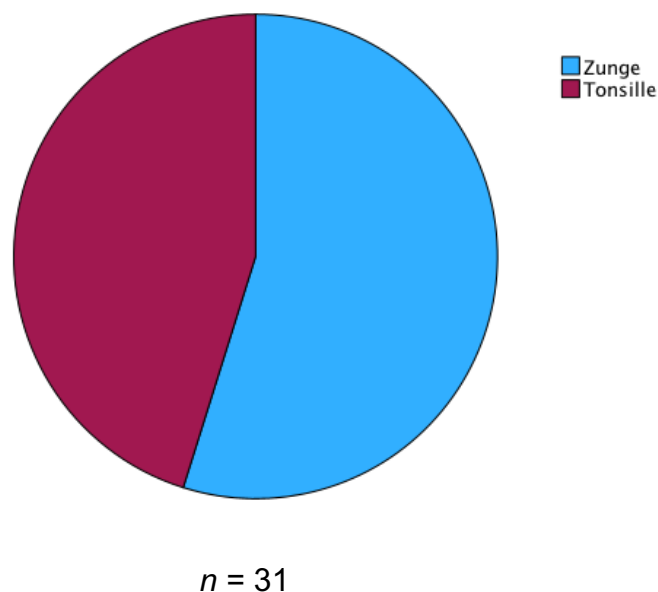


Abbildung 12: Lokalisation HPV-positiver oropharyngealer Plattenepithelkarzinome

Der Frauenanteil liegt im gesamten Patientenkollektiv bei 11 (24.44%) und der Männeranteil bei 34 (75.56%). In der HPV-positiven Patientenkohorte ( $n = 31$ ) zeigte sich ebenfalls ein höherer Anteil an 24 Männern mit 77.42%. Frauen waren in dieser Gruppe nur sieben mit einem Anteil von 22.58% vertreten. Auch in der HPV-negativen Kohorte ( $n = 14$ ) sind mit 71.41 % mehr Männer (10 Personen) vertreten als Frauen (4 Personen, 28.57 %).

Das mittlere Alter der Patienten bei der Erstdiagnose betrug für die Gesamtstichprobe 69.56 Jahre ( $SD = 9.75$ ). Der jüngste Patient war 52, der älteste 89 Jahre alt. In der HPV-positiven Kohorte betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das mittlere Alter 68.97 Jahre ( $SD = 9.37$ ) und in der HPV-negativen Kohorte 70.86 Jahre ( $SD = 10.87$ ). Der jüngste Patient war in der HPV-positiven Patientenkohorte 47 und der älteste 81, ähnlich wie in der HPV-negativen Gruppe. In dieser Gruppe, war der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, 43

und der älteste, 79 Jahre alt. Das folgende Schaubild gibt einen Überblick über die gruppierte Altersverteilung nach HPV-Status (siehe Abbildung 13).

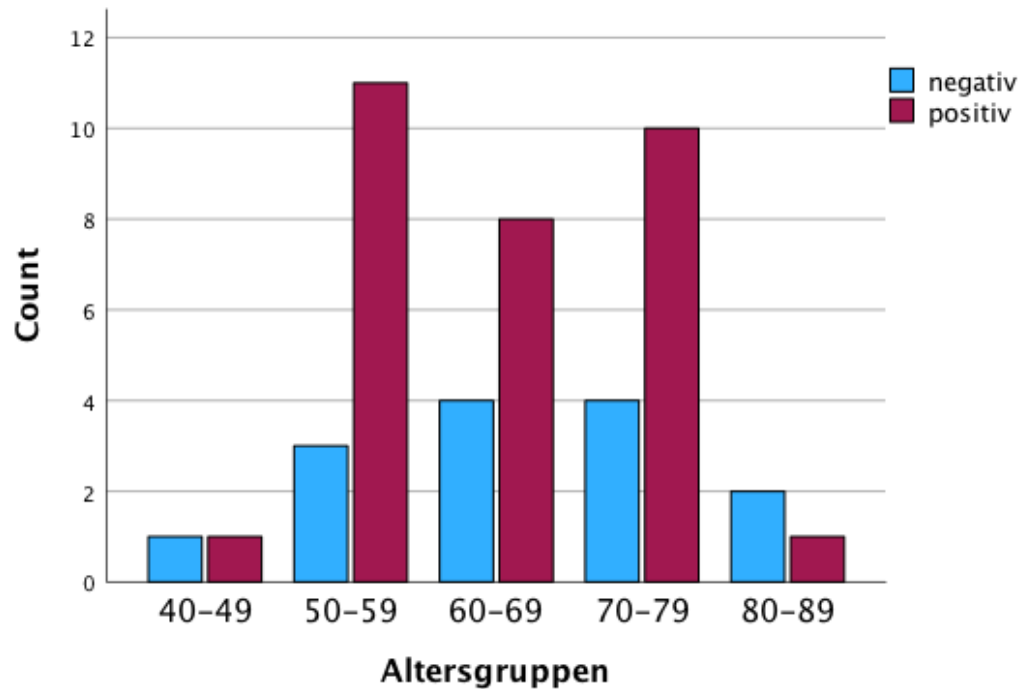


Abbildung: 12 Altersverteilung nach HPV-Status

Von den 45 Probanden rauchten 17 Personen. Der Anteil an Rauchern in der Gesamtstichprobe lag demnach bei 37.77 %. Innerhalb der HPV-positiven Gruppe lag der Anteil an Rauchern bei 10 Personen (32.25 %), in der HPV-negativen Gruppe rauchten 7 Personen (50.00 %).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Lokalisation der HNSCC

Insgesamt wurden 59 Patienten, bei denen ein Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert wurde, untersucht. Der Anteil von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen war mit 45 (76.3 %) am höchsten, gefolgt von neun SCC, die im Hypopharynx (15.3 %), und fünf, die im Epipharynx (8.5 %) auftraten. Die Anteile sind in Abbildung 14 grafisch dargestellt. Ein Chi<sup>2</sup>-Anpassungstest zeigte, dass die Anteile signifikant unterschiedlich groß sind,  $\chi^2 = 49.36$ ,  $p < .001$ . Dieser Befund bestätigt die erste Hypothese, dass Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches im Oropharynx signifikant häufiger vorkommen als im Epi- und Hypopharynx.

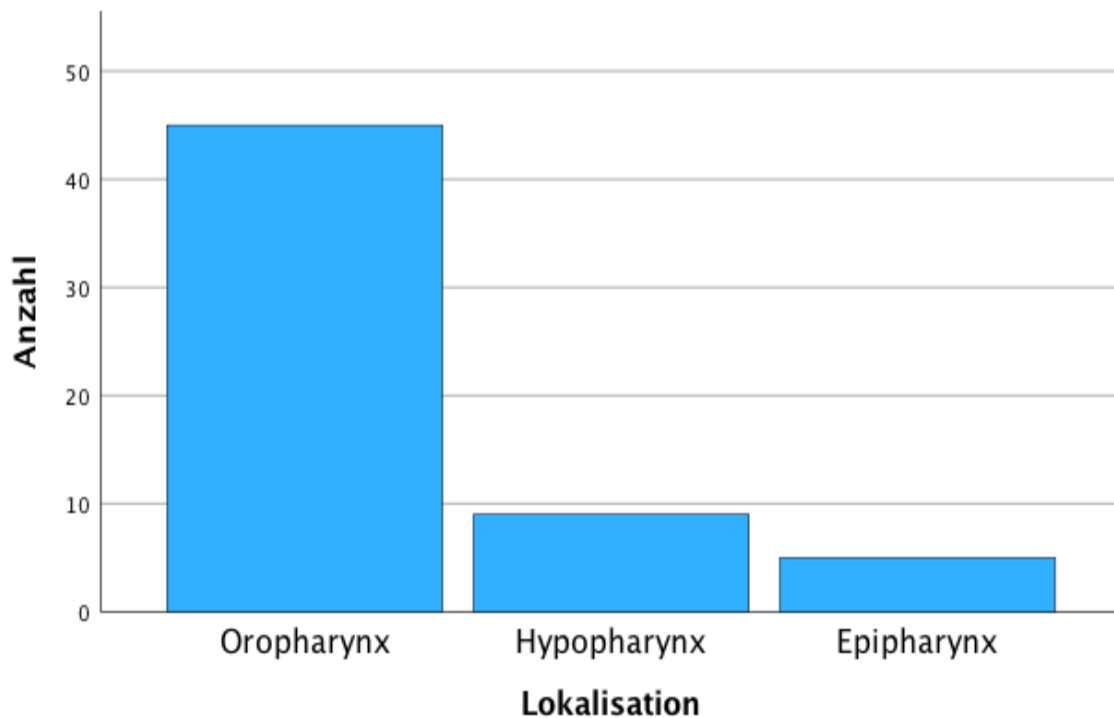


Abbildung 13: Verteilung nach Lokalisation der HNSCC

Im Folgenden wurden nur noch diejenigen Patienten mit oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen ( $N = 45$ ) in die Analysen mit einbezogen.

### 3.2 HPV-Status der oropharyngealen SCC

Im nächsten Schritt wurde der HPV-Status der Probanden untersucht. Es zeigte sich, dass unter den 45 Probanden mit einem Oropharynxkarzinom insgesamt 31 Patienten einen positiven HPV-Status, und nur 14 Patienten einen negativen HPV-Status hatten (siehe Abbildung 15). Damit war der Anteil HPV-assoziiierter Tumore mit 68.89% in der vorliegenden Patientenkohorte höher als der Anteil von Tumoren bei Personen mit negativem HPV-Status (31.11%). Der Binomialtest auf Gleichverteilung fiel signifikant aus,  $p = .016$ . Hypothese 2, die besagt, dass der Anteil HPV-assoziiierter Tumore signifikant höher ist als der Anteil nicht-HPV-assoziierte Tumore, kann somit beibehalten werden.

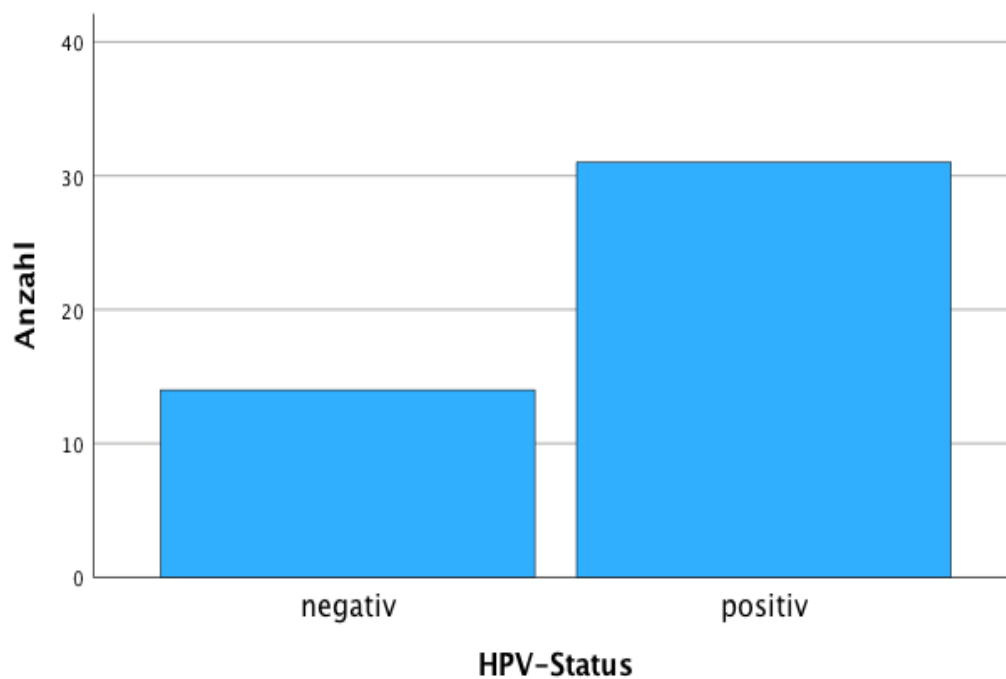


Abbildung 14: Anteil HPV-positiver Tumore in der oropharyngealen Kohorte

### 3.3 HPV-Subtypisierung

Für die HPV-positiven Patienten wurden ihre HPV-Subtypen bestimmt und in high- und low-risk Typen unterteilt, wobei jeder Patient auf mehrere HPV-Subtypen positiv getestet werden kann. In der HPV-positiven Patientenkohorte wurden für jeden Patienten mindestens ein high-risk Typ diagnostiziert. Dabei kamen bei drei Fällen zusätzlich zum high-risk Typ ein weiterer low-risk Typ dazu und bei zwei Fällen ein zusätzlicher high-risk Typ. Da ausschließlich high-risk Typen für die Tumorentstehung verantwortlich sind, wurden für die folgende Analyse lediglich  $n = 33$  Fälle betrachtet.

