



Technische Universität München

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Klinikum rechts der Isar

**Die Wertigkeit des HPV-Status und seines Nachweises im
Rahmen der Therapieentscheidungen bei oralen und
oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen – eine Metaanalyse**

Clara Margaretha Bischof

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dr. Andreas Kolk
2. Priv.-Doz. Dr. Gregor Weirich

Die Dissertation wurde am 23.08.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.03.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Hintergrund	3
	2.1 Klassifikation.....	3
	2.2 Anatomie	3
	2.2.1 Mundhöhle	3
	2.2.2 Pharynx.....	4
	2.2.3 CUP	5
	2.3 TNM-Klassifikation	6
	2.3.1 Primärtumor	6
	2.3.2 Lymphknotenmetastasen.....	7
	2.3.3 Fernmetastasen.....	8
	2.3.4 Stadieneinteilung.....	8
	2.4 Risikofaktoren	10
	2.5 Humane Papillomaviren	11
	2.6 Onkogenese	13
	2.6.1 Noxen-induzierte Karzinogenese	14
	2.6.2 HPV-induzierte Karzinogenese.....	14
	2.7 HPV-Nachweis.....	16
	2.7.1 Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	17
	2.7.2 In-situ-Hybridisierung (ISH).....	18
	2.7.3 Immunohistochemie (IHC)	19
	2.8 Therapiemöglichkeiten.....	20
	2.8.1 Radikale Tumorentfernung	21
	2.8.2 Strahlentherapie.....	21
	2.8.3 Chemotherapie	22
3	Motivation & Ziele	23
	3.1 Motivation	23
	3.1.1 Inzidenzrate und Nachweismethoden.....	23
	3.1.2 Überlebenswahrscheinlichkeit und Bevölkerungskollektiv	23
	3.2 Ziele.....	24
4	Material & Methodik.....	25
	4.1 Literaturrecherche.....	26
	4.2 Studieninklusion.....	26
	4.3 Datenerfassung	27
	4.4 Statistische Auswertung	28

5	Ergebnisse	31
	5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	31
	5.2 Patientenkollektiv	32
	5.3 Nachweismethoden.....	33
	5.4 Inzidenzrate HPV-assoziiertes Karzinome	35
	5.5 Inzidenzrate je nach Nachweismethode	39
	5.6 Untertypen	51
	5.7 Risikofaktoren	53
	5.7.1 Alter.....	53
	5.7.2 TNM	56
	5.7.3 Alkoholkonsum	58
	5.7.4 Tabakkonsum	59
	5.7.5 Geschlecht	60
	5.7.6 Land.....	62
	5.8 Überlebensrate	63
6	Diskussion	66
	6.1 Studienauswahl.....	66
	6.2 Inzidenzrate	66
	6.3 Nachweismethode.....	71
	6.4 Untertypen	74
	6.5 Profil.....	75
	6.6 Überlebenswahrscheinlichkeit.....	77
	6.7 Ausblick.....	86
7	Zusammenfassung	89
8	Literaturverzeichnis.....	92
9	Anhang	121
	9.1 Tabellenverzeichnis.....	121
	9.2 Abbildungsverzeichnis	122
	9.3 Auflistung aller in der Metaanalyse verwendeten Studien.....	124
10	Danksagung	128

Abkürzungsverzeichnis

11q13	Chromosom
a.	Arterie
alk.	Alkoholkonsum
CCND1	Gen, das für das Protein Cyclin D1 codiert
CI	confidence intervall (dt. Konfidenzintervall)
CRT	Chemo-Radiotherapie
CUP	cancer of unknown primary (dt. Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor)
DFS	disease free survival (dt. krankheitsfreies Überleben)
DNA	deoxyribonucleic acid (dt. Desoxyribonukleinsäure)
DSS	disease specific survival (dt. krankheitsspezifisches Überleben)
E1-E8	viral early genes (dt. frühe Virusproteine)
E2F	Familie von Transkriptionsfaktoren
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFr	epithelial growth factor receptor (dt. Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded tissue (dt. Formalin-fixiertes in Paraffin-eingebettetes Gewebe)
GP5+/6+	Primer
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma (dt. Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs)
HPV	Humanes Papillomavirus, (auch HP-Virus geschrieben); Untertypen: u.a. HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18
HPV+/HPV-	HPV positiv/ HPV negativ getestet
HR	hazard ratio
HR-HPV	high risk HPV (u.a. HPV-16, HPV-18)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, german

	modification (dt. internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation)
IHC	Immunohistochemie
ISH	In-situ-Hybridisierung
kbp	Maßeinheit für 1000 Basenpaare in der Genetik
L1 und L2	viral late genes (dt. späte Strukturproteine)
LR-HPV	low risk HPV (u.a. HPV-6, HPV-11)
m.	Muskel
mRNA	messenger RNA (dt. Boten-RNS)
MW	Mittelwert
n.s.	non significant (dt. nicht signifikant)
nm	Nanometer
OPaZT	siehe OPSCC, außerhalb Zungengrund und Tonsille
OPSCC	oropharyngeal squamos cell carcinoma (dt. Plattenepithelkarzinom des Oropharynx)
OR	odds ratio (dt. relative Chance, Chancenverhältnis)
OS	overall survival (dt. Gesamtüberleben)
OSCC	oral squamos cell carcinoma (dt. Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle)
p16	Protein 16, auch als CDK-Inhibitor 2A und p16 ^{INK4} bekannt
p53/ TP53	p53-Protein, ein Tumorsuppressor; TP53 ist das dazugehörige Gen
pat.	Patienten
PCR	polymerase chain reaction (dt. Polymerase-Kettenreaktion)
PFS	progression-free survival (dt. progressionsfreies Überleben)
pTNM	pathologische TNM
qRT-PCR	real-time quantitative PCR (dt. quantitative Echtzeit-PCR)
Rb, pRb	Retinoblastom-Protein, Tumorsuppressor
RD	risk difference (dt. relatives Risiko)

RE-Modell	Random effect-Modell (dt. Paneldatenmodell mit zufälligen Effekten)
RFS	recurrence-free survival (dt. rezidivfreies Überleben)
RNA	ribonucleic acid (dt. Ribonukleinsäure)
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen Klassifikation, Stadieneinteilung bösartiger Tumore nach Tumorausdehnung (T), Lymphknoten- (N) und Fernmetastasenbefall (M)
UICC	Union internationale contre le cancer (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs)
UV-Strahlung	ultraviolette Strahlung
y	years (dt. Jahre)

1 Einleitung

Kopf-Hals-Karzinome stellen weltweit die sechsthäufigste Malignomerkrankung des Menschen dar [Ferlay et al., 2010, Parkin et al., 2005]. Zu den Kopf-Hals-Karzinomen zählen alle malignen Tumore des oberen Aerodigestivtraktes, welcher sich vom Lippenrot bis zum Beginn des Ösophagus erstreckt. Über 90 % jener malignen Neubildungen stellen die Plattenepithelkarzinome dar (=HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma). Im Jahr 2008 wurden weltweit circa 633.000 neue Fälle diagnostiziert und rund 355.000 davon verliefen tödlich [Ferlay et al., 2010]. Die Inzidenzrate schwankt je nach geographischer Lokalisation und Zeitpunkt der Studie aufgrund der damit verbundenen unterschiedlich ausgeprägten Risikofaktoren. Im Jahr 2012 gab es in Deutschland 12.940 Neuerkrankungen an Mundhöhlen- und Rachenkarzinome, 5.393 der Fälle endeten tödlich [Robert-Koch-Institut, 2015]. In den letzten Jahrzehnten ließ sich eine sinkende Inzidenzrate, vor allem der Mundhöhlen-, Hypopharynx- und Larynxkarzinome, beobachten [Carvalho et al., 2005, Siegel et al., 2013, Sturgis et al., 2011]. Diese wurde dem in den industriellen Ländern stagnierenden bzw. verminderten Tabakkonsum, welcher zu den Hauptrisikofaktoren zählt, zugeschrieben [Carvalho et al., 2005, Siegel et al., 2013]. Im starken Kontrast dazu konnte aber eine rasante Zunahme der oropharyngealen und speziell der tonsillaren Karzinome wahrgenommen werden, welche mit einer HPV-Infektion in Verbindung gebracht wurde [Chaturvedi et al., 2011, Ernster et al., 2007, Hammarstedt et al., 2006, Licitra et al., 2008]. Trotz der steigenden Inzidenzraten und der immensen Wichtigkeit dieser Thematik bestehen immer noch einige Unklarheiten bezüglich HPV-assoziiertes Kopf-Hals-Karzinome. Es ist unumstritten, dass HPV-16 ursächlich zur Entstehung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen beitragen kann [Gillison et al., 2000, IARC, 2007, Stransky et al., 2011]. Ob dies auch für andere Regionen des Kopf-Hals-Bereichs sowie andere HPV-Typen zutrifft, ist noch nicht ausreichend erforscht. Ebenfalls unklar ist die Häufigkeit jener HPV-assoziierten Karzinome, denn die Inzidenzraten sind in der vorhandenen Literatur mit sehr unterschiedlichen Werten beziffert. In der vorliegenden Metaanalyse lag der niedrigste Anteil HPV-assozii-

ierter Kopf-Hals-Karzinome bei 5,68 % und der höchste bei 89,20 %. Die große Schwankungsbreite dürfte vor allem auf die nicht einheitlich definierten (Sub-)Lokalisationen, die nicht vorhandenen uniformen Standards bezüglich der Nachweismethoden, die unterschiedliche Qualität der Biopsien sowie die unterschiedlichen Studienzeitpunkte und die unterschiedlichen Länder, in denen die Untersuchungen stattgefunden haben (was zu differenzierten Risikofaktoren führt), zurückzuführen sein [Ferlay et al., 2010]. Das erste Ziel dieser Arbeit war daher, mit Hilfe der vorhandenen Literatur, mehr Klarheit bezüglich der Inzidenzraten, differenziert nach den Subregionen des Kopf-Hals-Bereichs, zu schaffen. Ein weiteres Ziel stellte der Vergleich der angewandten Nachweismethoden dar. Zusätzlich dazu wurde in dieser Studie beleuchtet, ob im Gegensatz zur Verteilung von Noxen-induzierten Karzinomen eine differenzierte Bevölkerungsschicht von HPV-assoziierten Karzinomen betroffen ist. Viele Studien behaupteten außerdem, dass Patienten mit HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen gegenüber jenen Patienten mit Karzinomen ohne dieser Viruslast, einen Überlebensvorteil aufweisen würden [Ang et al., 2010, Gillison et al., 2000, Klussmann et al., 2009b]. Die Gründe für diesen vermeintlichen Überlebensvorteil sind noch nicht ausreichend erforscht. Ebenso unklar ist, ob dieser Vorteil uneingeschränkt auf alle HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome zutreffend ist. Aufgrund dieser Behauptung wurde immer wieder diskutiert, ob für die Therapie HPV-assoziiierter Karzinome im Kopf-Hals-Bereich eine deeskalierte Therapieform ausreichend wäre [Adelstein et al., 2010, Ang et al., 2012, O'Sullivan et al., 2012, O'Sullivan et al., 2013]. Der Vorteil einer deeskalierten Therapieform liegt in den geringeren Nebenwirkungen und der daraus folgenden besseren Lebensqualität, allerdings dürfen dadurch die Überlebenschancen der Patienten zu keiner Zeit eingeschränkt werden. Ein weiteres wichtiges Ziel dieser Studie war somit, den in der Literatur beschriebenen Überlebensvorteil kritisch zu beleuchten und etwaige Einschränkungen herauszufiltern.

2 Hintergrund

2.1 Klassifikation

Die Kopf-Hals-Karzinome können hinsichtlich ihrer anatomischen Lokalisation weiter unterteilt werden und sind nach dem ICD-10-GM Katalog in folgende Kategorien gegliedert [DIMDI, 2018]:

- C00-C14 Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C30-C39 Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (hier zählen mit den Neubildungen der Nasenhöhle, der Nasennebenhöhlen und des Larynx nur C30-C32 zu den Kopf-Hals-Karzinomen).

2.2 Anatomie

Wie bereits oben erwähnt, zählen alle malignen Neubildungen des oberen Aerodigestivtrakts zu den Kopf-Hals-Karzinomen. Hierzu gehören somit Tumore der Lippen, der Zunge, der Mundhöhle, des Rachens, des Larynx, der Nasenhaupthöhle sowie der Nasennebenhöhlen und der großen Speicheldrüsen. Da in dieser Arbeit vor allem orale und oropharyngeale Plattenepithelkarzinome eine große Rolle spielen, sollen diese anatomischen Lokalisationen genauer erläutert werden.

2.2.1 Mundhöhle

Die Region erstreckt sich anterior vom nicht keratinisierten Lippenrot bis posterior zum Übergang des Hartgaumens in den Weichgaumen bzw. an der Zunge bis zum sulcus terminalis. Dies entspricht somit folgenden anatomischen Strukturen: nicht keratinisiertes Lippenrot, Vestibulum, Wangenschleimhaut, Gingiva, Alveolarfortsatz, retromolares Dreieck, Mundboden, anteriore 2/3 der Zunge, Vorderfläche des Weichgaumens und Hartgaumen. Fälschlicherweise

wird in den Studien häufig auch das posteriore 1/3 der Zunge zur Mundhöhle gerechnet, welches aber einen Teil des Oropharynx darstellt.

2.2.2 Pharynx

Der Pharynx ist ein 12-15 cm langer Muskelschlauch und erstreckt sich von kaudal des Os sphenoidale (=Keilbein) der Schädelbasis bis zur Höhe des Cartilago cricoidea (=Ringknorpel) und lässt sich in 3 Ebenen gliedern (Abbildung 1):

Nasopharynx: der Nasopharynx bildet den obersten Bereich des Rachens, über die Choanen besteht eine Verbindung zur Nasenhöhle. Ebenso existiert eine Verbindung zur Paukenhöhle über die tuba auditiva (=Ohrtrumpete). Die Begrenzung wird kranial durch das Os sphenoidale, posterior und lateral durch die Pharynxwände sowie kaudal durch das Gaumensegel gebildet.

Oropharynx: der Bereich des Oropharynx benötigt im Zusammenhang mit HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen, aufgrund der hohen Inzidenzraten, besondere Aufmerksamkeit. Die kraniale Begrenzung wird wiederum vom Gaumensegel gebildet und erstreckt sich kaudal bis zur superioren Kante des Os hyoideum (=Zungenbein). Der Übergang zur Mundhöhle wird durch die beiden Gaumenbögen begrenzt. Weitere Abgrenzungen bilden die lateralen Pharynxwände sowie die posteriore Pharynxwand. Der Oropharynx beinhaltet somit folgende wichtige anatomischen Strukturen: Weichgaumen, Uvula, posteriores 1/3 der Zunge und die paarig angelegten Tonsillae palatinae.

Hypopharynx: der unterste Abschnitt des Rachens erstreckt sich vom Os hyoideum bis zum Cartilago cricoidea.

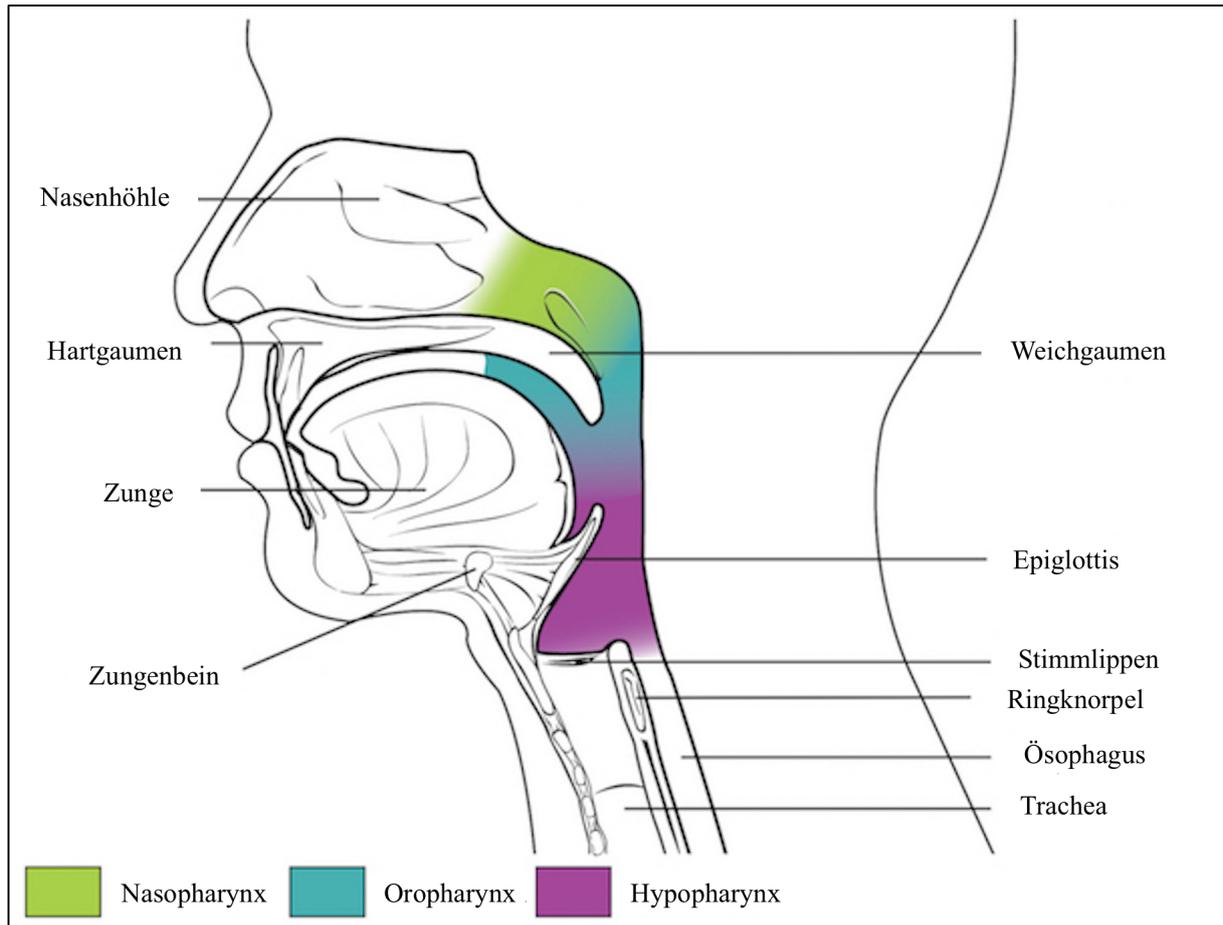


Abbildung 1: Die 3 Ebenen des Pharynx, modifiziert nach [OpenStax, 2015]

2.2.3 CUP

Auch dem sogenannten CUP-Syndrom (=cancer of unknown primary) kommt in Bezug auf HPV-positive HNSCC ein besonderer Stellenwert zu. Durch die Kombination der häufigen lymphogenen Metastasierung mit teilweise recht großen Metastasen und der oft geringen Größe sowie submukösen Lokalisation des Primärtumors, bleibt der Ausgangsort der Krebserkrankung anfangs oft unentdeckt. Bei solchen Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor kann bei zervikalen Lymphknotenmetastasen ein HPV-Test hilfreich sein, um den okkulten Primärtumor leichter zu detektieren. Bei negativem Ergebnis empfiehlt es sich aus demselben Grund eine EBV-Diagnostik durchzuführen [Mollenhauer et al., 2015, Park et al., 2012a].

2.3 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation, welche von dem Franzosen Pierre Denoix entwickelt wurde und die seit 1950 von der Union internationale contre le cancer (www.UICC.org) aktualisiert wird, erfasst das Ausmaß der Tumorerkrankung und dient der Einteilung maligner Tumore in Stadien. Das klinische Screening erfolgt vor der primären Therapie anhand klinischer Untersuchungen, inklusive bildgebender Materialien und Biopsien. Das Ergebnis (Staging) stellt häufig eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Therapieplanung dar. Während der primären Therapie können durch pathologische Untersuchungen des entfernten Materials zusätzliche Informationen gewonnen werden. Diese sogenannte pTNM-Klassifikation (p=pathologisch) ist häufig ausschlaggebend, ob eine adjuvante Therapie verordnet wird. Zusätzlich ist sie von hoher prognostischer Bedeutung, da spätere Tumorstadien häufig mit einer schlechteren Prognose einhergehen [Pulte et al., 2010].

Die Einteilung basiert auf den 3 Hauptkriterien:

T(=Tumor): größte Ausdehnung des Primärtumors; Infiltration von Nachbarstrukturen

N(=Nodus): Fehlen/Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen

M(=Metastasen): Fehlen/Vorhandensein von Fernmetastasen

Im Dezember 2016 wurde die 8. Version der TNM-Klassifikation publiziert und diese ist seit dem 1. Januar 2017 gültig [Wittekind, 2017]. In der aktualisierten Version werden nun auch zum ersten Mal speziell p16-positive Oropharynxkarzinome sowie p16-positive CUP berücksichtigt. Ebenfalls ergaben sich Änderungen für die Nasopharynxkarzinome. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die aktualisierte Version der TNM-Klassifikation den in dieser Metaanalyse verwendeten Studien noch nicht zur Verfügung stand.

2.3.1 Primärtumor

Für die meisten HNSCC gilt die in Tabelle 1 gelistete Einteilung. Je nach Lokalisation kann es aufgrund besonderer anatomischer Gegebenheiten geringe Abweichungen geben.

Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (intakte Basalmembran)
T1	Primärtumor ≤ 2 cm
T2	Primärtumor > 2 cm ≤ 4 cm
T3	Primärtumor > 4 cm
T4a	Mundhöhle: Primärtumor infiltrierte äußere Muskulatur der Zunge (M. genioglossus, M. hyoglossus, M. palatoglossus und M. styloglossus), Kieferhöhle oder Gesichtshaut Oropharynx: Primärtumor infiltrierte Larynx, äußere Muskulatur der Zunge (s.o.), Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Mundhöhle: Primärtumor infiltrierte Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis oder A. carotis interna Oropharynx: Primärtumor infiltrierte M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder A. carotis interna

Tabelle 1: Klassifikation Primärtumor [Greene et al., 2006, Wittekind, 2017]

Nach der aktualisierten 8. Version der TNM-Klassifikation ist die in Tabelle 1 genannte Einteilung auch speziell für p16-positive OPSCC gültig. Hinzu kommt die Infiltration des lateralen Nasopharynx durch den Primärtumor, außerdem wird nicht zwischen T4a und T4b unterschieden [Wittekind, 2017].

2.3.2 Lymphknotenmetastasen

Die Einteilung in Tabelle 2 ist für alle Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs, mit Ausnahme jener des Nasopharynx und der p16-positiven OPSCC, gültig. Die Klassifikation der Lymphknotenmetastasen bei Nasopharynxkarzinomen wird hier, aufgrund der niedrigen Relevanz für die vorliegende Arbeit, nicht weiter erläutert.

Nx	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	kein Anhalt auf regionale Lymphknotenmetastasen
N1	solide, ipsilaterale Lymphknotenmetastase ≤ 3 cm
N2a	solide, ipsilaterale Lymphknotenmetastase > 3 cm ≤ 6 cm

N2b	multiple, ipsilaterale Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm
N2c	bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm
N3	Lymphknotenmetastasen > 6 cm

Tabelle 2: Klassifikation Lymphknoten [Greene et al., 2006, Wittekind, 2017]

In der aktualisierten 8. Version der TNM-Klassifikation ist speziell für p16-positive OPSCC die in Tabelle 3 aufgelistete Einteilung gültig.

Nx	regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	kein Anhalt auf regionale Lymphknotenmetastasen
N1	ipsilaterale Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm
N2	bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm
N3	Lymphknotenmetastasen > 6 cm

Tabelle 3: Klassifikation Lymphknoten OPSCC p16+ [Wittekind, 2017]

2.3.3 Fernmetastasen

Für alle Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs gilt die in Tabelle 4 gelistete Einteilung.

Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Anhalt auf Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 4: Klassifikation Fernmetastasen [Greene et al., 2006, Wittekind, 2017]

2.3.4 Stadieneinteilung

In Tabelle 5 ist die für fast alle Kopf-Hals-Karzinome (nicht für Nasopharynxkarzinome) gültige Stadieneinteilung dargestellt. Tabelle 6 zeigt die Einteilung speziell für p16-positive OPSCC.