Die größte Häufigkeit wurde dabei mit 25 Fällen für den high-risk Typ 16 (75.8 %) beobachtet. In den übrigen Proben kamen die high-risk Typen 35 (3), 33 (2), 56 (1), 58 (1) und 84 (1) in absteigender Häufigkeit vor (siehe Abbildung 16). Zur Überprüfung der dritten Hypothese, dass der HPV-Subtyp 16 aktuell der signifikant am häufigsten auftretende Subtyp unter den oropharyngealen Tumoren ist, wurden alle von Typ 16 verschiedenen Subtypen zusammengefasst, so dass man eine dichotome Variable für die HPV-Subtypisierung erhielt. Ein Binomialtest zeigt, dass Typ 16 signifikant häufiger als alle anderen Typen zusammen vorkommt,  $p = .002$ . Die dritte Hypothese kann somit beibehalten werden.

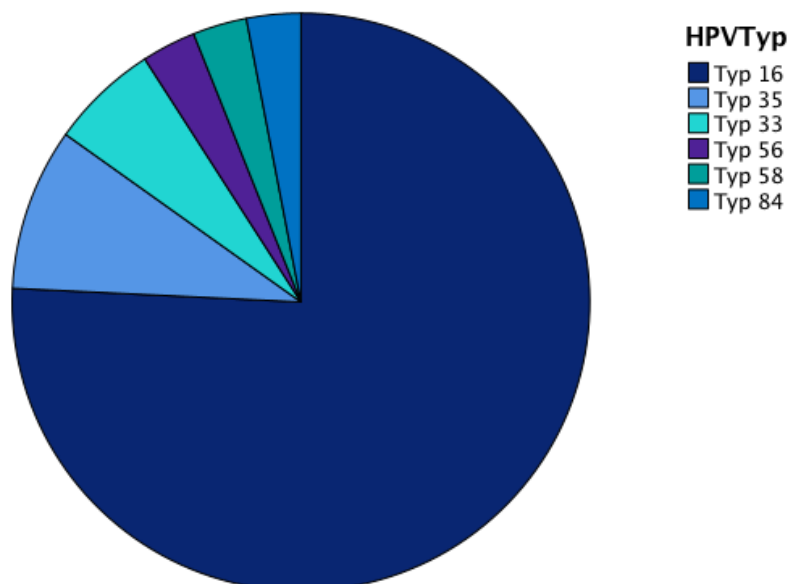


Abbildung 15: Vorkommen der HPV-Subtypen



### 3.4 Geschlechtsverteilung

Um die vierte Hypothese zu überprüfen wurde zuerst ein Binomialtest auf Gleichverteilung für das Merkmal Geschlecht innerhalb der Gesamtstichprobe ( $N = 45$ ) berechnet. Er ergab für die Stichprobe eine signifikante Überrepräsentation der Männer,  $p < .001$ . Das Ergebnis ist in Abbildung 17 grafisch dargestellt.

In der HPV-positiven Patientenkohorte ( $n = 31$ ) fiel der Binomialtest erwartungsgemäß ebenfalls signifikant aus ( $p = .002$ ) und weist somit auf eine statistisch signifikante Überrepräsentation der Männer hin. Anders verhält es sich für die HPV-negative Gruppe ( $n = 14$ ): Auch hier sind die Männer zwar zahlenmäßig stärker vertreten, allerdings wird der Binomialtest auf Gleichverteilung nicht signifikant,  $p = .090$ .

Diese Befunde bestätigen zwar für die Gesamtstichprobe und auch für die positive HPV-Subgruppe die vierte Hypothese, dass der Anteil der Männer signifikant größer als der Frauenanteil ausfällt. Die Hypothese 4a kann jedoch nur teilweise beibehalten werden, da sie für die negative HPV-Subgruppe verworfen werden muss.

Zusätzlich wurde anhand eines exakten Fisher-Tests überprüft, ob die Geschlechtsverteilung in den beiden HPV-Subgruppen signifikant unterschiedlich ist. Dies war nicht der Fall, das Ergebnis des Tests fiel nicht signifikant aus,  $p = .762$ .

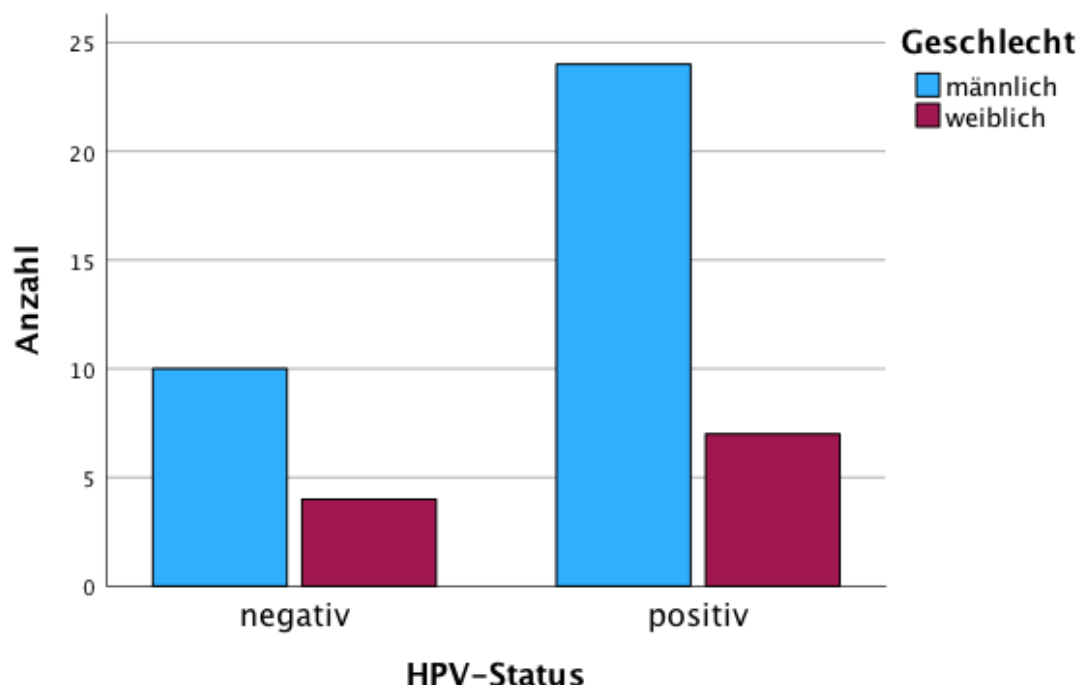


Abbildung 16: Geschlechtsverteilung nach HPV-Status

### 3.5 Altersverteilung

Das mittlere Alter der positiven und negativen HPV-Subgruppe lag mit 68.97 Jahren ( $SD = 9.37$ ) und 70.86 Jahren ( $SD = 10.87$ ) sehr nah beieinander.

Um einen eventuellen statistischen Unterschied des mittleren Alters zu untersuchen, wurde als Voraussetzungsprüfung die Normalverteilung des Merkmals Alter in beiden HPV-Subgruppen anhand von Q-Q-Plots untersucht. Sowohl innerhalb der HPV-positiven als auch der HPV-negativen Patientenkohorte zeigte sich eine annähernde Normalverteilung des Alters. Somit konnte ein parametrisches Verfahren verwendet werden.

Anhand eines t-test für unabhängige Stichproben wurde überprüft, ob sich das Alter signifikant zwischen den beiden HPV-Gruppen unterscheidet. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied,  $t(43) = .60$ ,  $p = .553$ . Die Hypothese 4b, die annahm, dass die HPV-positiven Patienten signifikant jünger seien als die HPV-negativen, muss also zurückgewiesen werden. Die Altersverteilung innerhalb der HPV-positiven und HPV-negativen Kohorte ist in Abbildung 18 grafisch dargestellt.

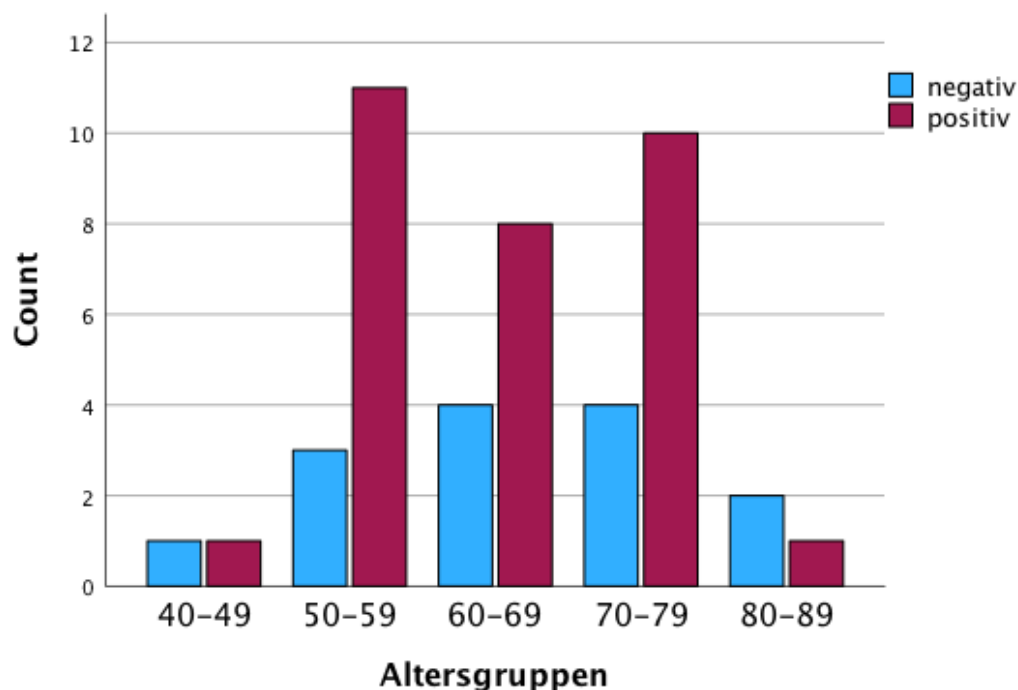


Abbildung 17: Altersverteilung HPV (+) und HPV (-)

### 3.6 Nikotinabusus

Innerhalb der HPV-positiven Gruppe lag der Anteil an Rauchern mit 32.25 % niedriger als in der HPV-negativen Gruppe, in der der Raucheranteil bei 50.00 % lag (siehe Abbildung 19). Diese unterschiedlich großen Anteile weichen jedoch nicht statistisch signifikant voneinander ab. Überprüft wurde dies mit einem exakten Test nach Fisher, dessen Ergebnis nicht signifikant war,  $p = .210$ . Die vorliegenden Daten stützen also nicht die Hypothese, dass der Anteil der Raucher bei den HPV-positiven Patienten signifikant niedriger liege als bei den HPV-negativen. Die sechste Hypothese muss somit verworfen werden. Allerdings zeigt sich bei Betrachtung der deskriptiven Prozentwerte, dass die Tendenz in die in Hypothese 4c vermutete Richtung geht.