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

Tabelle 5: Einteilung in Stadien [Greene et al., 2006, Wittekind, 2017]

Stadium	T	N	M
I	T1, T2	N0, N1	M0
II	T1, T2	N2	M0
III	T3	N0-N2	M0
	T1-T4	N3	M0
IV	T4	N0-N3	M0
	T1-T4	N0-N3	M1

Tabelle 6: Einteilung in Stadien OPSCC p16+ [Wittekind, 2017]

Bezüglich der CUP wird in der aktualisierten 8. Version eine mögliche EBV- oder p16-Positivität berücksichtigt. CUP, welche EBV-positiv sind, werden nach den Stadien der Nasopharynxkarzinome (hier nicht dargestellt) eingeteilt. Bei CUP mit hoher p16-Expression wird die Stadieneinteilung analog zu den p16-positiven OPSCC (Tabelle 6) vorgenommen. Wenn weder eine EBV- noch p16-Positivität nachgewiesen werden konnte, ist eine extra für CUP abgeänderte Einteilung (hier nicht dargestellt) gültig.

2.4 Risikofaktoren

Die Ätiologie kanzerogener Tumore des Aerodigestivtraktes ist multifaktoriell. An der Entstehung dieser Tumore sind sowohl endogene als auch exogene Faktoren beteiligt. In der Vergangenheit stellten exogene Faktoren die bedeutendsten Risikofaktoren für Kopf-Hals-Karzinome dar, als Hauptrisikofaktoren sind hier chronischer Tabak- und Alkoholabusus zu nennen [Blot et al., 1988, Olshan, 2010, Robert-Koch-Institut, 2015, Znaor et al., 2003]. Das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom des oberen Aerodigestivtraktes und speziell der Mundhöhle zu erkranken, steigt mit der Gesamtmenge des Tabak- und Alkoholkonsums [Altieri et al., 2002, Corrao et al., 1999]. Bei Konsum beider Noxen entsteht ein überadditives bzw. multiplikatives Risiko für die Entartung der Mundschleimhaut zum Plattenepithelkarzinom, da Alkohol als Lösungsmittel fungiert und somit noch mehr kanzerogene Stoffe aus dem Tabakrauch freigesetzt werden können [Altieri et al., 2002, Corrao et al., 1999, Talamini et al., 2002]. Die Kanzerogene des Tabakrauchs können mit der DNA kovalente Bindungen eingehen und somit Punktmutationen hervorrufen, welche wiederum zur Schädigung der DNA führen [Biolchini et al., 2005, Newcomb et al., 1992]. Sowohl eine mangelnde Mundhygiene mit Plaques und starker Bakterienbesiedlung, als auch chronische mechanische Irritationen durch schlechtsitzenden Zahnersatz scheinen die Entstehung zu begünstigen [Schwenzer et al., 2011, Talamini et al., 2000]. Das vor allem in Entwicklungsländern weit verbreitete Kauen der Betelnuss zählt ebenso wie Malnutrition (Vitamin A, C) zu den weiteren exogenen Faktoren [Licitra et al., 2002]. Speziell für nasopharyngeale bösartige Neubildungen werden berufliche Schadstoffexpositionen (z.B. Holzstaub, Teer) mitverantwortlich gemacht, außerdem birgt für sonnenexponierte Stellen (Lippenkarzinome) die UV-Strahlung ein gewisses Risiko [Robert-Koch-Institut, 2015, Schwenzer et al., 2011]. Den häufigsten endogenen Risikofaktor stellt seit geraumer Zeit die Gruppe der humanen Papillomaviren dar [IARC, 2007], 1983 wurde HPV erstmals in Zusammenhang mit Kopf-Hals-Karzinomen erwähnt [Syrjanen et al., 1983]. Vor allem die Anzahl der durch HPV hervorgerufenen Oropharynxkarzinome ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen, von 1988 bis 2004 um 225 % [Chaturvedi et al., 2011]. Es wird angenommen, dass 40 von 100 Krebserkrankungen des Rachens mit HPV in Verbindung stehen [Robert-Koch-Institut, 2015]. Bis zum Jahr 2020 werden HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome voraus-

sichtlich die Zervixkarzinome, welche derzeit die am häufigsten mit HPV-assoziierten Karzinome darstellen, in ihrer Häufigkeit übertreffen [Chaturvedi et al., 2011]. Von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurde HPV 2007 als offizieller Risikofaktor für oropharyngeale Plattenepithelkarzinome anerkannt [IARC, 2007]. Einen weiteren endogenen Risikofaktor, speziell für nasopharygeale Karzinome, stellt das Epstein-Barr-Virus dar; ebenso wird eine genetische Prädisposition diskutiert [Robert-Koch-Institut, 2015, Wolff, 2012].

2.5 Humane Papillomaviren

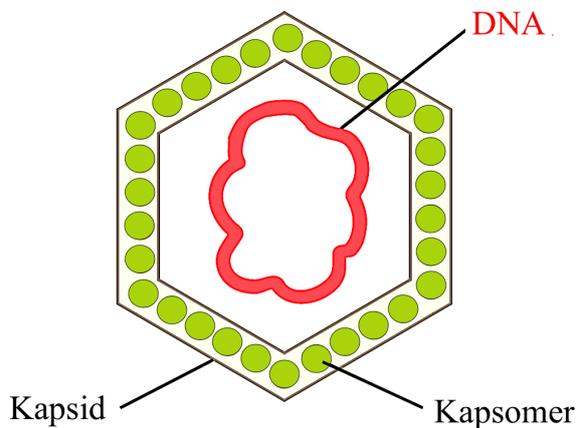


Abbildung 2: Humanes Papillomavirus, modifiziert nach [Suerbaum, 2012]

Humane Papillomaviren gehören mit ihren zahlreichen Serotypen der Gruppe der Papillomaviridae an. Die unbehüllten Viruspartikel haben einen Durchmesser von 45-55 nm und bestehen aus einem Ikosaeder-Kapsid, das die, als zirkuläres Doppelstrangmolekül vorliegende, DNA (etwa 8 kbp) enthält (Abbildung 2) [Hof et al., 2014, Suerbaum, 2012]. Man unterscheidet zwischen frühen (E1, E2, E4-E7) und späten (L1, L2) Genen, die für Struktur- und Regulatorproteine kodieren [Suerbaum, 2012]. Die weit verbreiteten, epitheliotropen DNA-Viren verursachen meist gutartige Warzen oder Kondylome, können jedoch auch ursächlich zur malignen Entartung beitragen [Suerbaum, 2012]. Inzwischen sind mehr als 100 verschiedene Typen der

humanen Papillomaviren bekannt, jedoch nicht alle besitzen ein gleich hohes karzinogenes Potenzial. Bezüglich der Malignität wird in 2 Gruppen eingeteilt: Niedrigrisiko-Typen (u.a. HPV-6, HPV-11) und Hochrisiko-Typen (u.a. HPV-16, HPV-18) [Suerbaum, 2012]. Harmlose Genitalwarzen werden in 90 % der Fälle durch HPV-6 und HPV-11 ausgelöst [Suerbaum, 2012], im Gegensatz dazu sind die Hochrisiko-Typen, vorwiegend HPV-16 und HPV-18, in über 99,7 % der Fälle an der Entstehung von Zervixkarzinomen beteiligt. Aber auch die maligne Entartung von Penis-, Vulva-, Anus- und Kopf-Hals-Tumoren, speziell solche des Oropharynx, kann HPV-assoziiert sein [Crum et al., 1997, Gillison et al., 2000, Kayes et al., 2007, Parkin et al., 2006]. Auch oropharyngeale HPV-assoziierte Tumore werden hauptsächlich durch den Hochrisikotyp HPV-16 verursacht [D'Souza et al., 2007]. Geringste Mikrotraumen sind ausreichend, dass durch den Kontakt mit virushaltigem Warzenmaterial (direkter Hautkontakt, indirekter Kontakt durch Kleidung sowie in Schwimmbädern und Gemeinschaftsduschen), die Erreger kutaner Warzen in die Haut eindringen können. Bei benignen Tumoren findet eine Besiedlung der epithelialen Basalzellen durch das HP-Virus statt, die Replikation des Genoms erfolgt durch eine exakt kontrollierte virale Genexpression und liegt episomal in der Zelle vor. Die viralen Proteine E6 und E7 unterdrücken die antiproliferativen Tumorsuppressorproteine, p53 und Rb, dadurch wird die Zellteilung aufrechterhalten. Die vermehrte, ungehemmte Proliferation führt zur Ausbildung der Warzen. Die späten Proteine (L1, L2) werden nicht in den Basalzellen exprimiert, sondern erst in den sich differenzierenden Zellen. Die Viren setzen sich in der obersten Epithelschicht zusammen, es kommt zur Apoptose der Wirtszelle und der Freisetzung infektiöser, viraler Partikel [Hof et al., 2014].

Im Gegensatz zu den noch nicht ausreichend geklärten Übertragungswegen, die zu einer oralen HPV-Infektionen führen, gilt es als gesichert, dass die Übertragung genitaler HPV-Infektionen via sexuellen Kontakt, gelegentlich auch perinatal, geschieht [Darai, 2012]. Es gilt als sehr wahrscheinlich, dass auch orale HPV-Infektionen durch sexuellen Kontakt übertragen werden [D'Souza et al., 2009, Herrero et al., 2003]. Die Tatsache, dass Neugeborene HPV-positiver Mütter [Watts et al., 1998] sowie Jugendliche vor ihrem ersten sexuellen Kontakt selten an oralen HPV-Infektionen leiden [Koch et al., 1997] und diese Infektionen mit Beginn der sexuellen Aktivität ansteigen [Kellokoski et al., 1992], unterstützen diese Annahme. Für die heut-

zutage sehr hohen HPV-Durchseuchungsraten dürften die sich in den letzten Jahrzehnten veränderten Sexualpraktiken mitverantwortlich sein [D'Souza et al., 2009, Herrero et al., 2003]. Es wird angenommen, dass 85 % aller Erwachsenen einmal in ihrem Leben eine HPV-Infektionen durchmachen [Schiffman et al., 2007], die Mehrzahl der Infektionen verläuft inapparent, trägt jedoch zur weiteren Verbreitung teil.

Ebenfalls unklar ist, wie lange eine orale HPV-Infektionen persistieren muss, um ein Karzinom hervorrufen zu können. Auch die Frage nach prädisponierenden Faktoren für eine orale HPV-Infektion, die einen wichtigen Ansatzpunkt für präventive Maßnahmen darstellen würden, ist weitestgehend ungeklärt. Unklar ist auch, ob möglicherweise Risikofaktoren oder Kofaktoren wie genetische Dispositionen, Immunsuppression, Ernährungsfaktoren oder Tabak und Alkoholkonsum das Entstehen einer malignen Neubildungen aus einer bestehenden HPV-Infektion begünstigen [Mork et al., 2001].

2.6 Onkogenese

HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome, die eine rasch ansteigende Inzidenzrate aufweisen, treten im Gegensatz zu Noxen-induzierten Karzinomen in einer differenzierten Bevölkerungsschicht auf. Noxen-induzierte Karzinome betreffen meist Männer im 5.-6. Lebensjahrzehnt mit einer langjährigen Geschichte des Tabak- und Alkoholabusus, im Kontrast dazu sind Patienten mit HPV-assoziierten tumorösen Geschehen zum Zeitpunkt der Tumordiagnose häufig jünger sowie seltener Tabak- und Alkoholkonsumenten [Klozar et al., 2008, Weinberger et al., 2006]. Außerdem weisen Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen tendenziell einen höheren sozioökonomischen Status sowie einen höheren Bildungsgrad auf [Benard et al., 2008]. Auch bezüglich der Ethnie existieren statistisch signifikante Unterschiede, demnach sind Kaukasier weitaus häufiger betroffen als dunkelhäutige Menschen (34 % vs. 4 % aller HNSCC) [Settle et al., 2009]. Den beiden Erkrankungen liegen - wie in Tabelle 7 gelistet und in Abbildung 3 und 4 schematisch dargestellt - zwei unterschiedliche pathogene Prozesse zu Grunde [Braakhuis et al., 2004, Jung et al., 2010, Lindquist et al., 2007].