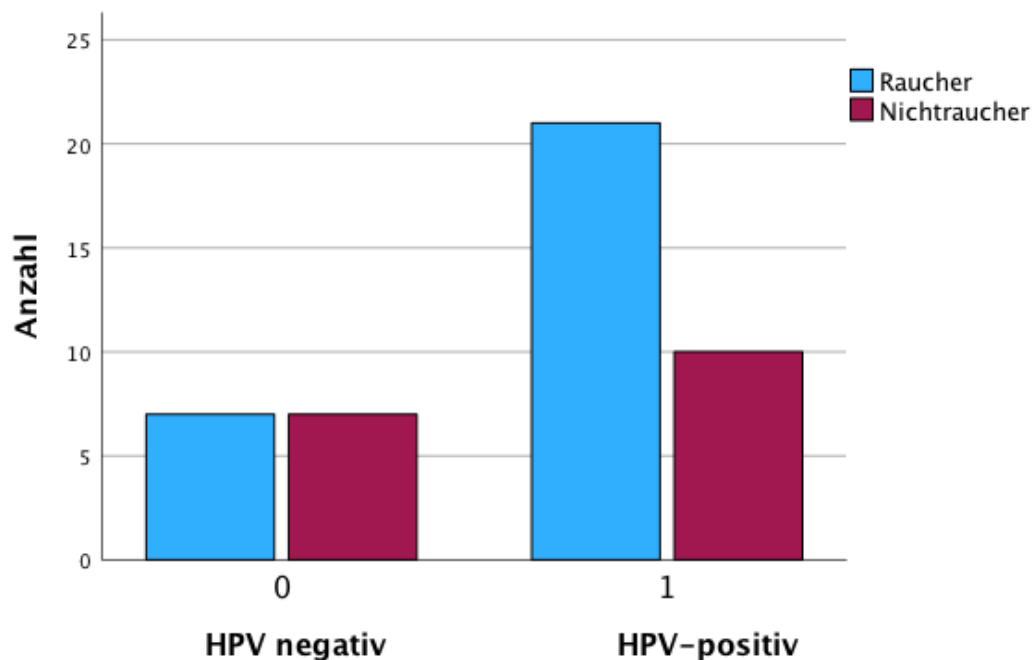


Abbildung 18: Nikotinabusus nach HPV-Status

### 3.7 TNM-Klassifikation

Die folgende Tabelle 6 stellt eine Übersicht über die Unterschiede hinsichtlich der TNM-Klassifikation sowie weitere histopathologische Merkmale von HPV-positiven und HPV-negativen Patienten innerhalb der Patientenkohorte dar. Die Ergebnisse zu den einzelnen Merkmalen werden anschließend näher beschrieben.

| Histopathologische Charakteristika |        | HPV (+)     | HPV (-)     | p-Wert |
|------------------------------------|--------|-------------|-------------|--------|
| <b>T-Stadium</b>                   | pT1    | 9 (29.03%)  | 4 (28.57%)  | 0.548  |
|                                    | pT2    | 11 (35.48%) | 3 (21.43%)  |        |
|                                    | pT3    | 8 (25.81%)  | 5 (35.71%)  |        |
|                                    | pT4    | 3 (9.68%)   | 2 (14.29%)  |        |
|                                    | Gesamt | 31          | 14          |        |
| <b>N-Stadium</b>                   | pN0    | 2 (6.45%)   | 2 (14.29%)  | 0.980  |
|                                    | pN1    | 13 (41.94%) | 5 (35.71%)  |        |
|                                    | pN2a   | 5 (16.13%)  | 0 (0.00%)   |        |
|                                    | pN2b   | 1 (3.23%)   | 2 (14.29%)  |        |
|                                    | pN2c   | 10 (32.26%) | 3 (21.43%)  |        |
|                                    | pN3    | 0 (0.00%)   | 2 (14.29%)  |        |
|                                    | Gesamt | 31          | 14          |        |
| <b>M-Stadium</b>                   | Mx     | 4 (12.9%)   | 0 (0.00%)   | <.001  |
|                                    | M0     | 25 (80.65%) | 9 (64.29%)  |        |
|                                    | M1     | 2 (6.45%)   | 5 (35.71%)  |        |
|                                    | Gesamt | 31          | 14          |        |
| <b>Grading</b>                     | G1     | 0 (0.00%)   | 1 (7.14%)   | 0.124  |
|                                    | G2     | 21 (67.74%) | 11 (78.57%) |        |
|                                    | G3     | 10 (32.26%) | 2 (14.29%)  |        |
|                                    | Gesamt | 31          | 14          |        |
| <b>Keratinisierung</b>             | K      | 3 (9.68%)   | 5 (35.71%)  | 0.011  |
|                                    | NK     | 23 (74.19%) | 5 (35.71%)  |        |
|                                    | Hybrid | 5 (16.13%)  | 4 (28.57%)  |        |
|                                    | Gesamt | 31          | 14          |        |

Tabelle 6: Übersicht Ergebnisse TNM-Klassifikation HPV (+) vs. HPV (-)

### 3.7.1 T-Status

Die Verteilung der Stadien pT1 bis pT4 für die HPV-positive sowie -negative Patientenkohorte ist der Tabelle 6 zu entnehmen und wird in Abbildung 20 nochmals veranschaulicht. Um herauszufinden, ob sich der mittlere T-Status zwischen den beiden Gruppen unterscheidet, wurde ein Mann-Whitney-U-Test berechnet. Es zeigte sich, dass Patienten mit HPV-assoziiertem Tumor (mittlerer Rang = 22.24) einen geringeren T-Status aufwiesen als HPV-negative Patienten (mittlerer Rang = 24.68). Das Ergebnis des U-Tests ist nicht signifikant,  $U = 193.50$ ,  $p = .274$ . Die Hypothese 5a, dass HPV-positive Patienten einen signifikant geringeren T-Status als HPV-negative Patienten haben, muss also abgelehnt werden.

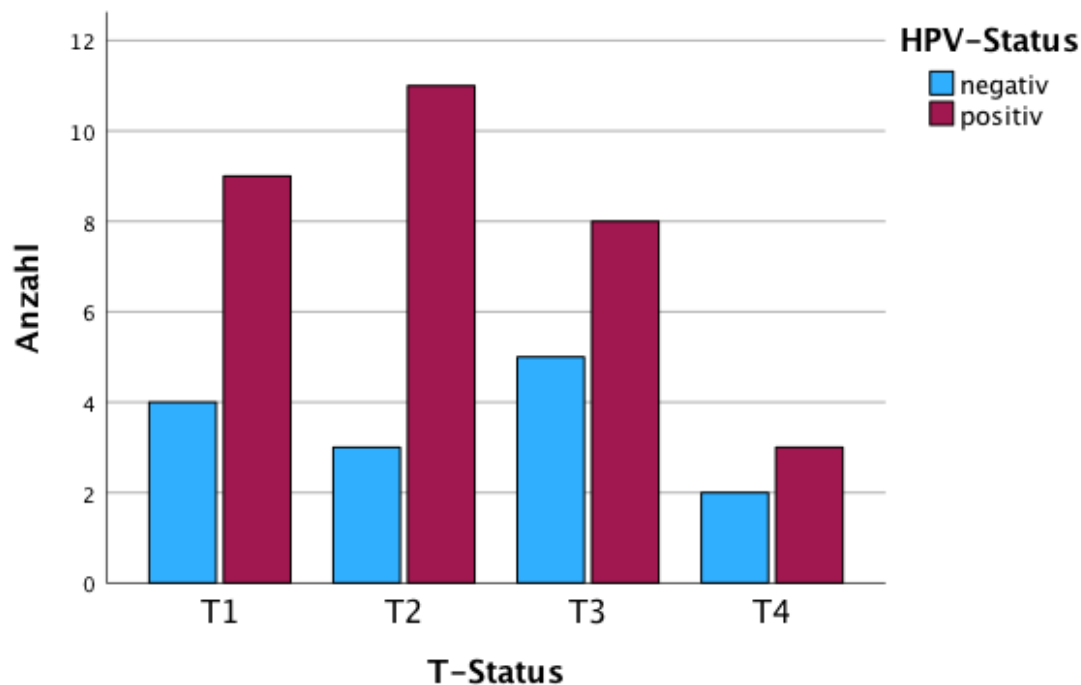


Abbildung 19: T-Status nach HPV-Status

### 3.7.2 N-Status

Bezüglich des N-Status wurde festgestellt, dass der Anteil an Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden, bei den HPV-positiven Patienten bei 29 von 31 Fällen (93.55%) lag, der Anteil bei den HPV-negativen Tumoren mit 12 von 14 (85.71%) ähnlich hoch war (siehe Abbildung 21). Es wurde vermutet, dass HPV-positive Patienten einen signifikant höheren mittleren N-Status als HPV-negative Patienten haben, also mehr Metastasen in den Lymphknoten aufweisen. Dies konnte ein Mann-Whitney-U-Test nicht bestätigen: HPV-positive Probanden haben einen kaum höheren mittleren Rang = 23.03 als HPV-negative Probanden (mittlerer Rang 22.93). Entsprechend fiel der U-Test nicht signifikant aus,  $U = 216.00$ ,  $p = .490$ . Hypothese 5b muss somit abgewiesen werden.

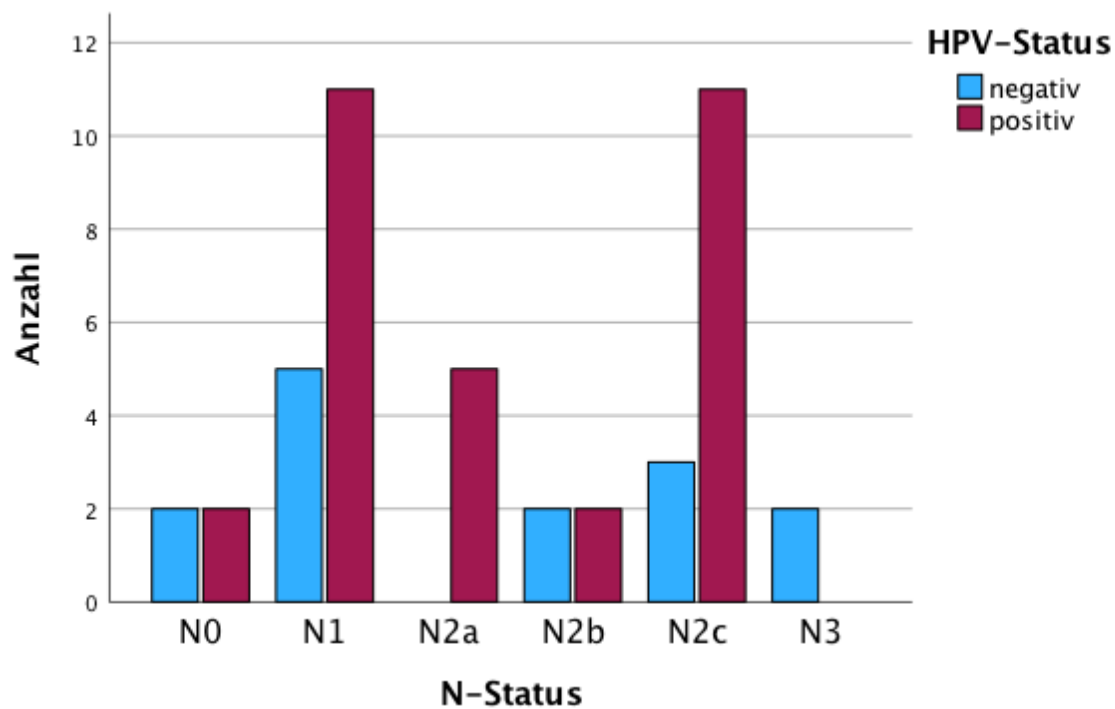


Abbildung 20: Vergleich N-Status zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten

### 3.7.3 M-Status

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren bei sieben der 45 Patienten Fernmetastasen bekannt, bei 35 Patienten waren keine Fernmetastasen gefunden worden. Die Mx-Fälle wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen, da sie in der aktuellen TNM-Klassifikation (UICC 2017) nicht mehr vorkommen. Die folgende Analyse wurde also mit  $n = 41$  Patienten gerechnet.

Der Anteil von Fernmetastasen (M1) war in der Gruppe der HPV-positiven Patienten mit zwei Fällen (6.45%) sehr gering. In der HPV-negativen Patientengruppe war der Anteil mit 5 Personen (35.71%) höher. Ob HPV-positive Patienten signifikant seltener Fernmetastasen aufweisen als HPV-negative Patienten, wurde anhand Fishers exakter Test überprüft. Dieser zeigt ein signifikantes Ergebnis,  $p = .035$ .

Anschließend wurde ein erneuter Fishers exakter Test für die Gesamtstichprobe berechnet ( $N=45$ ), wobei die vier Fälle bei denen bisher keine Fernmetastasen gefunden werden konnten (Mx) der Gruppe ohne Fernmetastasen (M0) zugeschlagen wurden. Erwartungsgemäß zeigt sich hier ebenfalls ein signifikantes Ergebnis,  $p = .023$ . Der Anteil von Patienten mit Fernmetastasen war in der HPV-positiven Gruppe signifikant niedriger. Die Hypothese 5c kann also beibehalten werden.

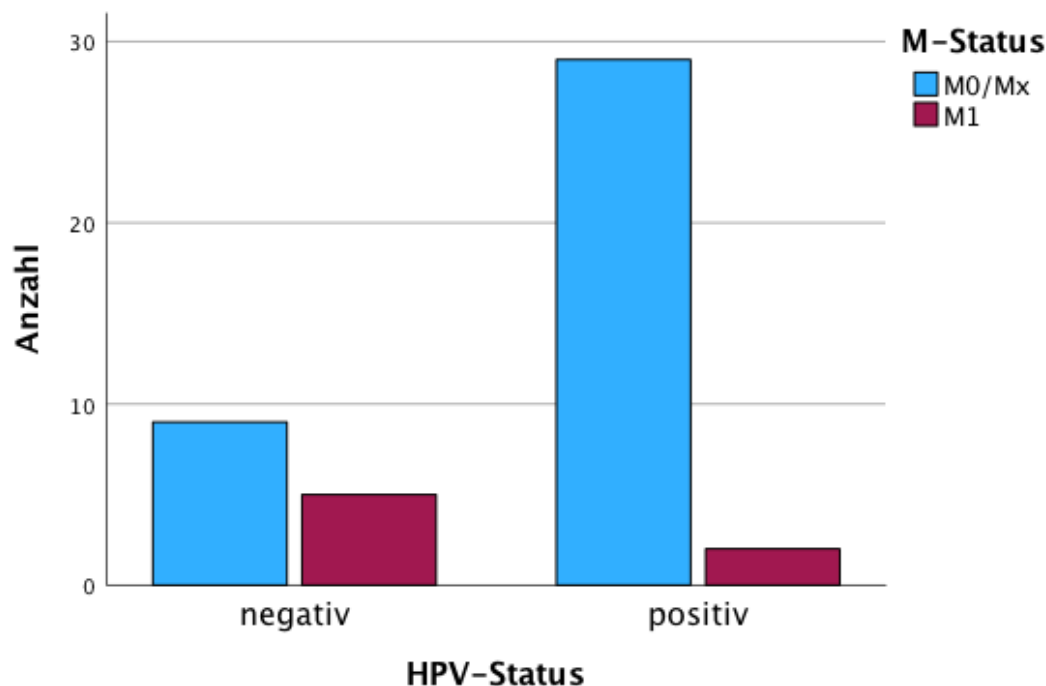


Abbildung 21: M-Status nach HPV-Status

### 3.7.4 Grading

Im Hinblick auf das Grading der Patienten wurden hochdifferenzierte (G1) Karzinome von Karzinomen mit mittlerem Differenzierungsgrad (G2) und gering differenzierten Tumoren (G3) unterschieden.

In beiden HPV-Subgruppen war der Anteil des mittleren Differenzierungsgrades (G2) am höchsten. Der Anteil schlecht differenzierter Karzinome (G3) ist mit 14.29% in der HPV-negativen Gruppe geringer, als in der HPV-positiven Gruppe (32.26 %). Umgekehrt ist der Anteil hoch differenzierter Karzinome (G1) mit 7.4% in der HPV-negativen Gruppe größer als in der positiven Gruppe (0.00 %). Die Unterschiede sind in Abbildung 23 grafisch dargestellt. Um die Hypothese zu überprüfen, dass HPV-positive Tumore einen signifikant schlechteren Differenzierungsgrad aufweisen als HPV-negativen Tumore, wurde ein Gruppenvergleich anhand des Mann-Whitney-U-Tests gerechnet. Es zeigte sich, dass die mittleren Ränge zwar in der erwarteten Richtung unterschieden waren (HPV-positive Gruppe: 24.60, HPV-negative Gruppe: 19.46), dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant wird,  $U = 167.50$ ,  $p = .062$ . Die Hypothese 5d muss demnach abgelehnt werden.

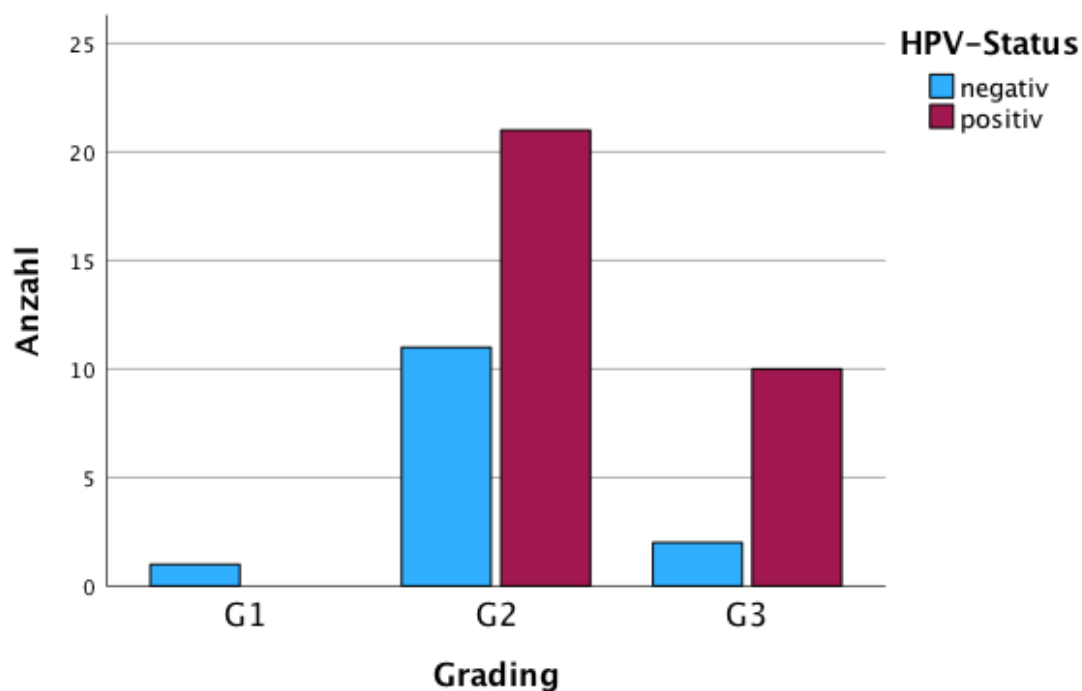


Abbildung 22: Vergleich Grading zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten



### 3.7.5 Keratinisierung

Bezüglich der Klassifikation von HPV-positiven oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen wurden die Patienten, basierend auf histologischen Merkmalen, in verhornende (K) SCC, nicht verhornende (NK) SCC und partiell verhornende OPSCC eingeteilt. Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung, zeigt sich, dass bei den HPV-positiven Patienten der Anteil der OPSCC ohne Keratinisierung mit 74.19% deutlich höher liegt, als bei den HPV-negativen Patienten (35.71%). Die Anteile partiell und ganz verhornter Tumore ist in der HPV-negativen Gruppen jeweils größer als in der HPV-positiven Gruppe (siehe Tabelle 7 und Abbildung 24). Um zu überprüfen, ob HPV-positive Tumore signifikant weniger keratinisieren als HPV-negativen Tumore, wurde ein Gruppenvergleich mit dem Mann-Whitney-U-Test gerechnet. Dessen signifikantes Ergebnis ( $U = 127.00$ ,  $p = .006$ ) zeigt, dass es einen statistisch relevanten Unterschied in der Verhornung der HPV-assoziierten und nicht-HPV-Tumore gibt. Ein Vergleich der mittleren Ränge der HPV-positiven Subgruppe (20.10) und HPV-negativen Subgruppe (29.43) zeigt, dass wie angenommen, die HPV-positiven Tumore signifikant weniger verhornt sind. Die Hypothese 5e kann beibehalten werden.

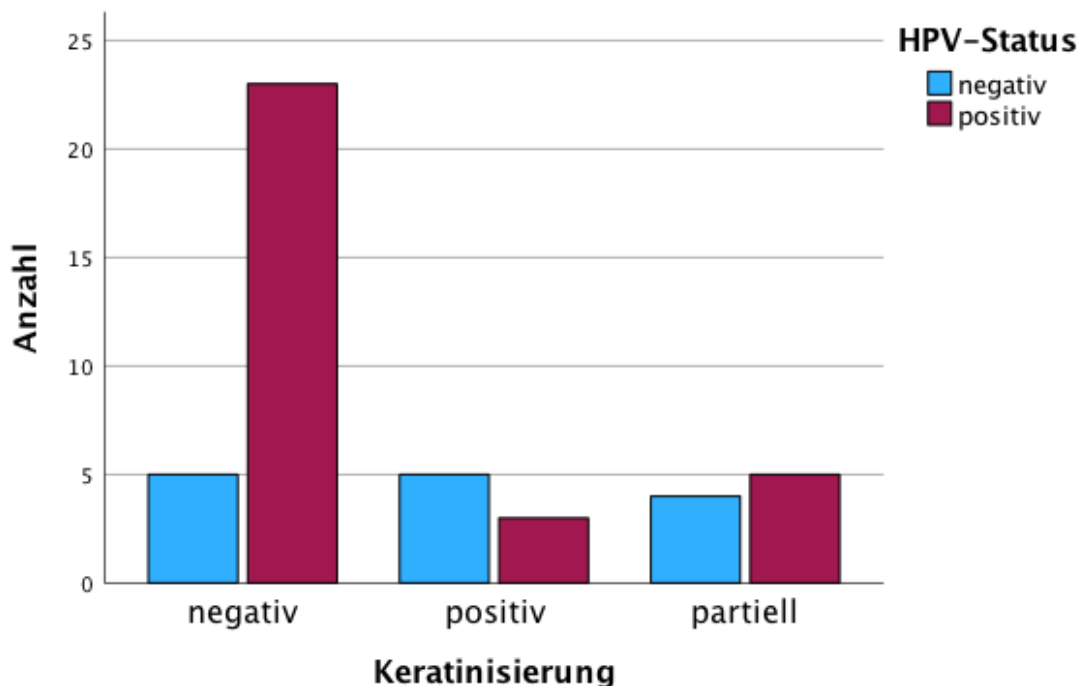


Abbildung 23: Unterschied Keratinisierung zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Karzinomen unseres Kollektiv

### 3.8 p16-Immunhistochemische Untersuchung vs. HPV-DNA-PCR

Anhand der HPV-DNA-PCR wurden 31 der insgesamt 45 Patienten (68.89%) als HPV-positiv identifiziert, während 14 Patienten (31.11%) als HPV-negativ eingestuft wurden.

Die p16-IHC Untersuchung hingegen lieferte bei 27 (60%) Patienten ein positives Ergebnis und bei 18 (40%) ein negatives Testergebnis. Die Anzahl der positiven und negativen Untersuchungsergebnisse der einzelnen Untersuchungsmethoden ist im Folgenden in Tabelle 7 dargestellt.

Insgesamt kam es bei 12 Fällen (26.67%) zu einer Diskrepanz zwischen der HPV-DNA-PCR und der immunhistochemischen p16-Untersuchung. In 8.89 % der Gesamtfälle diagnostizierte p16-IHC einen Fall als positiv, den die HPV-DNA-PCR als negativ ansah. Häufiger (17.78 % der Gesamtfälle) trat der Fall ein, dass p16-IHC einen Fall als negativ diagnostizierte, den die HPV-DNA-PCR als positiv identifizierte.

Die Pearson Korrelation zwischen beiden Untersuchungsmethoden ergab einen signifikanten positiven Zusammenhang mittlerer Stärke,  $r = .43$ ,  $p = .003$ . Die sechste Hypothese, die besagt, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen p16-IHC und HPV-DNA-PCR besteht, kann somit beibehalten werden.

Tabelle 7: Diskrepanz HPV-DNA-PCR vs. p16-IHC

|            |         | p16-Status |          | Total |
|------------|---------|------------|----------|-------|
|            |         | negativ    | positiv  |       |
| HPV-Status | negativ | 10         | <u>4</u> | 14    |
|            | positiv | <u>8</u>   | 23       | 31    |
| Total      |         | 18         | 27       | 45    |

## 4 Diskussion

Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus einen weiteren entscheidenden Risikofaktor neben den „klassischen Risikofaktoren“ Rauchen und Alkoholabusus, bei der Entstehung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen darstellen (Chaturvedi u. a. 2011; Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015; Claus Wittekindt u. a. 2019). Aufgrund spezieller klinischer und histopathologischer Eigenschaften der HPV-OPSCC, werden diese bereits seit einigen Jahren als eigene Tumorentität angesehen. Von großer Bedeutung sind dabei vor allem die höheren Überlebensraten und das bessere Ansprechen dieser Tumorentität auf Strahlen- und Chemotherapie (Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015).

Aufgrund dieser Tatsachen sind sichere und effiziente Testverfahren zur Bestimmung HPV-assoziiertes oropharyngealer Tumore von entscheidender Bedeutung. Bezüglich der Untersuchungsmethoden besteht in der aktuellen Literatur noch kein einheitlicher Goldstandard: Viele Studien postulieren, dass die p16-Immunhistochemie als alleinige Untersuchungsmethode ausreicht oder sogar Vorteile gegenüber einer molekularpathologischen Untersuchung aufweist (Chernock u. a. 2009; Lewis u. a. 2010; Marklund u. a. 2012), da nur transkriptionell aktive HPV-Infektionen detektiert werden. Diesen Punkt sehen einige Autoren als Vorteil gegenüber der PCR und ISH, weil bei diesen Untersuchungsmethoden eventuell seltene HPV-Subtypen durch die aktuell verwendeten Primer nicht nachgewiesen werden können. Jedoch gibt es auch Studien die eine alleinige p16-Untersuchung als nicht ausreichend betrachten, da es auch zu einer Überexpression von p16 bei nicht-viral vermittelten Mechanismen kommen kann. Diese falsch positiven Ergebnisse können sich negativ auf die Therapieentscheidungen der Patienten auswirken (Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015). In den meisten Fällen wird daher eine zusätzliche molekularpathologische Untersuchung für den direkten Nachweis von Virus-DNA gefordert, da diese eine höhere Spezifität besitzt (Fonmartya u. a. 2015; Prigge u. a. 2017). Hierfür haben sich in erster Linie die in-situ-Hybridisierung (ISH) und die Polymerasekettenreaktion (PCR) als geeignete Untersuchungsmethoden bewährt. Eine molekularpathologische Untersuchung ist jedoch mit deutlich höheren Kosten und Aufwand verbunden, weshalb es in einigen Kliniken üblich ist, nur eine p16-Untersuchung durchzuführen.