2.6.1 Noxen-induzierte Karzinogenese

Einen wichtigen Faktor bei der Entstehung von Tumorerkrankungen stellen fehlende Mechanismen zur Zellzykluskontrolle sowie fehlende Apoptose auslösende zelluläre Programme dar. Die Akkumulation der durch Noxen hervorgerufenen Mutationen führt zu einer Destabilisierung des Genoms. Die Kompensation durch zelleigene Mechanismen versagt und die Karzinogenese kann fortschreiten. In toxininduzierten Karzinomen lässt sich häufig ein mutiertes Tumorsuppressorprotein p53 finden sowie ein überexprimierter Wachstumsfaktor EGFr. [Wagner et al., 2012]

2.6.2 HPV-induzierte Karzinogenese

Im Vergleich dazu finden bei HPV-assoziierten Karzinomen meist keine Mutationen statt. Bei persistierenden Infektionen mit HPV steigt die Wahrscheinlichkeit einer Spontanintegration der Virus-DNA in das Wirtsgenom (wichtiger Unterschied zu benignen Tumoren, bei denen das Genom episomal vorliegt). Diese Integration führt auch im Virusgenom zu strukturellen Veränderungen. Meist wird das virale E2-Protein beschädigt bzw. deletiert, dadurch gehen dessen repressiven Eigenschaften auf die Aktivität der viralen Proteine E6 und E7 verloren. Somit kommt es zu einer Inaktivierung der wichtigen Tumorsuppressorproteine, p53 und pRb. Die Folgen sind der Verlust der Zellzykluskontrolle, durch die einerseits verhinderte Apoptose (p53) sowie die ungestörte Proliferation durch fehlende Inhibition E2F durch pRb. Außerdem kommt es durch die Inaktivierung von pRb zu einer Überexpression von p16, das einen indirekten Indikator für eine HPV-Infektion darstellt [Wagner et al., 2012].

	HPV-induziert	Noxen-induziert
p53-Mutation	selten, Wildtyp	häufig
Rb-Expression	niedrig	hoch
p16-Expression	hoch	niedrig
EGFr-Expression	niedrig	hoch

Tabelle 7: Vergleich HPV-induziert/Noxen-induziert

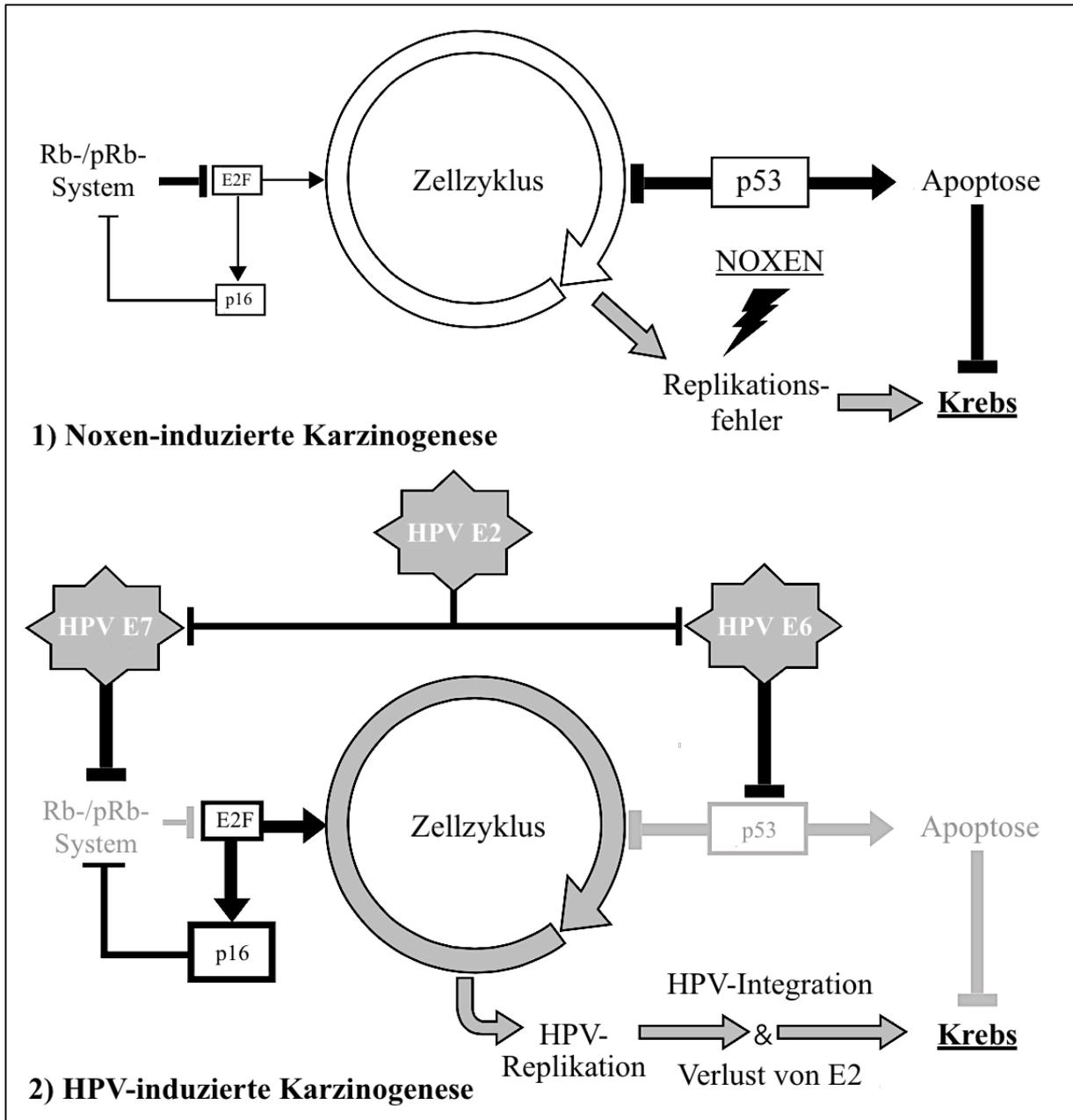


Abbildung 3: Noxen-induzierte/HPV-induzierte Karzinogenese 1, modifiziert nach [Wagner et al., 2012]

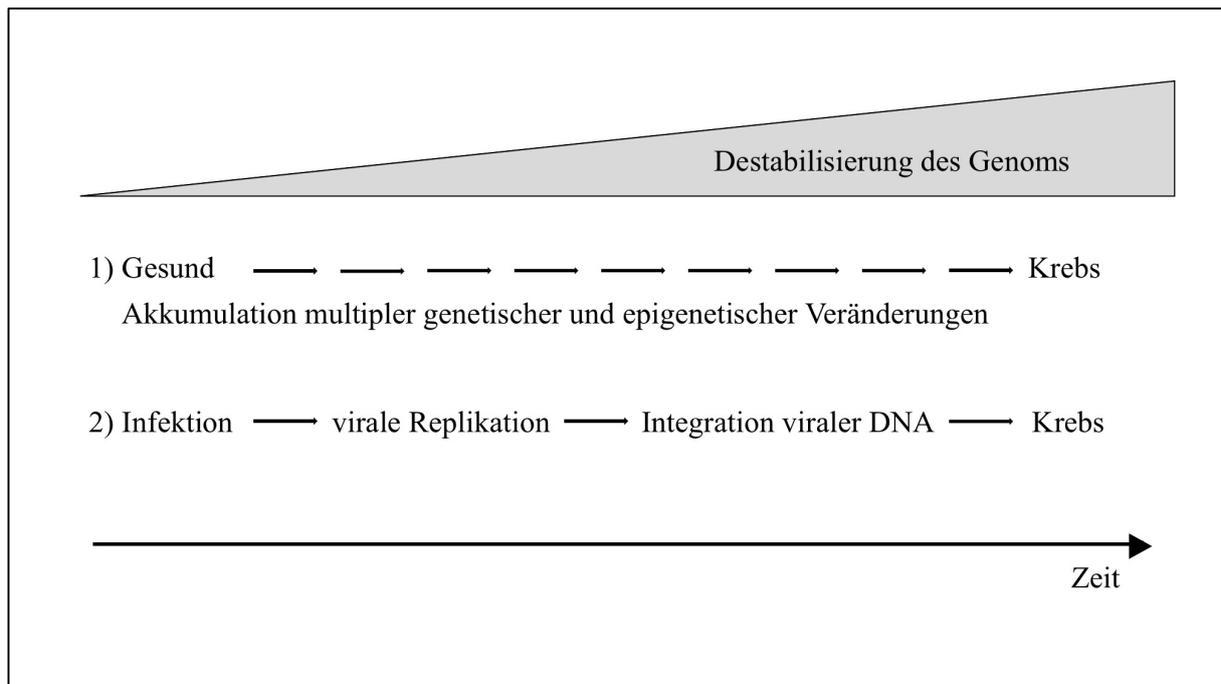


Abbildung 4: Noxen-induzierte/HPV-induzierte Karzinogenese 2, modifiziert nach [Wagner et al., 2012]

2.7 HPV-Nachweis

Für den Nachweis der humanen Papillomaviren bei HNSCC bestehen keine einheitlichen Standards. Am häufigsten wird der HPV-Status mit Hilfe von Amplifikationstechniken zum Nachweis viraler DNA bzw. mRNA in entnommenen Biopsie-Präparaten oder durch die Färbung histologischer Schnitte ermittelt. Die Meinungen bezüglich der verlässlichsten Methode variieren, jedoch bietet eine kombinierte Technik (p16 IHC gefolgt von GP5+/6+ PCR) wahrscheinlich die zuverlässigste Bestimmung [Smeets et al., 2007]. Auch neuere Studien zeigen, dass die Bestimmung der HPV-Assoziation mit alleiniger p16 IHC bzw. HPV-16 DNA Testung zu vielen falsch-positiven Ergebnissen führt und daher nicht verwendet werden sollte [Götz, 2016, Liang et al., 2012]. Bei der HPV-Testung ist nicht nur die Klassifikation, ob eine HPV-Positivität vorliegt, entscheidend, sondern vor allem auch, ob die vorhandene HPV-Infektion auch ursächlich für die Kanzerogenese verantwortlich ist [Boscolo-Rizzo et al., 2016]. Die in Tabelle 8 aufgelisteten Merkmale untermauern eine ursächliche Rolle der HPV-Infektion bei der Pathogenese der HNSCC. Des Weiteren sind in Tabelle 8 die daraus folgenden Konsequenzen und deren Nachweis zusammengefasst.

Notwendige Merkmale	Konsequenzen	Marker
mindestens eine virale Genom Kopie pro Tumorzelle	Präsenz von HPV-DNA	HPV-DNA Nachweis mit Hilfe von PCR oder ISH
aktive Transkription von den Onkogenen E6 und E7	Präsenz von E6 und E7 mRNA	HPV E6 und E7 mRNA Nachweis mit Hilfe von PCR
Interaktion der viralen Onkoproteinen mit Zellzykluskontrolle Proteinen	Inaktivierung pRb	geringe pRb Expression, Nachweis mit Hilfe von IHC
	Inaktivierung p53	geringe p53 Expression, Nachweis mit Hilfe von IHC, Wildtyp TP53
	Inaktivierung pRb	hohe p16 Expression, Nachweis mit Hilfe von IHC
	Downregulation des CCND1 Gens	geringe cyclin D1 Expression, Nachweis mit Hilfe von IHC

Tabelle 8: Merkmale durch HPV-Infektionen hervorgerufener HNSCC [Boscolo-Rizzo et al., 2016, Dyson et al., 1989, Scheffner et al., 1990]

2.7.1 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die PCR dient der Amplifikation der DNA (RNA wird erst mit Hilfe reverser Transkriptasen in DNA umgewandelt) in vitro, kann mehrmals wiederholt werden und geht mit einer exponentiellen Vermehrung der DNA einher. Die Methode ist höchst sensibel und lässt den eindeutigen Nachweis kleinster Mengen DNA zu. Die PCR besteht aus 20-40 Zyklen, wovon sich jeder in 3 Schritte unterteilen lässt: Denaturierung, Annealing und Elongation. Der Ablauf der PCR ist in Abbildung 5 skizziert. Durch Erhöhung der Temperatur auf 95 °C kommt es zur Auflösung der Wasserstoffbrückenbindungen und somit zur Denaturierung des zu amplifizierenden Doppelstrangs. Nach Abkühlung der Temperatur auf 40-70 °C können die zugesetzten Primer (15-30 Basen lange, synthetische Oligodesoxyribonukleotide, z. B. GP5+/6+) an die komplementären Basenpaare am 3'Ende der DNA binden (Annealing). Die Elongation zu wiederum vollständigen Doppelsträngen übernimmt die DNA-Polymerase, die jeweils die komplementären Basenpaare anfügt, bei ca. 70-72 °C. Nachdem die DNA erfolgreich vermehrt wurde, muss sie noch sichtbar gemacht werden. Dies erfolgt zum Beispiel mittels Gel-Elektrophorese, Anfärben der DNA durch Fluoreszenzfarbstoff oder durch eine Hybridisierungsreaktion mit einer Sonde.

Neben der qualitativen PCR, bei welcher bestimmte Gensequenzen sichtbar gemacht werden können (Ergebnis ist entweder positiv oder negativ), gibt es auch eine quantitative Variante. Bei der sogenannten Real-Time-PCR erfolgt die Amplifikation mit einem fluoreszierenden Material, welches sich in die DNA einlagert. Anhand der Fluoreszenzmenge kann auf die DNA-Menge geschlossen werden. [Hof et al., 2014, Löffler, 2008, Rassow et al., 2012]

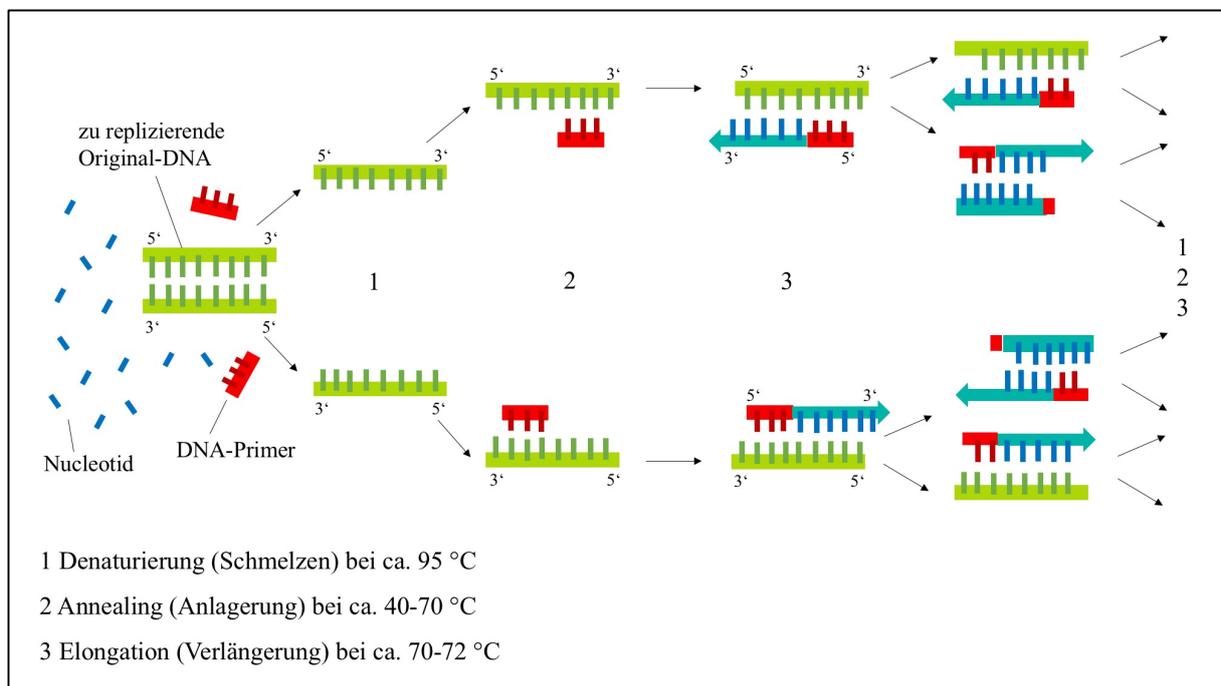


Abbildung 5: Polymerasekettenreaktion, modifiziert nach [Enzoklop, 2013]

2.7.2 In-situ-Hybridisierung (ISH)

Die In-situ-Hybridisierung dient zum direkten Nachweis von DNA (auch RNA-Nachweis möglich, jedoch diffiziler) in Geweben, einzelnen Zellen, Zellkompartimenten oder Chromosomen. Im Vergleich zur PCR erfolgt der Nachweis in situ und nicht in vitro. Ähnlich wie bei der PCR erfolgt erst eine Denaturierung der DNA in Einzelstränge, darauf folgt die Hybridisierung mit einem synthetischen, komplementären Oligonukleotid zum Doppelstrang. Das Oligonukleotid wird mit einem detektierbaren Marker versehen (entweder radioaktiv-, fluorogenmarkierte oder

chemisch modifizierte Nukleotide) wodurch einzelne infizierte Zellen am Gewebeschnitt erkannt werden können [Hof et al., 2014]. Dieser Prozess ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt.

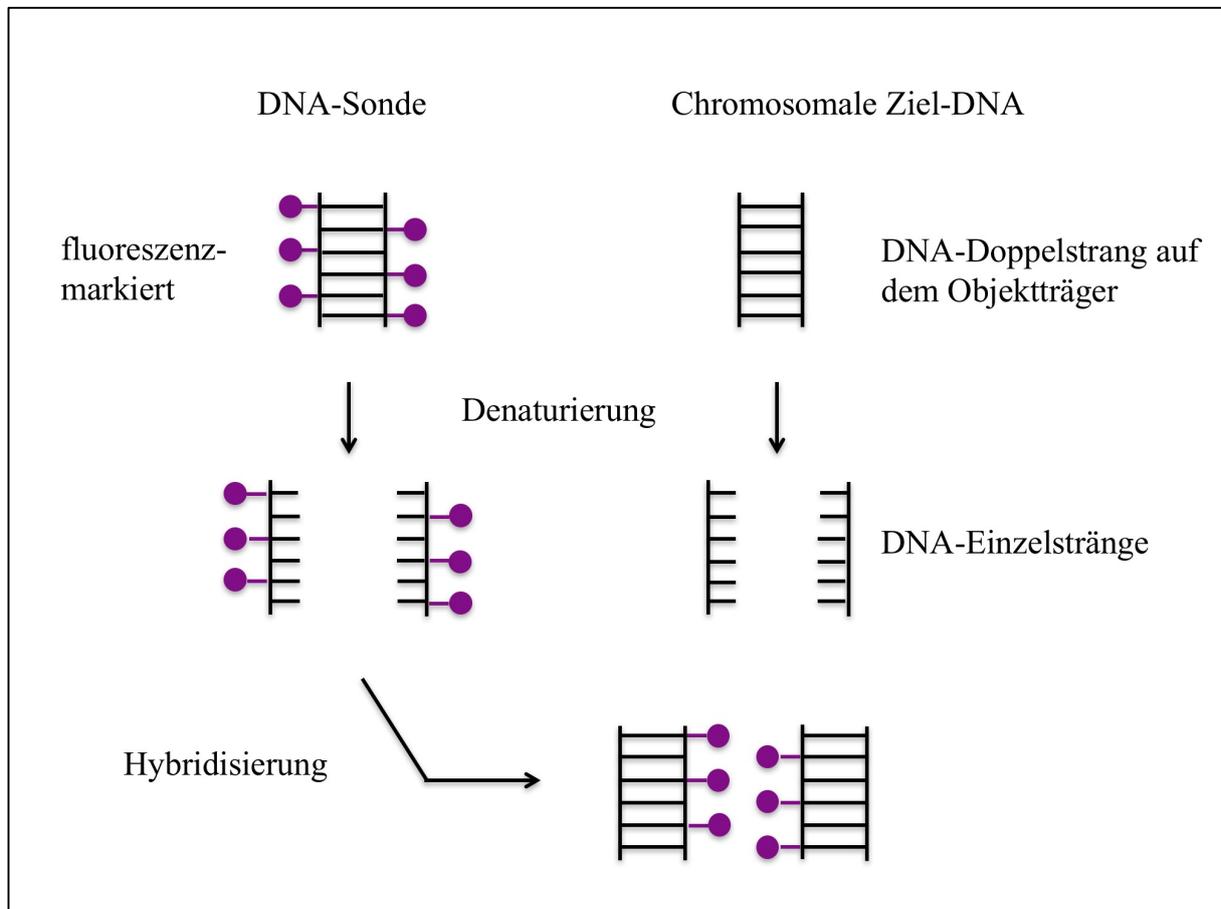


Abbildung 6: In-Situ-Hybridisierung modifiziert nach [Wappler, 2006]

2.7.3 Immunohistochemie (IHC)

Mit Hilfe markierter Antikörper können in der Immunohistochemie unter anderem spezifische Proteine in einer Gewebeprobe sichtbar gemacht werden. Der Nachweis beruht auf der sogenannten Antigen-Antikörper-Reaktion, das heißt, dass ein bestimmter Antikörper spezifisch an das jeweilige Antigen auf der Gewebeprobe bindet. Der Antikörper ist an ein Detektionssystem gekoppelt, das sein Vorhandensein auf dem Gewebeschnitt sichtbar macht [Lang, 2013]. Wie

in Abbildung 7 gezeigt, kann das Enzym oder Fluorochrom entweder direkt am (Primär-)Antikörper sitzen (direkte Methode) oder an einem Sekundärantikörper oder Tertiärantikörper gebunden sein (indirekte Methode).

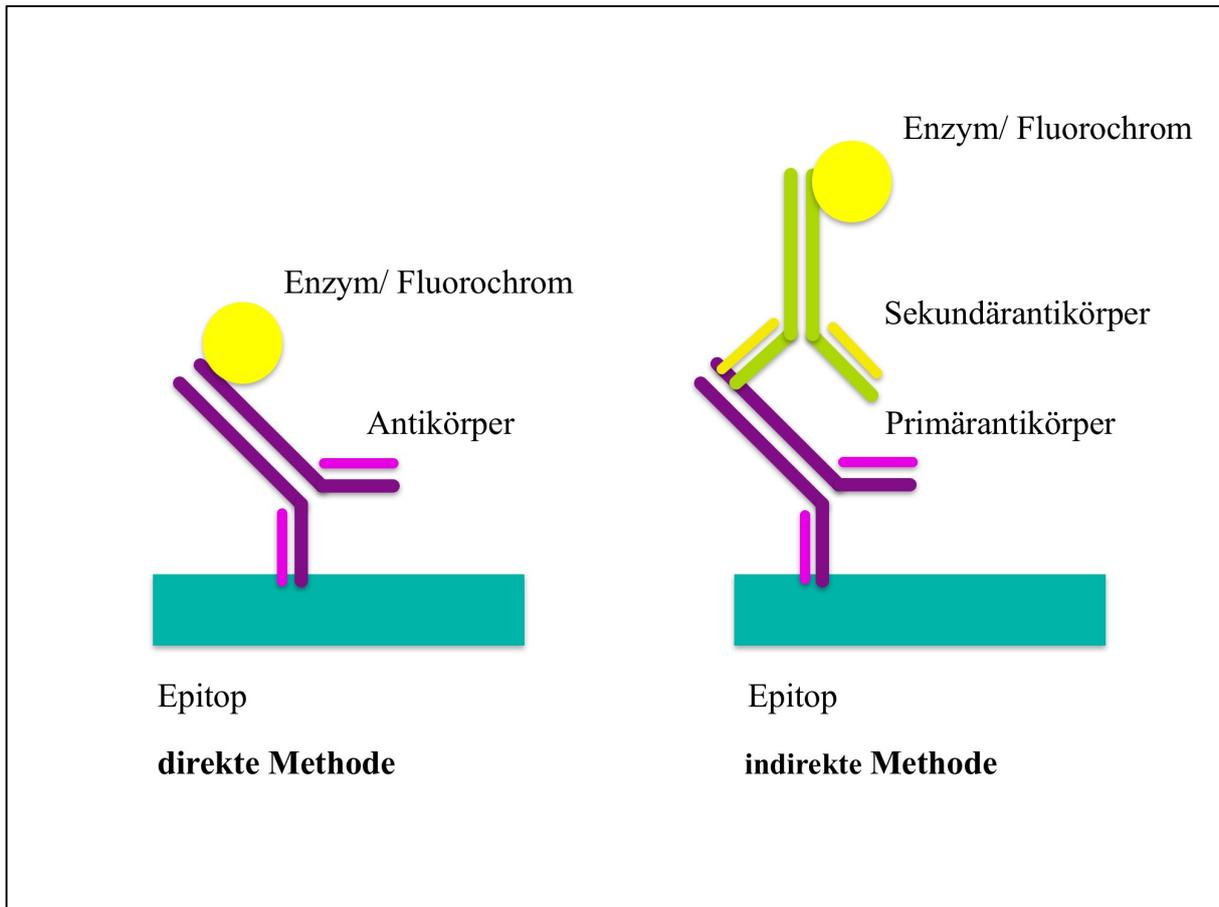


Abbildung 7: Immunhistochemie

2.8 Therapiemöglichkeiten

Allgemein kann zwischen kurativer und palliativer Therapie unterschieden werden. Bei der kurativen Therapie steht eine vollständige Heilung in Aussicht, hingegen wird bei der palliativen von vornherein eine vollständige Genesung ausgeschlossen. Das Ziel der palliativen Therapie ist, die mit dem Tumor einhergehenden Schmerzen und Funktionseinschränkungen zu reduzieren und dem Patienten eine bessere Lebensqualität zu gewährleisten. Es gibt keine allgemeingültige Therapieformel. Die Therapieentscheidung sollte nach durchgeführtem Tumorstaging individuell und interdisziplinär besprochen werden. Neben der Lage und Größe des Tumors,