In diesem Zusammenhang fanden Rietbergen et al. heraus, dass Patienten mit einem p16-positiven, aber HPV-DNA-negativen OPSCC ein signifikant schlechteres Überleben aufweisen, als Patienten mit p16-positiven und HPV-DNA-positiven Tumoren (Rietbergen u. a. 2013). Diskussionen einer zukünftig deeskalierenden Therapie (Mirghani und Blanchard 2018; S. Wagner u. a. 2018) für Patienten mit einem HPV-OPSCC weisen auf die Vorteile von

kombinierten Testverfahren zur Diagnostik von HPV-assoziierten oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen hin (Prigge u. a. 2017; Taberna u. a. 2017).

In der vorliegenden Studie werden in unserer Patientenkohorte alle Tumorsektate im Rahmen der histopathologischen Untersuchungen einer p16-Immunhistochemie unterzogen und zum direkten Nachweis von Virus-DNA eine ergänzende HPV-DNA-PCR durchgeführt, um im Rahmen der statistischen Analyse die Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden zu untersuchen.

#### 4.1 Korrelation HPV-DNA-PCR / p16-Immunhistochemie

Passend zur aktuellen Literatur waren in unserer Arbeit 68,89 % der HPV-DNA-PCR positiv, eine immunhistochemisch detektierte Überexpression für p16 wurde in 60 % der Fälle ermittelt. Somit waren 22 % der Fälle diskordant und 78% konkordant, im Hinblick auf HPV-DNA-PCR und p16-IHC. Die Pearson Korrelation, zwischen den beiden Untersuchungsmethoden, zeigte einen signifikanten positiven Zusammenhang,  $r = .43$ ,  $p = .003$ . Damit zeigt sich eine mittelstarke Korrelation zwischen den beiden Untersuchungsmethoden.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse teilen wir die Meinung anderer Autoren, dass p16 als zuverlässiger Surrogatmarker dienen kann, jedoch ist aufgrund der nur mäßigen Übereinstimmung eine zusätzliche molekularpathologische Untersuchung zu empfehlen, wie es ebenfalls vom „College of American Pathologists“ und anderen Autoren empfohlen wird (Prigge u. a. 2017; Lewis u. a. 2018).

In einer Metaanalyse von Prigge et al. wurden 24 Studien, die die entsprechenden Einschlusskriterien aufwiesen, untersucht. In diesen Studien wurde jeweils eine p16-IHC in Kombination mit einer HPV-DNA-PCR oder einer HPV-DNA-in-situ-Hybridisierung durchgeführt. Studien, bei denen lediglich eine dieser Untersuchungsmethoden gewählt wurde, wurden ausgeschlossen. Das Ergebnis dieser Metaanalyse zeigt, dass die alleinige p16-IHC hochempfindlich ist, aber nur mäßig spezifisch, wenn sie als alleiniger Test durchgeführt wird. Kombinierte Tests zeigten eine deutlich verbesserte Spezifität und erhalten gleichzeitig die hohe Sensitivität der Einzeltests mit einer p16-ICH (Prigge u. a. 2017; Taberna u. a. 2017; Steffen Wagner u. a. 2017).

## 4.2 Prävalenz und Lokalisation HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome

Bezüglich der HPV-Prävalenz liegen unterschiedliche prozentuale Nachweisraten vor. In einer amerikanischen Studie schwanken die Nachweisraten zwischen 60 % (Marur u. a. 2010) und 72% (Chaturvedi u. a. 2011). Zudem werden insbesondere für Nordamerika höhere Zahlen als in Europa beobachtet. In einer Metaanalyse waren es in Nordamerika 47 % der OPSCC, die eine HPV-Positivität aufwiesen, hingegen in Europa nur 28 % HPV-assoziiert waren (Kreimer u. a. 2005), in Deutschland liegt die Prävalenz zwischen 25% und 60% (Claus Wittekindt u. a. 2019).

Die großen Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz in den verschiedenen Studien begründen sich nicht nur in unterschiedlichen Nachweismethoden, sondern sind wahrscheinlich auch auf geografische und sozioökonomische Unterschiede zurückzuführen (Claus Wittekindt u. a. 2019).

Allgemein wird weltweit mit einer deutlich erhöhten Prävalenz von HPV-assoziierten oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen in den kommenden Jahrzehnten gerechnet. In Deutschland wurde bereits eine Verdopplung der HPV-Prävalenz in den letzten 10 Jahren beobachtet, ähnliche Zahlen lassen sich weltweit beobachten (Claus Wittekindt u. a. 2019).

Die Prävalenz von HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen waren in unserer Patientenkohorte im Hypo- und Epipharynx, passend zur aktuellen Literatur, mit 22 % und 20 % signifikant niedriger als die der oropharyngealen Plattenepithelkarzinome, die mit 69 % am häufigsten vorkamen (Wilson u. a. 2014; D'Souza u. a. 2017; Patel u. a. 2022). Diese erheblichen Unterschiede bezüglich des Vorkommens von HPV-assoziierten Tumoren hinsichtlich ihrer Lokalisation, ist auf das hauptsächlich betroffene lymphatische Gewebe im Bereich der Gaumenmandeln und des Zungengrunds zu erklären. HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome entstehen über eine onkogene Transformation der Basalzellen des lymphoepithelial retikulierten Kryptenepithels der Gaumentonsillen und des Zungengrunds (Mollenhauer u. a. 2014). Übereinstimmend mit anderen Arbeiten traten in unserer Studie hinsichtlich der exakten Lokalisation die HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinome ausschließlich im Bereich des Zungengrunds (54,8 %) und den Gaumentonsillen (45,2 %) auf. Dieses Erkenntnis bekräftigt die Aussage anderer Autoren, dass zukünftig hinsichtlich der Nomenklatur HPV-positiver oropharyngealer Tumore umgedacht werden sollte. Darüber hinaus ist die Korrelation zwischen p16-IHC und HPV-DNA-Nachweis bei Plattenepithelkarzinomen außerhalb des Oropharynx äußerst unregelmäßig, sodass eine diagnostische Anwendung für einen HPV-Nachweis für andere Strukturen nicht empfohlen werden kann (Mollenhauer u. a. 2014).

### 4.3 Nikotinabusus

Der Raucheranteil war in der HPV-positiven Kohorte mit 29 % niedriger, als in der HPV-negativen Kohorte, in der der Anteil an Rauchern bei 50 % lag. Damit bekräftigen wir die Aussagen anderer Autoren, dass HPV-positive Patienten seltener Tabak konsumieren (Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015; Fonmartya u. a. 2015), aber auch dass Nikotinabusus weiterhin eine wichtige Rolle bei der Entstehung von HPV-assoziierten oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen spielt (Anantharaman u. a. 2016; Riders u. a. 2022).

### 4.4 HPV-Subtypisierung

Im Rahmen der HPV-DNA-PCR wurde eine Subtypisierung der HPV-Typen vorgenommen. Die Häufigkeit des high-risk Typ, Typ 16 war mit 76 % in unserem Tumorkollektiv signifikant am höchsten. In den übrigen Proben kamen die high-risk Typen 35 (3), 33 (2), 56 (1), 58 (1) und 84 (1) in absteigender Häufigkeit vor. In der aktuellen Literatur wird die Häufigkeit von HPV-Typ 16 bei oropharyngealen Tumoren mit etwa 75-90% angegeben. Der ansonsten im Rahmen von Zervixkarzinomen am zweithäufigsten (nach Typ 16) auftretende Typ 18 spielt laut aktueller Literatur bei HPV-OPSCC mit 5% nur eine untergeordnete Rolle. In unseren Untersuchungen, konnte Typ 18 in keinem der Tumorsektate nachgewiesen werden und stimmt somit ebenfalls mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (Taberna u. a. 2017; Ducatman 2018; Gazzaz u. a. 2019). Die Ursachen für diese quantitativen Unterschiede zwischen Oropharynxkarzinomen und Zervixkarzinomen ist nicht abschließend geklärt, es wird vermutet, dass Unterschiede hinsichtlich des Epithels eine Rolle spielen könnten (Mollenhauer u. a. 2014). Somit konnten wir in unserer Studie ebenfalls passend zur aktuellen Literatur nachweisen, dass Typ 16 der am häufigsten nachgewiesene HPV-Typ in oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen ist und damit einen entscheidenden Risikofaktor, bei der Entstehung von HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx darstellt.

### 4.5 Geschlechts und Altersverteilung

Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten konnte in der HPV-positiven Kohorte, ein Männeranteil von 77% und ein Frauenanteil von 23% bestimmt werden.

Damit zeigt sich, passend zu anderen Beobachtungen eine deutlich häufigere Diagnose eines HPV-OPSCC in der männlichen Bevölkerung.

Eine ähnliche Geschlechterverteilung wurde auch in den meisten anderen Studien ermittelt (Gillison u. a. 2008a; Chernock u. a. 2009; Marur u. a. 2010; Ferlay u. a. 2015; Taberna u. a.

2017; Wang u. a. 2017; Meng u. a. 2018). Für das häufigere Auftreten bei Männern werden mehrere Punkte diskutiert, die allerdings noch weiterer Forschung bedürfen. Dazu gehören, dass Männer häufiger ihre Sexualpartner wechseln und häufiger riskante Sexualpraktiken (v.a. Oralverkehr) ausüben als Frauen (Taberna u. a. 2017). Darüber hinaus wird eine erhöhte Viruslast bei der Durchführung von Oralsex bei einer Frau, aufgrund einer eventuell erhöhten HPV-Prävalenz der Zervix diskutiert (Marur u. a. 2010). Des Weiteren spielen der erhöhte Konsum von Alkohol und vor allem Nikotin innerhalb der männlichen Bevölkerung eine entscheidende Rolle, da sich die karzinogenen Eigenschaften des Tabaks vermutlich auch negativ auf das biologische Verhalten eines HPV-positiven Plattenepithelkarzinoms, auswirken können (Ang u. a. 2010). Aber auch geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Tumorgenese sind denkbar (Gillison u. a. 2008a; Marur u. a. 2010; Mollenhauer u. a. 2014; Ferlay u. a. 2015).

Das mittlere Lebensalter in der HPV-positiven Kohorte betrug 69 Jahre, in der HPV-negativen Kohorte war es mit 71 Jahren geringfügig höher. Damit liegt das mittlere Alter in unserer Kohorte in etwa im Bereich des typischen mittleren Alters für diese Erkrankung in Deutschland, welches mit 65 Jahren angegeben wird (Robert-Koch-Institut 2018). Aufgrund dieses jedoch geringen Altersunterschiedes zwischen den beiden Gruppen, können wir nicht, wie in anderen Studien beschrieben, nachweisen, dass HPV-positive Patienten in jüngeren Jahren erkranken (Lassen 2010; Ducatman 2018; Robert-Koch-Institut 2018). Andere Arbeiten zeigen allerdings auch keinen wesentlichen Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen (Riders u. a. 2022; Lechner u. a. 2022).

#### 4.6 TNM-Klassifikation

Im Hinblick auf die TNM-Klassifikation lassen sich bei Patienten mit HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen Unterschiede beobachten.

Das T-Stadium war zwischen unseren Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich. Übereinstimmend mit anderen aktuellen Berichten (Attner u. a. 2010; Zengel u. a. 2012; Fakhry u. a. 2014), konnten wir ebenfalls eine Tendenz zu einem höheren Anteil von Patienten mit kleineren Stadien (T1 und T2) erkennen (65 % bei HPV+ vs. 50% bei HPV-). Größere T-Stadien (pT3 u. pT4) zeigten, in der HPV-positiven Gruppe, nur etwa ein Drittel der Tumore. Warum die Primärtumore von HPV-OPSCC kleiner sind als die der Plattenepithelkarzinome ohne HPV-Assoziation ist noch nicht abschließend geklärt. Allerdings besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen kleinen und langsam wachsenden Tumoren und dem häufig mit HPV assoziierten CUP-Syndrom (Cancer of Unknown Primary), bei dem der Primärtumor

zunächst unentdeckt bleibt, aber die diagnostizierte Metastase positiv auf HPV getestet wurde und damit ihren Ursprung sehr wahrscheinlich in einem HPV-positiven Plattenepithelkarzinom des Oropharynx hat (Weiss, Koopmann, und Rudack 2011; Robinson u. a. 2012; Zengel u. a. 2012; Yasui u. a. 2014).