der bereits eingetretenen Lymph- und Fernmetastasierung und dem Allgemeinzustand des Patienten müssen ebenso funktionelle und ästhetische Konsequenzen bei der Therapieentscheidung bedacht werden. Wenn es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt, sollte bei resektablen Tumoren der Mundhöhle eine Entfernung des Tumors vorgezogen werden. Bei fortgeschrittenen bösartigen oralen Neubildungen empfiehlt sich zusätzlich eine neoadjuvante (vor der Operation) bzw. adjuvante (nach der operativen Therapie) Bestrahlung bzw. Chemotherapie. Im Allgemeinen kommen zur kurativen Behandlung folgende Therapiemöglichkeiten in Frage: alleinige Tumorsektion, Tumorsektion \pm Radiotherapie \pm Chemotherapie, Radiochemotherapie sowie Radiotherapie. Die alleinige Chemotherapie eignet sich nur als palliative Maßnahme. [Wolff, 2012]

2.8.1 Radikale Tumorentfernung

Bei einer radikalen Tumorentfernung wird der Tumor mitsamt eines Sicherheitsabstandes reseziert. Die Mitentfernung des umliegenden gesunden Gewebes variiert in ihrer Ausdehnung je nach Tumorart und Lokalisation. Bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle bewegt sich der Bereich zwischen 1 und 2 cm. Da bösartige Tumore keine Kapsel und häufig feine Ausläufer besitzen, ist der Sicherheitsabstand von großer Bedeutung. Um das Risiko eines Residualtumors zu minimieren, werden häufig intraoperativ Grenzschnitte angefertigt und im Schnellschnitt untersucht. Dadurch lässt sich besser beurteilen, ob die Resektionsränder im tumorfreien Bereich liegen. Je nach Lokalisation und Metastasierung kommt es zur chirurgischen Entfernung des Lymphabstromgebiets, einer sogenannten Neck Dissection. Hier lässt sich zwischen elektiver (=kein Anhaltspunkt auf Lymphknotenmetastasen) und therapeutischer (=Verdacht auf Lymphknotenmetastasen) Neck Dissection unterscheiden. Diese kann abhängig von Lokalisation und Staging unterschiedliche Ausmaße annehmen. Aufgrund der teilweise weitreichenden Tumore ist häufig mit Funktionseinschränkungen zu rechnen.

2.8.2 Strahlentherapie

Die Therapie durch energiereiche Strahlung kann entweder mit elektromagnetischen Strahlen (Röntgen-, Gammastrahlen) oder mit korpuskulären Strahlen (Neutronen-, Protonenstrahlen)

erfolgen. Die Strahlung, welche auf sich teilende Zellen wirkt, wird vorwiegend von außen perkutan auf die betroffene Region gerichtet. Vor allem in der Kopf-Hals-Region wird die Bestrahlungsrichtung häufig gewechselt, um das umliegende, gesunde Gewebe weitestgehend zu schonen (=Pendelstrahlung). Da Tumorzellen eine höhere Teilungsrate als physiologische Zellen aufweisen, sind diese sensibler gegenüber energiereicher Strahlung. Diese führt zur Ionisierung von Sauerstoff und einer Reaktion mit dem umliegenden Gewebe. Daher stellt die Sauerstoffsättigung des Gewebes einen wichtigen Effizienzfaktor dar. Die Strahlentherapie kann sowohl als alleinige Behandlungsmethode als auch in Kombination mit Chirurgie/Chemotherapie erfolgen. Die vielzähligen Behandlungsmethoden sind in jedem Einzelfall abzuwägen. Die Primärbestrahlung birgt allerdings einige Risiken, dazu zählen das fehlende pathohistologische Staging, die nach Ausschöpfen der Tumordosis nicht mehr mögliche erneute Bestrahlung und die limitierten nachfolgenden chirurgischen Möglichkeiten, vor allem aufgrund von Wundheilungsstörungen. Auch bei der niedriger dosierten adjuvanten Strahlentherapie sind Nebenwirkungen möglich. Hierzu zählen akute Strahlenreaktionen. Als Vertreter ist hier die Mukositis zu nennen sowie chronische Strahlenschäden wie zum Beispiel Narbenbildung, Geschmacksverlust, Mundtrockenheit und Osteoradionekrosen sowie in seltenen Fällen strahleninduzierte Zweittumore.

2.8.3 Chemotherapie

Chemotherapeutika greifen in die Zellteilung ein, sie können lokal oder systemisch und entweder als Mono- oder Kombinationstherapie verabreicht werden. Da die Medikamente auch auf gesunde Zellen wirken, kann es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Leukozytendepression und Übelkeit kommen. Bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich wird die Chemotherapie meist nur in Kombination mit Chirurgie oder Bestrahlung sowie palliativ eingesetzt.

[Schwenzer et al., 2011]

3 Motivation & Ziele

3.1 Motivation

Die Motivation dieser Arbeit lag in der großen Diskordanz zwischen den einzelnen Studien bezüglich HPV-assoziiertes Kopf-Hals-Tumore und somit vieler offener Fragen bzw. im teilweise kleinen und somit nicht aussagekräftigen Patientenkollektiv.

3.1.1 Inzidenzrate und Nachweismethoden

Wie bereits erwähnt, ist die Inzidenzrate HPV-assoziiertes Tumore mit sehr unterschiedlichen Werten beziffert. Die großen Schwankungen dürften vorwiegend auf nicht einheitlich definierte Lokalisationen und Nachweismethoden zurückzuführen sein [Ferlay et al., 2010]. Jedoch spielen vermutlich auch die unterschiedlichen geografischen Lokalisationen, in welchen die Studien durchgeführt wurden, und die damit verbundenen differenzierten Angewohnheiten, welche wie Tabak- und Betelnusskonsum Risikofaktoren darstellen, eine große Rolle [Kreimer et al., 2005, Mehanna et al., 2013]. Auch der Zeitpunkt, zu welchem die Studie stattgefunden hat, ist unter anderem aufgrund des in den vergangenen Jahren gesunkenen Tabakkonsums entscheidend [Mehanna et al., 2013, Stein et al., 2014].

3.1.2 Überlebenswahrscheinlichkeit und Bevölkerungskollektiv

Auch bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht Unklarheit: Ein Großteil der Studien besagt, dass Patienten mit HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen im Gegensatz zu Patienten mit Noxen-induzierten Karzinomen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen. Die Frage, ob der vermeintliche Überlebensvorteil für alle HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome zutreffend ist und welche Faktoren dafür verantwortlich sind, ist nicht ausreichend beantwortet. Es könnten auch die, im Vergleich zu Patienten mit Noxen-induzierten Karzinomen, differenzierten Eigenschaften (z.B. Alter, Alkohol-, Tabakabusus) des von HPV-assoziierten HNSCC betroffenen Bevölkerungskollektivs zum prognostischen Vorteil beitragen. Ebenfalls unklar ist,

inwiefern die jeweilige Therapieform das Überleben beeinflusst. Generell ist bei Karzinomen eine erfolgreiche Therapie, mit möglichst geringer Toxizität und damit einhergehender geringer Nebenwirkungen, das Ziel. Daher ist es für die Erstellung zukünftiger therapeutischer Strategien wichtig zu wissen, ob bei HPV-assoziierten oralen bzw. oropharyngealen Tumoren eine deeskalierte Therapieform ausreichend ist.

3.2 Ziele

Die Ziele dieser Arbeit sind es, mit Hilfe einer Metaanalyse, und dem somit größeren Patientenkollektiv, mehr Klarheit bezüglich

- der Inzidenzrate HPV-assoziiierter Tumore je nach Lokalisation
- der Schwankungen unter den Nachweismethoden
- des differenzierten Bevölkerungskollektivs
- der vermuteten höheren Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen

zu schaffen.

4 Material & Methodik

Diese Studie ist in Form einer Metaanalyse aufgebaut. Das Ziel ist einen kritischen Überblick früherer Studien zu geben und deren Ergebnisse zu kombinieren [Sacks et al., 1987]. Die Metaanalyse ist eine Sekundäranalyse, bei der einzelne Studien mit demselben Forschungsziel zusammengefasst und statistisch analysiert werden. Das Ziel ist die Quantifizierung vorhandener Evidenz (Effektgrößeneinschätzung). Wie es auch bei vielen Studien bezüglich HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren der Fall ist, besitzen Studien häufig ein sehr kleines und somit nicht aussagekräftiges Patientenkollektiv. Der große Vorteil einer Metaanalyse ist die gesteigerte Aussagekraft durch die Synthese der Daten. Jedoch birgt eine Metaanalyse auch gewisse Fehlerquellen in sich. Hier ist die teilweise geringe wissenschaftliche Qualität („garbage in – garbage out“- Problem) sowie die häufig inhomogene, schwer vergleichbare Datenlage („Äpfel mit Birnen vergleichen“) der Studien zu nennen, daher ist eine sorgfältige Auswahl der Studien zu beachten. Ein weiteres Problem stellt der sogenannte Publikationsbias dar, darunter versteht man, dass aufgrund der bevorzugten Veröffentlichung von positiven bzw. statistisch signifikanten Ergebnissen eine verzerrte Datenlage zustande kommen kann. Dies kann zu einer Überschätzung des Effekts führen. Diese Studie wurde nach den Richtlinien der Cochrane Collaboration und des PRISMA Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) aufgebaut [Liberati et al., 2009, Moher et al., 2009]. Nachdem das Forschungsziel feststand, kam es als erstes zur Literaturrecherche mit davor sorgfältig ausgewählten Schlüsselwörtern (siehe Abschnitt 4.1). Anschließend zur Auswahl geeigneter Publikationen mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes (Abschnitt 4.2), danach zur Datenextraktion der relevanten Einzelstudien mit Übertragung jener in eine davor festgelegte Excel Tabelle (Abschnitt 4.3) und schlussendlich zur statistischen Auswertung, Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse (Abschnitt 4.4). Für die Datenerfassung, statistische Auswertung und Erstellung von Tabellen, Diagrammen und Grafiken sowie für das Literaturverzeichnis wurden die Programme *Microsoft Excel 2011*, *Microsoft Powerpoint 2011*, *Endnote X7* und *R* verwendet.

4.1 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde die Online-Datenbank „PubMed“¹ verwendet. Anhand der folgenden Suchbegriffe wurden die Primärstudien in einem Veröffentlichungszeitraum von 01.01.2004-01.08.2014 (2 Ausnahmen) identifiziert:

- Humanes Papillomavirus: „hpv“

und

- Lokalisation: „hnscc“ oder „oral cavity“ oder „opsc“ oder „oropharyngeal“ oder „tonsil“

und

- Überleben/Therapie: „overall survival“ oder „disease specific survival“ oder „treatment modalities“

4.2 Studieninklusion

Die nachfolgenden Voraussetzungen wurden definiert, um eine Studie in die Metaanalyse aufzunehmen. Das untersuchte Patientenkollektiv musste Menschen mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs betreffen. Die Patientenzahl war mit größer gleich 50 definiert (2 Ausnahmen: In diesen beiden Studien wurden zwar mehr als 50 Patienten untersucht, allerdings waren nur 42 bzw. 49 für die HPV-Testung verfügbar. Da die beiden Studien viele Parameter berücksichtigten, u.a. die Therapieart, erschienen diese als sehr wertvoll und wurden trotzdem miteinbezogen.) Ein weiteres Kriterium stellte der HPV-Nachweis dar, welcher in der Studie beschrieben und entweder mit PCR und/oder ISH und/oder IHC erfolgt sein musste. Ebenfalls ein wichtiger Punkt waren die Überlebensraten, diese mussten in HPV-positiv/HPV-negativ getrennt bewertet und beschrieben worden sein. Als Studientyp kamen keine Reviews sowie keine vorherigen Metaanalysen in Frage. Die Publikation durfte weder älter als 10 Jahre (2

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Ausnahmen) sein, noch in einer anderen Sprache als Deutsch oder Englisch verfasst worden sein. Entscheidend war auch, dass die Publikation als Volltext verfügbar war.

4.3 Datenerfassung

Die ausgewählten Studien wurden bezüglich der nachfolgenden Kriterien analysiert und die extrahierten Daten in eine Excel-Tabelle übertragen.

- Patientenzahl
- Nachweismethode und die jeweils positiv getestete Anzahl
- Aufschlüsselung nach Untertypen
- Lokalisation und jeweilige Anzahl der HPV-positiven Karzinome
- Therapieform
- Altersdurchschnitt der HPV-positiven/HPV-negativen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (falls nicht angegeben und im Text erwähnt, dass ein/kein signifikanter Unterschied bestand, wurde dies ebenfalls vermerkt)
- Alkoholkonsum der HPV-positiven/HPV-negativen Patienten
- Tabakkonsum der HPV-positiven/HPV-negativen Patienten
- Geschlecht der HPV-positiven/HPV-negativen Patienten
- TNM-Stadium wurde in TNM I/II und TNM III/IV der HPV-positiven/HPV-negativen Patienten unterteilt
- Studienort
- Angaben zum Überleben der HPV-positiven/HPV-negativen Patienten

4.4 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung wurden für alle extrahierten Datensätze der oben genannten Kriterien die jeweiligen Minima, Maxima, Mittelwerte und Mediane ermittelt.

Arithmetisches Mittel (=Mittelwert):

Das arithmetische Mittel wird durch die Division der Summe der Stichprobenwerte (x_i) durch die Stichprobenanzahl (n) berechnet.

$$\bar{x}_{arithm} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

Median:

Ist eine Ordinalskala gegeben, so ist der Median jener Wert, der in der „Mitte“ der größtmäßig geordneten Stichprobenwerte (x_i) liegt. Der Median trennt somit eine geordnete Liste in zwei gleich große Teilmengen, wobei die „Mitte“ mit nachfolgender Formel ermittelt wird:

- Ist die Stichprobenanzahl (n) ungerade, so ist der Median genau der mittlere Wert in der Liste.

$$\bar{x}_{med} = x_{\left(\frac{n+1}{2}\right)}$$

- Ist die Stichprobenanzahl (n) gerade, so ist der Median das arithmetische Mittel aus den beiden mittleren Werten der Liste.

$$\bar{x}_{med} = \frac{x_{\left(\frac{n}{2}\right)} + x_{\left(\frac{n}{2}+1\right)}}{2}$$

Außerdem wurde jeweils für das arithmetische Mittel das 95 % Konfidenzintervall (CI) ermittelt. Als Konfidenzintervall bezeichnet man jenes Intervall, in welchem der wahre Wert mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit liegt. Häufig, wie auch in dieser Metaanalyse, wird das Konfidenzniveau bei 95 % festgelegt. Das heißt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % der wahre Wert innerhalb des Konfidenzintervalls liegt, mit 2,5 %iger Wahrscheinlichkeit liegt

er darunter und mit 2,5 %iger Wahrscheinlichkeit darüber. Für die Berechnung des Konfidenzintervalls gilt folgende Formel:

$$\bar{x} \pm t_{\alpha/2} \cdot \left(\frac{s}{\sqrt{n}} \right)$$

Mit dem Mittelwert \bar{x} , der Standardabweichung s , der Stichprobenanzahl n und dem tabellierten Quantil der Standardnormalverteilung $t_{\alpha/2}$, das sich für das gewählte Konfidenzniveau ($1 - \alpha = 0,05$ für 95 %) ergibt. Da die Anzahl der Studienteilnehmer mit ≥ 50 definiert war, konnte die Standardabweichung durch eine Gauß-Verteilung berechnet werden.

Die statistische Auswertung der Daten zum Vergleich der Nachweismethoden sowie der Daten bezüglich des vermeintlichen Überlebensvorteil erfolgte mit Unterstützung der Mitarbeiter vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München.

Für den Vergleich der einzelnen Nachweismethoden wurde das „Random-Effect“-Modell herangezogen und mit Hilfe dessen wurde die Risk Difference (RD) mit dem 95 % CI berechnet.

Entscheidung für „Random-Effect“-Modell statt „Fixed-Effect“-Modell

Erst wurde die Heterogenität der Studien untersucht, dies erfolgte mithilfe statistischer Methoden: der Heterogenitätsvarianz τ^2 , dem Cochran's Q-Test und der Heterogenitätsstatistik I^2 . Aufgrund der Tatsache, dass sich der statistische Hinweis auf Heterogenität ergab, wurde kein „Fixed-Effect“-Modell, sondern ein „Random-Effect“-Modell verwendet. Bei dem Gebrauch eines „Fixed-Effect“-Modells würde es zu einer Überschätzung der Genauigkeit des gepoolten Effekts kommen, das Konfidenzintervall wäre zudem zu eng angegeben. Außerdem könnte der Therapieeffekt als statistisch signifikant eingestuft werden, was unter der Berücksichtigung der vorhandenen Heterogenität jedoch nicht aufrechtzuerhalten wäre. Der Vorteil eines „Random-Effect“-Modells ist, dass keine Homogenität vorausgesetzt wird und die Variabilität zwischen den Studien berücksichtigt wird. Bei vorhandener Heterogenität kommt es zu einer Verbreiterung des Konfidenzintervalls, die Schätzung kann allgemein als vorsichtiger und konservativer bezeichnet werden. Nachteilig ist, dass es zu einer relativen Überbewertung von kleineren Studien kommen kann. Bei einer starken Heterogenität muss man auch hinterfragen, wie sinnvoll es ist, solche Studien miteinander zu vergleichen. [Timmer et al., 2009]

Risk Difference (RD):

Darunter versteht man die Differenz zwischen dem Risiko des festgesetzten Ereignisses in der Behandlungsgruppe und einer Kontrollgruppe [Higgins et al., 2011].

Auch für die statistische Auswertung des vermeintlichen Überlebensvorteils wurde, nach der Prüfung auf Heterogenität, das „Random-Effect“-Modell verwendet und mit Hilfe der jeweilig publizierten Hazard Ratio (HR) und deren 95 % CI die gepoolte HR für das Overall Survival (OS) berechnet.

Hazard Ratio (HR):

„Hazard“ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis innerhalb eines definierten Zeitraums eintritt. Die häufig bei klinischen Studien verwendete HR entspricht dem Verhältnis der Hazard Raten zweier Gruppen. Sie gibt das Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen an. Dabei wird das Risiko einer Behandlungsgruppe zum Risiko einer 2. Gruppe in Relation gesetzt [Altmeyer, 2011].

Eine HR von 1 bedeutet, dass kein Unterschied bezüglich des Risikos zwischen den beiden Gruppen vorliegt. Liegt die HR über 1, ist das Risiko für die beobachtete Gruppe größer, in einem definierten Zeitraum ein bestimmtes Ereignis zu haben. Liegt die HR unter 1, ist das Risiko für die beobachtete Gruppe kleiner.

Overall Survival (OS):

Unter dem Gesamtüberleben versteht man die Zeit von der Diagnose bis zum Tod jedweder Art (tumorabhängig und tumorunabhängig) [Zwiener et al., 2011].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Das Flussdiagramm (Abbildung 8) soll verdeutlichen, wie die Auswahl der schlussendlich 139 Publikationen zustande kam. Die unter den oben beschriebenen Kriterien erfolgte Literaturrecherche über PubMed erbrachte insgesamt 987 Treffer. Alle Abstracts wurden gelesen und mit Hilfe dieser Informationen wurden die in Frage kommenden Publikationen identifiziert, gleichzeitig wurden Duplikate aussortiert. Die 459 als hilfreich empfundenen Publikationen wurden im Anschluss als Volltext gelesen. Die oben genannten Daten wurden jeweils extrahiert und in eine Excel Tabelle übertragen. Aufgrund der Quellenangaben dieser Publikationen wurden zwei weitere Publikationen (>10 Jahre) als gut befunden und mit in die vorliegende Meta-Analyse aufgenommen. Von diesen somit 461 Publikationen entsprachen nur 139 den endgültigen Kriterien. Davon beschäftigten sich 80 Publikationen ausschließlich mit oropharyngealen, 13 Publikationen nur mit oralen und 31 Publikationen sowohl mit oropharyngealen als auch mit oralen Plattenepithelkarzinomen (Inzidenzraten wurden getrennt angegeben). Weitere 15 Publikationen lieferten Ergebnisse allgemein zu Kopf-Hals-Karzinomen (keine genaueren anatomischen Angaben, anatomische Regionen außer oral und oropharyngeal sowie sogenannte CUP).

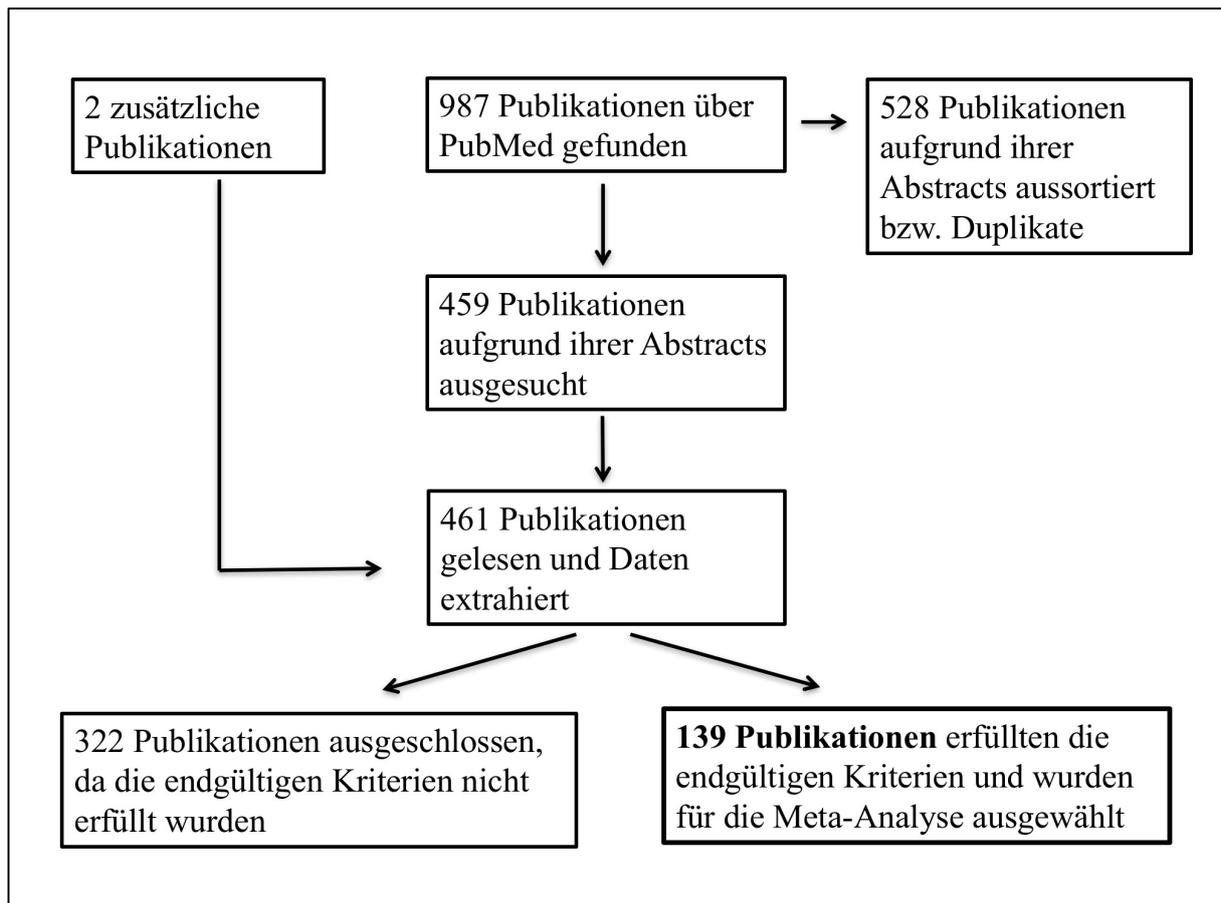


Abbildung 8: Flussdiagramm zur Auswahl der Publikationen

5.2 Patientenkollektiv

Aus diesen 139 Publikationen ergab sich ein Patientenkollektiv von insgesamt 21774 Patienten. Die durchschnittliche Anzahl an Studienteilnehmern lag bei 157, die Studie mit den meisten Studienteilnehmern kam auf 841 Patienten. Eines der Auswahlkriterien stellte eine Patientenmindestanzahl größer gleich 50 Teilnehmer dar, jedoch lag das Minimum der Studienteilnehmer aufgrund von zwei Ausnahmen bei 42. In Abbildung 9 ist die Verteilung der Studienteilnehmer unterhalb der Übergruppen sowie deren Minima, Maxima und Mittelwerte dargestellt.