#### 4.7 Lymphknotenstatus und Fernmetastasen

Für den N-Status konnten wir im Rahmen unserer Untersuchung keinen signifikanten Gruppenunterschied im Rahmen unserer Untersuchung, feststellen. Passend zur aktuellen Literatur war der Anteil der Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden, in der HPV-positiven Gruppe mit 94 % auffallend hoch. Von anderen Autoren wird dieser Anteil mit 73-93 % angegeben und ist typisch für diese Tumorentität (Chernock u. a. 2009; Ang u. a. 2010; Lewis u. a. 2010). Des Weiteren ist für HPV-assoziierte Lymphknotenmetastasen ein überwiegend zystisches Wachstum zu beobachten, das von der gelegentlich auftretenden pseudozystischen Regression, der verhornenden nicht HPV-assoziierten Lymphknotenmetastasen, zu unterscheiden ist.

Bei den HPV-positiven Lymphknotenmetastasen kommt es hingegen zu einer echten Zystenbildung, mit der für Zysten typisch glatten Oberfläche und meist klarem Zystensekret (Marur u. a. 2010; Westra 2012). Der Grund für diese echte Zystenbildung soll eine morphologische Analogie zur embryonal festgelegten Kryptenbildung im lymphoepithelialen Ursprungsgewebe darstellen (Thompson LD, Heffner DK 1998; Goldenberg u. a. 2008).

Das Auftreten von Fernmetastasen war in der HPV-positiven Gruppe signifikant niedriger. Lediglich 6 % wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Fernmetastase auf, wohingegen es in der HPV-negativen Gruppe 36 % waren. Damit können wir die Ergebnisse anderer Autoren teilen, die ebenfalls ein selteneres Auftreten von Fernmetastasen bei HPV-positiven Patienten beobachtet haben (Taberna u. a. 2017).

#### 4.8 Grading

Im Bezug auf das Grading der Patienten, konnten wir die in der aktuellen Literatur bestehende Meinung, dass HPV-positive Plattenepithelkarzinome ein allgemein schlechteres Grading aufweisen als Tumore ohne HPV-Assoziation, bekräftigen (Hafkamp u. a. 2008; Chernock u. a. 2009; Lassen 2010; Ducatman 2018). Je schlechter eine Tumorzelle differenziert ist, desto weniger ähnelt sie dem normalen Gewebe und desto größer ist ihr malignes Potenzial



(schnelles Wachstum, häufigere Metastasen und höhere Rezidivraten) (Schmoll, Höffken, Possinger et al. 2006).

Ein tendenziell schlechterer Differenzierungsgrad zeigte sich in unserer Arbeit in der Gruppe der HPV-positiven Patienten. Innerhalb dieser Gruppe wiesen 68 % einen mittleren Differenzierungsgrad (G2) und 32 % einen niedrigeren Differenzierungsgrad (G3) auf. Bei keinem der HPV-OPSCC wurde ein gut differenziertes (G1) Karzinom diagnostiziert. Innerhalb der HPV-negativen Gruppe ist der Anteil von gut differenzierten (G1) Karzinomen mit 7 % geringfügig größer, während der Anteil niedrig differenzierter (G3) Karzinome mit 14 % deutlich geringer ist. Karzinome mit mäßigem Differenzierungsgrad (G2) überwiegen innerhalb dieser Gruppe ebenfalls, mit 78 %.

Aktuell wird jedoch von der WHO eine Bestimmung des Differenzierungsgrades für Patienten mit HPV-OPSCC nicht mehr empfohlen, da ein Großteil der HPV-OPSCC sich als nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom manifestiert. Trotz der Tatsache, dass diese Tumore in der Regel weniger differenziert sind, zeigen Patienten mit einem nicht verhornenden Plattenepithelkarzinom paradoxerweise eine bessere Prognose (Chernock u. a. 2009). Normalerweise korreliert ein niedrigerer Differenzierungsgrad auch mit einer schlechteren Prognose, da mit zunehmender Entdifferenzierung auch das maligne Potential des Tumors zunimmt. Im Falle der HPV-OPSCC ist dieser Punkt jedoch nicht zutreffend und erklärt, warum der Differenzierungsgrad bei HPV-assoziierten oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen nicht mehr bestimmt werden soll.

In unserem Kollektiv wurde die Einteilung des Differenzierungsgrades unternommen, da zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unserer Patienten zwischen 2013-2017 noch die alte TNM-Klassifikation mit Angabe des Gradings bei HPV-OPSCC gültig war. Aufgrund dieser Ergebnisse bekräftigt sich die aktuelle TNM-Klassifikation, in der der Differenzierungsgrad nicht mehr bestimmt werden soll, da ein schlechterer Differenzierungsgrad normalerweise auch mit einem schlechteren Gesamtüberleben einhergeht.

#### 4.9 Histomorphologisches Wachstum

Desweiteren haben wir die Tumorsektate bezüglich ihrer Keratinisierung untersucht. In unserer Arbeit konnten wir eine signifikante Häufigkeit von nicht-verhornenden (NK) SCC feststellen. Innerhalb der Gruppe der HPV-positiven Tumore war der Anteil nicht-keratinisierender Plattenepithelkarzinome (NK) mit 62 % deutlich größer, als der der keratinisierenden Karzinome (K) mit 18 % und der partiell verhornenden OPSCC mit 20 %. Dieses Ergebnis zeigt, passend zur aktuellen Literatur, einen eindeutigen Unterschied im Hinblick auf die Morphologie von nicht HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen, die

typischerweise eine Keratinisierung aufweisen (Chernock u. a. 2009; Mollenhauer u. a. 2014; Jalaly u. a. 2015).

In einigen Fällen können keratinisierende Plattenepithelkarzinome ebenfalls p16/HPV-positiv sein, diese sollten daher trotz der Tatsache, dass der überwiegende Teil der HPV-OPSCC nicht verhornend ist, als HPV-OPSCC angesehen werden und damit auch wie diese behandelt werden (Chernock u. a. 2009; Jalaly u. a. 2015).

## 5 Zusammenfassung

Durch die Zunahme an HPV-Infektionen in den letzten Jahrzehnten kam es auch zu einem vermehrten Auftreten HPV-assoziiertes Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, die überwiegend im Oropharynx auftraten. Durch Unterschiede hinsichtlich der Tumorbilologie und der damit verbundenen, erhöhten Strahlensensitivität HPV-assoziiertes Karzinome, gegenüber den rein noxenassoziierten Karzinomen, zeigen Patienten mit einem HPV-OPSCC ein deutlich besseres Gesamtüberleben. Daher ist es von großem Interesse sichere und effiziente Testverfahren zu entwickeln, um zukünftig die Therapiemodalitäten für Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen im Sinne einer deeskalierenden Strahlen- und/oder Chemotherapie etablieren zu können und derzeit vor allem falsch p16 positiv getestete Patienten, weiterhin zuverlässig den Therapiemodalitäten die für nicht HPV-assoziiertes Karzinome gelten, zuzuführen.

Die derzeit hauptsächlich angewendeten Untersuchungsmethoden im Rahmen der histopathologischen Untersuchung HPV-assoziiertes oropharyngeales Plattenepithelkarzinome sind die p16-Immunhistochemie und der HPV-DNA-Nachweis. Bevorzugte Anwendung findet derzeit die alleinige p16-Immunhistochemie, da diese einfacher durchzuführen und mit wesentlich geringeren Kosten verbunden ist. Des Weiteren ist laut aktueller TNM-Klassifikation (UICC 2017) kein direkter HPV-DNA-Nachweis erforderlich.

In unserer Arbeit konnten wir die widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden, die laut aktueller Datenlagen vorliegen, bestätigen. Damit bekräftigen wir die Meinung, dass eine alleinige p16-Untersuchung als zuverlässiger Surrogatmarker nicht ausreichend ist. Eine kombinierte Anwendung dieser beiden Untersuchungsmethoden wäre zuverlässiger, kann aber nicht alle Diskrepanzen beseitigen. Für zukünftige klinische Studien erscheint es daher unabdingbar den Tumor-HPV-Status durch zuverlässige virologische Tests, die auf eine E6/E7-mRNA Untersuchung abzielen und nicht mehr, wie in vielen Studien, nur durch die Positivität des aktuellen Surrogatmarkers p16 zu bestimmen.

Genauere Testverfahren müssen entwickelt werden, bevor eine Änderung hinsichtlich deeskalierender Behandlungsmöglichkeiten für HPV-positive oropharyngeale Tumore gegenüber HPV-negativen Patienten Anwendung finden können. Da sonst auf Grundlage eines falschen Untersuchungsergebnisses falsche Therapieentscheidungen getroffen werden, die sich negativ auf das Überleben der Patienten auswirken können.

## Literaturverzeichnis

- A. Waldeyer. 1975. *Anatomie des Menschen*. 13. Walter de Gruyter.
- Alt-Epping et al. 2021. *Onkologie*. 2. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier.
- Anantharaman, Devasena, David C Muller, Pagona Lagiou, Wolfgang Ahrens, Ivana Holcátová, Franco Merletti, Kristina Kjærheim, u. a. 2016. „Combined effects of smoking and HPV16 in oropharyngeal cancer“. *International Journal of Epidemiology* 45 (3): 752–61. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw069>.
- Andrle, J, V H Schartinger, I Schwentner, M Deibl, und G M Sprinzl. 2009. „Initial staging examinations for head and neck squamous cell carcinoma: are they appropriate?“ *The Journal of Laryngology & Otology* 123 (8): 885–88. <https://doi.org/10.1017/S0022215109005258>.
- Ang, K. Kian, Jonathan Harris, Richard Wheeler, Randal Weber, David I. Rosenthal, Phuc Felix Nguyen-Tân, William H. Westra, u. a. 2010. „Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer“. *New England Journal of Medicine* 363 (1): 24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>.
- Ang, K. Kian, Andy Trotti, Barry W Brown, Adam S Garden, Robert L Foote, William H Morrison, Fady B Geara, Douglas W Klotch, Helmuth Goepfert, und Lester J Peters. 2001. „Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer“. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 51 (3): 571–78. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01690-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01690-X).
- Assmann, G., und K. Sotlar. 2011. „HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinogenese“. *Der Pathologe* 32 (5): 391–98. <https://doi.org/10.1007/s00292-011-1442-2>.
- Attner, Per, Juan Du, Anders Näsman, Lalle Hammarstedt, Torbjörn Ramqvist, Johan Lindholm, Linda Marklund, Tina Dalianis, und Eva Munck-Wikland. 2010. „The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer“. *International Journal of Cancer* 126 (12): 2879–84. <https://doi.org/10.1002/ijc.24994>.
- Baujat et al. 2010. „Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer“.
- Becker, C., B. G. Hofauer, N. Mansour, M. C. Ketterer, T. Schulz, und A. Knopf. 2021. „Die 8. Version der TNM-Klassifikation – Fluch oder Segen für das Oropharynxkarzinom?“ *HNO* 69 (2): 89–94. <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00875-4>.
- Bernier, Jacques, Christian Domenge, Mahmut Ozsahin, Katarzyna Matuszewska, Jean-Louis Lefèbvre, Richard H. Greiner, Jordi Giralt, u. a. 2004. „Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer“. *New England Journal of Medicine* 350 (19): 1945–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032641>.
- Boscolo-Rizzo, P, A Del Mistro, F Bussu, V Lupato, L Baboci, G Almadori, M C DA Mosto, und G Paludetti. 2013. „New Insights into Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma“. *Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale* 33 (2): 77–87.
- Bourhis, Jean, Michel Lapeyre, Jacques Tortochaux, Antoine Lusinchi, Atoussa Eteessami, Murielle Ducourtieux, Lionel Geoffrois, u. a. 2011. „Accelerated radiotherapy and concomitant high dose chemotherapy in non resectable stage IV locally advanced HNSCC: Results of a GORTEC randomized trial“. *Radiotherapy and Oncology* 100 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.07.006>.
- Budach, W, T Hehr, V Budach, C Belka, und K Dietz. 2006. „A Meta-Analysis of Hyperfractionated and Accelerated Radiotherapy and Combined Chemotherapy and Radiotherapy Regimens in Unresected Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck“. *BMC Cancer* 6 (Januar): 28–28. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-28>.
- Chaturvedi, Anil K., Eric A. Engels, Ruth M. Pfeiffer, Brenda Y. Hernandez, Weihong Xiao, Esther Kim, Bo Jiang, u. a. 2011. „Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States“. *Journal of Clinical Oncology* 29 (32): 4294–4301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
- Chernock, Rebecca D., Samir K. El-Mofty, Wade L. Thorstad, Curtis A. Parvin, und James S. Lewis. 2009. „HPV-Related Nonkeratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx: Utility of Microscopic Features in Predicting Patient Outcome“. *Head and Neck Pathology* 3

(3): 186–94. <https://doi.org/10.1007/s12105-009-0126-1>.

Chi, Angela C., Terry A. Day, und Brad W. Neville. 2015. „Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-an Update: Oral & Oropharyngeal Cancer Update“. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65 (5): 401–21. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>.

Cooper, Jay S., Thomas F. Pajak, Arlene A. Forastiere, John Jacobs, Bruce H. Campbell, Scott B. Saxman, Julie A. Kish, u. a. 2004. „Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck“. *New England Journal of Medicine* 350 (19): 1937–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>.

D’Souza, Gypsyamber, William H. Westra, Steven J. Wang, Annemieke van Zante, Alicia Wentz, Nicole Kluz, Eleni Rettig, u. a. 2017. „Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method“. *JAMA Oncology* 3 (2): 169–77. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3067>.

Ducatman, Barbara S. 2018. „The Role of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma“. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 142 (6): 715–18. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0083-RA>.

Fakhry, Carole, Qiang Zhang, Phuc Felix Nguyen-Tan, David Rosenthal, Adel El-Naggar, Adam S. Garden, Denis Soulieres, u. a. 2014. „Human Papillomavirus and Overall Survival After Progression of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma“. *Journal of Clinical Oncology* 32 (30): 3365–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1937>.

Ferlay, Jacques, Hai-Rim Shin, Freddie Bray, David Forman, Colin Mathers, und Donald Maxwell Parkin. 2010. „Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008“. *International Journal of Cancer* 127 (12): 2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>.

Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, und Freddie Bray. 2015. „Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012“. *International Journal of Cancer* 136 (5): E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.

Fonmartya, D., S. Cherière, H. Fleury, S. Eimer, C. Majoufre-Lefebvre, V. Castetbon, und E. de Monès. 2015. „Study of the Concordance between P16 Immunohistochemistry and HPV-PCR Genotyping for the Viral Diagnosis of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma“. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 132 (3): 135–39. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.01.003>.

Frampton, James E. 2010. „Cetuximab“. *Drugs* 70 (15): 1987–2010. <https://doi.org/10.2165/11205010-000000000-00000>.

Galluzzi, L., L. Senovilla, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, und G. Kroemer. 2012. „Molecular mechanisms of cisplatin resistance“. *Oncogene* 31 (15): 1869–83. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.384>.

Gazzaz, Malak Jamal, Caroline Jeffery, Daniel O’Connell, Jeffery Harris, Hadi Seikaly, und Vincent Biron. 2019. „Association of human papillomavirus related squamous cell carcinomas of the oropharynx and cervix“. *Papillomavirus Research* 8 (Oktober). <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100188>.

Gebbia V et al. 2007. „Cetuximab in squamous cell head and neck carcinomas. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi5-7. doi: 10.1093/annonc/mdm215. PMID: 17591832.“

Ghosh, Samit K., Nicholas J. Roland, Aman Kumar, Sankalap Tandon, Jeffrey L. Lancaster, Shaun R. Jackson, Andrew Jones, Huw Lewis Jones, Rebecca Hanlon, und Terry M. Jones. 2009. „Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck“. *Head & Neck* 31 (12): 1563–70. <https://doi.org/10.1002/hed.21124>.

Gibson, Michael K., Yi Li, Barbara Murphy, Maha H.A. Hussain, Ronald C. DeConti, John Ensley, und Arlene A. Forastiere. 2005. „Randomized Phase III Evaluation of Cisplatin Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Paclitaxel in Advanced Head and Neck Cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group“. *Journal of Clinical Oncology* 23 (15): 3562–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.057>.

Gillison, Maura L., Gypsyamber D’Souza, William Westra, Elizabeth Sugar, Weihong Xiao, Shahnaz Begum, und Raphael Viscidi. 2008a. „Distinct Risk Factor Profiles for Human

Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers“. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 100 (6): 407–20. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn025>.

———. 2008b. „Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers“. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 100 (6): 407–20. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn025>.

Goldenberg, David, Shahnaz Begum, William H. Westra, Zubair Khan, James Sciubba, Sara I. Pai, Joseph A. Califano, Ralph P. Tufano, and Wayne M. Koch. 2008. „Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon“. *Head & Neck* 30 (7): 898–903. <https://doi.org/10.1002/hed.20796>.

Götz., Carolin, Clara Bischof, Klaus-Dietrich Wolff, und Andreas Kolk. 2018. „Detection of HPV Infection in Head and Neck Cancers: Promise and Pitfalls in the Last Ten Years: A Meta-Analysis“. *Molecular and Clinical Oncology*, Oktober. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1749>.

Hafkamp, Harriët C., J.J. Manni, A. Haesevoets, A.C. Voogd, M. Schepers, F.J. Bot, A.H.N. Hopman, F.C.S. Ramaekers, und Ernst-Jan M. Speel. 2008. „Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas“. *International Journal of Cancer* 122 (12): 2656–64. <https://doi.org/10.1002/ijc.23458>.

Haughey BH et al. o. J. „Meta-Analysis of Second Malignant Tumors in Head and Neck Cancer: The Case for an Endoscopic Screening Protocol. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1992“.

Jalaly, Jalal B., James S. Lewis, Brian T. Collins, Xingyong Wu, Xiao-Jun Ma, Yuling Luo, und Cory T. Bernadt. 2015. „Correlation of P16 Immunohistochemistry in FNA Biopsies with Corresponding Tissue Specimens in HPV-Related Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx“. *Cancer Cytopathology* 123 (12): 723–31. <https://doi.org/10.1002/cncy.21600>.

Klöpffel et al. 2008. *Pathologie, Kopf-Hals-Region*. 3. Aufl. Springer.

Kolk, Andreas. 2018. „Einfluss onkogener Viren beim oralen Plattenepithelkarzinom“. *Der MKG-Chirurg* 11 (1): 21–29. <https://doi.org/10.1007/s12285-017-0137-y>.

Koneva, Lada A., Yanxiao Zhang, Shama Virani, Pelle B. Hall, Jonathan B. McHugh, Douglas B. Chepeha, Gregory T. Wolf, Thomas E. Carey, Laura S. Rozek, und Maureen A. Sartor. 2018. „HPV Integration in HNSCC Correlates with Survival Outcomes, Immune Response Signatures, and Candidate Drivers“. *Molecular cancer research : MCR* 16 (1): 90–102. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0153>.

Kreimer, Aimee R., Gary M. Clifford, Peter Boyle, und Silvia Franceschi. 2005. „Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review“. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14 (2): 467–75. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551>.

Kyzas, Panayiotis A., Evangelos Evangelou, Despina Denaxa-Kyza, und John P. A. Ioannidis. 2008. „18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis“. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 100 (10): 712–20. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn125>.

Lassen, Pernille. 2010. „The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome“. *Radiotherapy and Oncology* 95 (3): 371–80. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.04.022>.

Lechner, Matt, Jacklyn Liu, Liam Masterson, und Tim R. Fenton. 2022. „HPV-Associated Oropharyngeal Cancer: Epidemiology, Molecular Biology and Clinical Management“. *Nature Reviews Clinical Oncology* 19 (5): 306–27. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00603-7>.

Leslie et al. 1999. „Staging of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: A Comparison of MRI and CT in T- and N-Staging“. *Journal of Computer Assisted Tomography*. [https://journals.lww.com/jcat/Abstract/1999/01000/Staging\\_of\\_Squamous\\_Cell\\_Carcinoma\\_of\\_the\\_Oral.10.aspx](https://journals.lww.com/jcat/Abstract/1999/01000/Staging_of_Squamous_Cell_Carcinoma_of_the_Oral.10.aspx).

Lewis A, Kang R, Levine A, Maghami E. 2015. „The New Face of Head and Neck Cancer: The HPV Epidemic. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Sep;29(9):616-26. PMID: 26384796. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384796/>“. Cancer Network. 2015.

<https://www.cancernetwork.com/view/new-face-head-and-neck-cancer-hpv-epidemic>.

Lewis, James S., Beth Beadle, Justin A. Bishop, Rebecca D. Chernock, Carol Colasacco, Christina Lacchetti, Joel Todd Moncur, u. a. 2018. „Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists“. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 142 (5): 559–97. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0286-CP>.

Lewis, James S., Wade L. Thorstad, Rebecca D. Chernock, Bruce H. Haughey, James H. Yip, Qin Zhang, und Samir K. El-Mofty. 2010. „p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status“. *The American journal of surgical pathology* 34 (8). <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e84652>.

Lonneux, Max, Georges Lawson, Christophe Ide, Raymond Bausart, Marc Remacle, und Stanislas Pauwels. 2000. „Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose for Suspected Head and Neck Tumor Recurrence in the Symptomatic Patient“. *The Laryngoscope* 110 (9): 1493–97. <https://doi.org/10.1097/00005537-200009000-00016>.

Loree, Thom R., und Elliot W. Strong. 1990. „Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma“. *The American Journal of Surgery* 160 (4): 410–14. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80555-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80555-0).

Marklund, Linda, und Lalle Hammarstedt. 2010. „Impact of HPV in Oropharyngeal Cancer“. Herausgegeben von Rengaswamy Sankaranarayanan. *Journal of Oncology* 2011 (Dezember): 509036. <https://doi.org/10.1155/2011/509036>.

Marklund, Linda, Anders Näsman, Torbjörn Ramqvist, Tina Dalianis, Eva Munck-Wikland, und Lalle Hammarstedt. 2012. „Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer“. *Cancer Medicine* 1 (1): 82–88. <https://doi.org/10.1002/cam4.2>.

Marur, Shanthi, Gypsyamber D’Souza, William H. Westra, und Arlene A. Forastiere. 2010. „HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues in Management“. *The Lancet. Oncology* 11 (8): 781–89. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70017-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70017-6).

McMahon, J, C.J O’Brien, I Pathak, R Hamill, E McNeil, N Hammersley, S Gardiner, und E Junor. 2003. „Influence of condition of surgical margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer“. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41 (4): 224–31. [https://doi.org/10.1016/S0266-4356\(03\)00119-0](https://doi.org/10.1016/S0266-4356(03)00119-0).

Meites et al. 2021. *The 14th edition of the “Pink Book”*.

Meng, Hong-xue, Su-sheng Miao, Kexin Chen, Hui-ning Li, Guodong Yao, Jiashi Geng, Hongmei Wang, u. a. 2018. „Association of p16 as Prognostic Factors for Oropharyngeal Cancer: Evaluation of p16 in 1470 Patients for a 16 Year Study in Northeast China“. *BioMed Research International* 2018 (September). <https://doi.org/10.1155/2018/9594568>.

Mirghani, Haitham, und Pierre Blanchard. 2018. „Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer: Where do we stand?“ *Clinical and Translational Radiation Oncology* 8 (Januar): 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.10.005>.

Mizumachi, Takatsugu, Akihiro Homma, Tomohiro Sakashita, Satoshi Kano, Hiromitsu Hatakeyama, und Satoshi Fukuda. 2017. „Confirmation of the eighth edition of the AJCC/UICC TNM staging system for HPV-mediated oropharyngeal cancer in Japan“. *International Journal of Clinical Oncology* 22 (4): 682–89. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1107-0>.

Mollenhauer, M., G. Assmann, P. Zengel, O. Guntinas-Lichius, und S. Ihrler. 2014. „HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome“. *Der Pathologe* 35 (2): 127–42. <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1852-4>.

Muscatello, Luca, Riccardo Lenzi, Raul Pellini, Marco Giudice, und Giuseppe Spriano. 2010. „Marginal mandibulectomy in oral cancer surgery: a 13-year experience“. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 267 (5): 759–64. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1045-1>.

Ndiaye, Cathy, Marisa Mena, Laia Alemany, Marc Arbyn, Xavier Castellsagué, Louise Laporte, F Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé, und Helen Trottier. 2014. „HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis“. *The Lancet Oncology* 15 (12): 1319–31. <https://doi.org/10.1016/S1470->

2045(14)70471-1.

- Nelson, Heather H., Michael Pawlita, Dominique S. Michaud, Michael McClean, Scott M. Langevin, Melissa N. Eliot, und Karl T. Kelsey. 2017. „Immune Response to HPV16 E6 and E7 Proteins and Patient Outcomes in Head and Neck Cancer“. *JAMA Oncology* 3 (2): 178–85. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4500>.
- Nguyen, N.P., A. Chi, L.M. Nguyen, B.H. Ly, U. Karlsson, und V. Vinh-Hung. 2010. „Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity“. *QJM: An International Journal of Medicine* 103 (4): 229–36. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp176>.
- O’Sullivan, Brian, Shao Hui Huang, Jie Su, Adam S Garden, Erich M Sturgis, Kristina Dahlstrom, Nancy Lee, u. a. 2016. „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“. *The Lancet Oncology* 17 (4): 440–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4).
- Patel, Evan J., Jamie R. Oliver, Adam S. Jacobson, Zujun Li, Kenneth S. Hu, Moses Tam, Alec Vaezi, Luc G. T. Morris, und Babak Givi. 2022. „Human Papillomavirus in Patients With Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma“. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 166 (1): 109–17. <https://doi.org/10.1177/01945998211004586>.
- Pfister, David G., Sharon Spencer, David M. Brizel, Barbara Burtness, Paul M. Busse, Jimmy J. Caudell, Anthony J. Cmelak, u. a. 2014. „Head and Neck Cancers, Version 2.2014“. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw* 12 (10): 1454–87. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2014.0142>.
- Pignon, Jean-Pierre, Aurélie le Maître, Emilie Maillard, und Jean Bourhis. 2009. „Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients“. *Radiotherapy and Oncology* 92 (1): 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.
- Posner, M.R., J.H. Lorch, O. Goloubeva, M. Tan, L.M. Schumaker, N.J. Sarlis, R.I. Haddad, und K.J. Cullen. 2011. „Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial“. *Annals of Oncology* 22 (5): 1071–77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr006>.
- Prigge, Elena-Sophie, Marc Arbyn, Magnus von Knebel Doeberitz, und Miriam Reuschenbach. 2017. „Diagnostic Accuracy of P16INK4a Immunohistochemistry in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis“. *International Journal of Cancer* 140 (5): 1186–98. <https://doi.org/10.1002/ijc.30516>.
- Ragin et al. 2007. „The Epidemiology and Risk Factors of Head and Neck Cancer: a Focus on Human Papillomavirus“. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/154405910708600202>.
- Rautava, Jaana, und Stina Syrjänen. 2012. „Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis“. *Head and Neck Pathology* 6 (1): 3–15. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0367-2>.
- Regauer, S. 2012. „Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)“.
- Regelink, Gerreke, Jolijn Brouwer, Remco de Bree, Jan Pruijm, Bernard F. van der Laan, Willem Vaalburg, Otto S. Hoekstra, u. a. 2002. „Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities“. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 29 (8): 1024–30. <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0819-0>.
- Riders, A., M. Oberste, B. Abbaspour, A. Beule, und C. Rudack. 2022. „Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei Oropharynxkarzinomen in Abhängigkeit vom HPV-Status“. *HNO* 70 (2): 102–9. <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01076-3>.
- Rieckmann, Thorsten, Silke Tribius, Tobias J. Grob, Felix Meyer, Chia-Jung Busch, Cordula Petersen, Ekkehard Dikomey, und Malte Kriegs. 2013. „HNSCC cell lines positive for HPV and p16 possess higher cellular radiosensitivity due to an impaired DSB repair capacity“. *Radiotherapy and Oncology* 107 (2): 242–46. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.013>.
- Rietbergen, M.M., R.H. Brakenhoff, E. Bloemena, B.I. Witte, P.J.F. Snijders, D.A.M. Heideman, D. Boon, S. Koljenovic, R.J. Baatenburg-de Jong, und C.R. Leemans. 2013. „Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with



oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials“. *Annals of Oncology* 24 (11): 2740–45. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt319>.

Robert-Koch-Institut. 2018. „Robert-Koch-Institut“. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HPv.html;jsessionid=E9AA246D840FBF85B7052152D3771789.internet072#doc11064408bodyText3](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPv.html;jsessionid=E9AA246D840FBF85B7052152D3771789.internet072#doc11064408bodyText3).

Robinson, Max, Andrew Schache, Philip Sloan, und Selvam Thavaraj. 2012. „HPV Specific Testing: A Requirement for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Patients“. *Head and Neck Pathology* 6 (Suppl 1): 83–90. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0370-7>.

Rodgers Jr., Lawrence W., Scott P. Stringer, William M. Mendenhall, James T. Parsons, Nicholas J. Cassisi, und Rodney R. Million. 1993. „Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth“. *Head & Neck* 15 (1): 16–19. <https://doi.org/10.1002/hed.2880150104>.

Rosenthal, David I., Paul M. Harari, Jordi Giralt, Diana Bell, David Raben, Joyce Liu, Jeltje Schulten, Kian K. Ang, und James A. Bonner. 2016. „Association of Human Papillomavirus and p16 Status With Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab“. *Journal of Clinical Oncology* 34 (12): 1300–1308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5970>.

Royal College of Pathologists. 2021. „Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the oropharynx and nasopharynx.“ [https://bahno.org.uk/\\_userfiles/pages/files/g189\\_oropharynx\\_and\\_nasopharynx\\_dataset\\_for\\_publication.pdf](https://bahno.org.uk/_userfiles/pages/files/g189_oropharynx_and_nasopharynx_dataset_for_publication.pdf).

Schmoll, Höffken, Possinger et al. 2006. *Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie*. 4. Aufl. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/3-540-31303-6>.

Shah, Jatin P., Frank C. Candela, und Anil K. Poddar. 1990. „The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity“. *Cancer* 66 (1): 109–13. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900701\)66:1<109::AID-CNCR2820660120>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900701)66:1<109::AID-CNCR2820660120>3.0.CO;2-A).

Simard et al. 2014. „International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site“. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.01.016.

Sritippho, Thanun, Pareena Chotjumlong, und Anak Iamaroon. 2015. „Roles of Human Papillomaviruses and P16 in Oral Cancer“. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 16 (15): 6193–6200. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6193>.

Suh, Jeffrey D., Joel A. Sercarz, Elliot Abemayor, Thomas C. Calcaterra, Jeffery D. Rawnsley, Daniel Alam, und Keith E. Blackwell. 2004. „Analysis of Outcome and Complications in 400 Cases of Microvascular Head and Neck Reconstruction“. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 130 (8): 962–66. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.8.962>.

Syrjänen, Kari, Stina Syrjänen, Matti Lamberg, Seppo Pyrhönen, und Juhant Nuutinen. 1983. „Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis“. *International Journal of Oral Surgery* 12 (6): 418–24. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(83\)80033-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(83)80033-7).

Taberna, M., M. Mena, M. A. Pavón, L. Alemany, M. L. Gillison, und R. Mesía. 2017. „Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer“. *Annals of Oncology* 28 (10): 2386–98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx304>.

Takaoka, Sayaka, Masayasu Iwase, Makiko Uchida, Sayaka Yoshida, Gen Kondo, Hitoshi Watanabe, Masaru Ohashi, Masao Nagumo, und Satoru Shintani. 2007. „Effect of combining epidermal growth factor receptor inhibitors and cisplatin on proliferation and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells“. *International Journal of Oncology* 30 (6): 1469–76. <https://doi.org/10.3892/ijo.30.6.1469>.

Thompson LD, Heffner DK. 1998. „The clinical importance of cystic squamous cell carcinomas in the neck: a study of 136 cases“. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980301)82:5<944::aid-cnrc21>3.0.co;2-#. PMID: 9486586.

Tortora et al. 2006. *Anatomie und Physiologie*. Wiley-Blackwell.

Tribius, Silke, und Markus Hoffmann. 2013. „Human Papilloma Virus Infection in Head and Neck Cancer“. *Deutsches Ärzteblatt international*, März. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0184>.

- Trimmer, Elizabeth E., und John M. Essigmann. 1999. „Cisplatin“. Herausgegeben von David P. Ballou. *Essays in Biochemistry* 34 (November): 191–211. <https://doi.org/10.1042/bse0340191>.
- Vermorken, J.B., A. Psyri, R. Mesía, F. Peyrade, F. Beier, B. de Blas, I. Celik, und L. Licitra. 2014. „Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial“. *Annals of Oncology* 25 (4): 801–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt574>.
- Wagner, S., H. Reder, S. J. Sharma, N. Würdemann, C. Wittekindt, und J. P. Klußmann. 2018. „Das HPV-getriebene Oropharynxkarzinom – Inzidenz, Trends, Diagnose und Therapie“. *Der Urologe* 57 (12): 1457–63. <https://doi.org/10.1007/s00120-018-0810-4>.
- Wagner, Steffen, Shachi Jenny Sharma, Nora Wuerdemann, Jennifer Knuth, Henrike Reder, Claus Wittekindt, und Jens Peter Klussmann. 2017. „Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer“. *Oncology Research and Treatment* 40 (6): 334–40. <https://doi.org/10.1159/000477252>.
- Wang, Fengze, Hui Zhang, Yang Xue, Jiao Wen, Jun Zhou, Xinjie Yang, und Jianhua Wei. 2017. „A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas“. *Cancer Medicine* 6 (5): 910–17. <https://doi.org/10.1002/cam4.1045>.
- Wannenmacher et al. 2013. *Strahlentherapie*. 2. Aufl. Springer Berlin Heidelberg.
- Weiss, Daniel, Mario Koopmann, und Claudia Rudack. 2011. „Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma“. *Head & Neck* 33 (6): 856–62. <https://doi.org/10.1002/hed.21548>.
- Westra, William H. 2012. „The Morphologic Profile of HPV-Related Head and Neck Squamous Carcinoma: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Clinical Management“. *Head and Neck Pathology* 6 (Suppl 1): 48–54. <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0371-6>.
- Wigmore, Peter M., Sarah Mustafa, Maha El-Beltagy, Laura Lyons, Jariya Umka, und Geoff Bennett. 2010. „Effects of 5-FU“. In *Chemo Fog: Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment*, herausgegeben von Robert B. Raffa und Ronald J. Tallarida, 157–64. New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6306-2\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6306-2_20).
- Wilson, David D., Edwin F. Crandley, Austin Sim, Edward B. Stelow, Neil Majithia, David C. Shonka Jr, Mark J. Jameson, Paul A. Levine, und Paul W. Read. 2014. „Prognostic Significance of p16 and Its Relationship With Human Papillomavirus in Pharyngeal Squamous Cell Carcinomas“. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 140 (7): 647–53. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.821>.
- Wittekind, Christian. 2013. *TNM Klassifikation maligner Tumore 7. Aufl.* 7. Aufl. Wiley-VCH.
- Wittekindt, Christian. 2017. *TNM Klassifikation maligner Tumore. 8. Aufl.* 8. Aufl. Wiley-VCH.
- Wittekindt, Claus, Jens Peter Klußmann, und Steffen Wagner. 2018. „Oropharynxkarzinome: Wenn humane Papillomviren die Tumorauslöser sind“. *Dtsch Arztebl International* 115 (47): [10].
- Wittekindt, Claus, Steffen Wagner, Ayman Bushnak, Elena-Sophie Prigge, Magnus von Knebel Doeberitz, Nora Würdemann, Katharina Bernhardt, Jörn Pons-Kühnemann, Catharina Maulbecker-Armstrong, und Jens Peter Klussmann. 2019. „Increasing Incidence Rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus“. *Cancer Prevention Research* 12 (6): 375–82. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0098>.
- Wolff, Klaus-Dietrich, Markus Follmann, und Alexander Nast. 2012. „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“. *Dtsch Arztebl International* 109 (48): 829–35.
- Würdemann, Nora, Steffen Wagner, Shachi Jenny Sharma, Elena-Sophie Prigge, Miriam Reuschenbach, Stefan Gattenlöhner, Jens Peter Klussmann, und Claus Wittekindt. 2017. „Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma“. *Frontiers in Oncology* 7 (Juni): 129–129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00129>.
- Xu, Caroline C, Vincent L Biron, Lakshmi Puttagunta, und Hadi Seikaly. 2013. „HPV Status and second primary tumours in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma“. *Journal of*

*Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 42 (1): 36. <https://doi.org/10.1186/1916-0216-42-36>. Yasui, Toshimichi, Eiichi Morii, Yoshifumi Yamamoto, Tadashi Yoshii, Yukinori Takenaka, Susumu Nakahara, Takeshi Todo, und Hidenori Inohara. 2014. „Human Papillomavirus and Cystic Node Metastasis in Oropharyngeal Cancer and Cancer of Unknown Primary Origin“. *PLOS ONE* 9 (4): e95364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095364>. Zengel, Pamela, Gerald Assmann, Martin Mollenhauer, Andreas Jung, Karl Sotlar, Thomas Kirchner, und Stephan Ihrler. 2012. „Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity“. *Virchows Archiv* 461 (3): 283–90. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1290-3>. Zhan KY et al. 2017. „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 Oct;73:152-159. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.08.020. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28939068.“ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939068/>. Zilles et al. 2010. *Anatomie*. Springer Medizin Verlag.