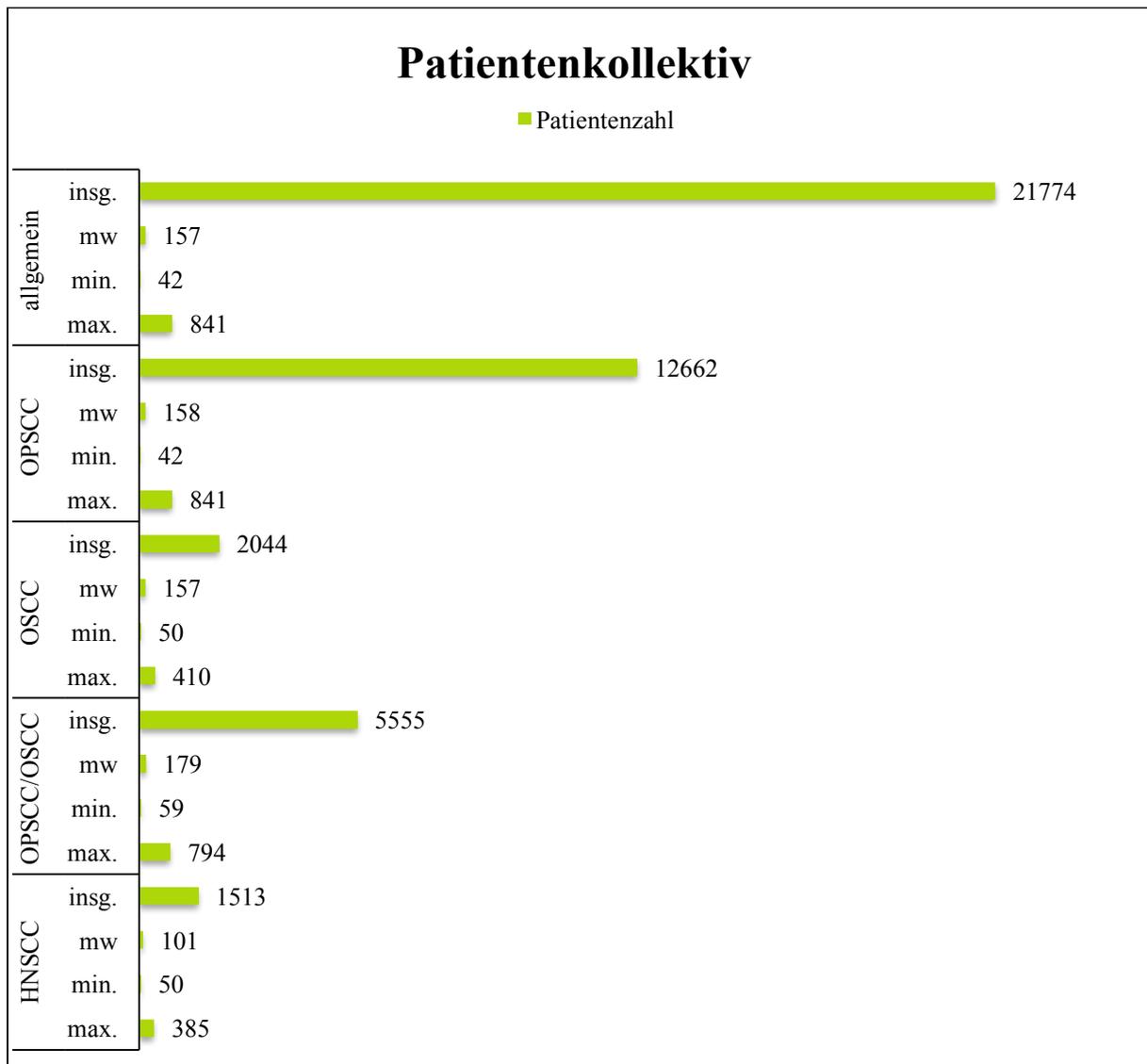


Abbildung 9: Übersicht allgemein verfügbarer Patienten (OPSCC= oropharyngeale Karzinome, OSCC= orale Karzinome, HNSCC= allgemein Kopf-Hals-Karzinome)

5.3 Nachweismethoden

Wie bereits in Abschnitt 2.7 erläutert gibt es bezüglich der HPV-Nachweismethoden keine einheitlichen Standards.

Die meisten Studien (95) arbeiteten mit der Polymerase-Kettenreaktion, 80 Studien verwendeten für den HPV-Nachweis die Immunohistochemie und 30 Studien behielten sich der In-Situ-Hybridisierung (Abbildung 10). 79 Studien erbrachten den Nachweis mit Hilfe einer Nachweismethode und 60 Studien verwendeten zwei oder sogar alle drei genannten Methoden (Abbildung 11).

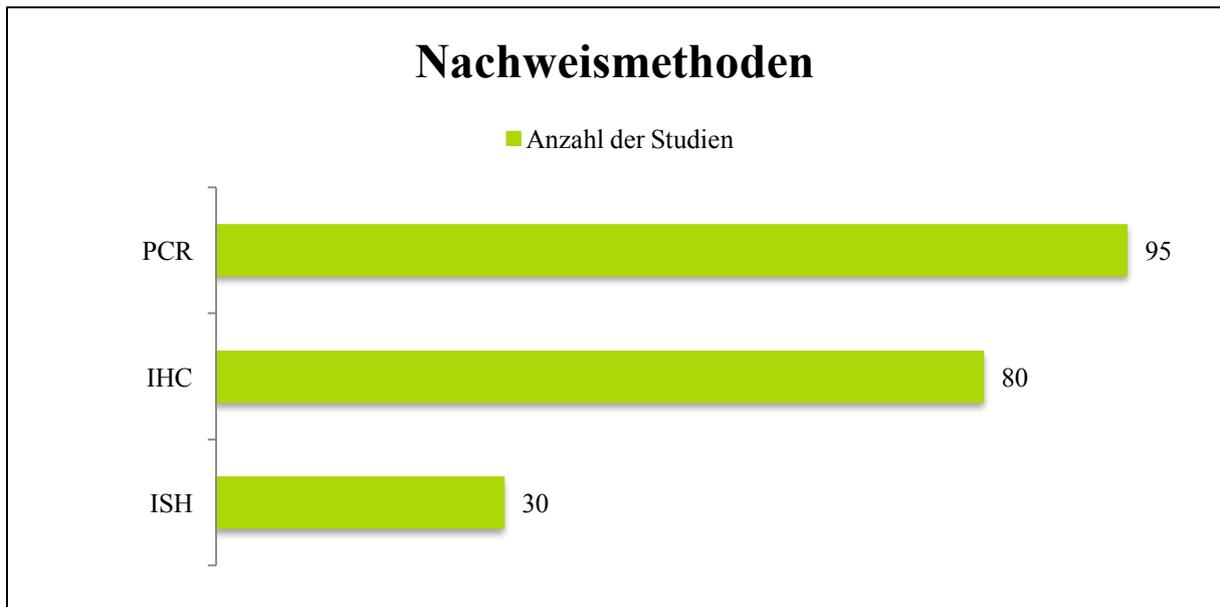


Abbildung 10: Überblick der verwendeten Nachweismethoden

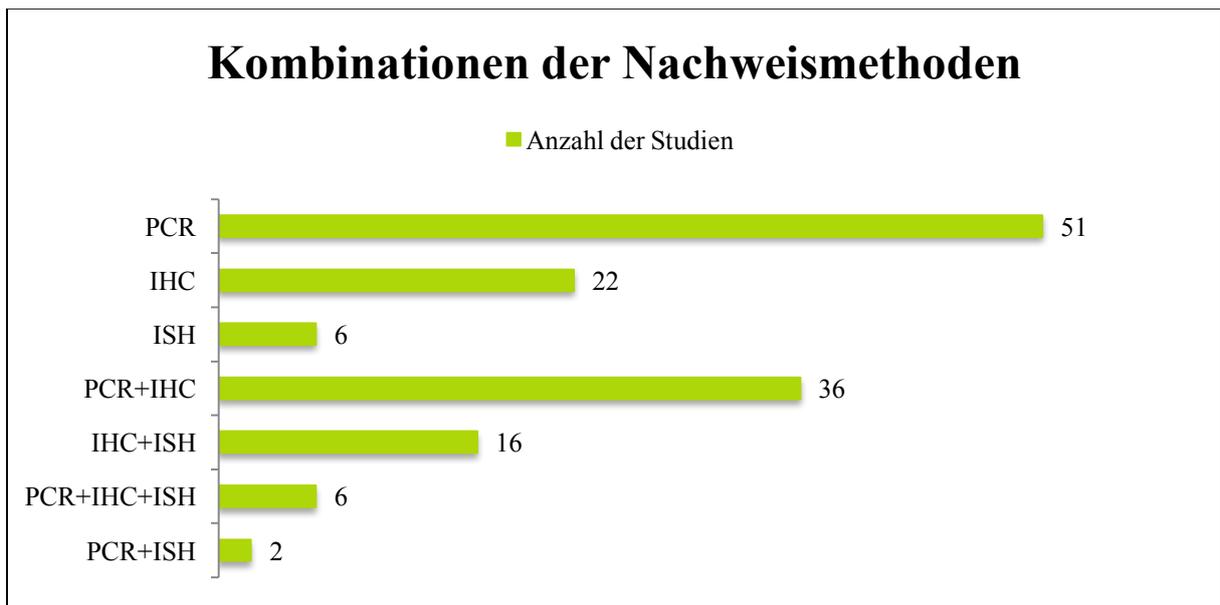


Abbildung 11: Überblick der Kombinationen verwendeter Nachweismethoden

5.4 Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome

Allgemein lässt sich erkennen, dass die Inzidenzrate der Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen sehr großen Schwankungen unterworfen ist. Wenn man alle inkludierten Studien gemeinsam betrachtet, liegt der Mittelwert der Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen, welche in Verbindung zu HPV stehen (bei mehreren verwendeten und einzeln ausgewiesenen Nachweismethoden wurde PCR>IHC>ISH verwendet) bei 42,62 % (95 % CI = 0,39 - 0,46), der niedrigste Prozentsatz bei 5,68 % und der höchste bei 89,20 %. Analysiert man diese Studien genauer, fällt auf, dass die Studie mit der niedrigsten Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome ausschließlich Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle untersuchte. Hingegen waren in der Studie, in welcher 89,20 % der Patienten HPV-positiv getestet wurden, oropharyngeale Plattenepithelkarzinome Gegenstand der Untersuchung. Hier lässt sich schon ansatzweise erkennen, dass es enorm wichtig ist, die anatomischen Lokalisationen getrennt zu bewerten. Auch andere Faktoren, wie zum Beispiel die nicht einheitlichen Nachweismethoden oder unterschiedlichen geographischen Regionen, zeigen vermutlich Einfluss auf die Inzidenzrate und werden weiter unten diskutiert.

Bei insgesamt 80 Studien (12662 Patienten, davon 6383 HPV+), die sich ausschließlich mit oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen beschäftigten, lag der Mittelwert, der als HPV-positiv bewerteten Patienten, bei 49,85 % (95 % CI = 0,45 - 0,54), das Minimum betrug 11,54 % und das Maximum 89,20 %. Hingegen betrug der mittlere Anteil der HPV-positiven Patienten (2044 Patienten, davon 495 HPV+) der 13 Studien zu oralen Plattenepithelkarzinomen nur 27,39 % (95 % CI = 0,18 - 0,36). Das Minimum lag bei 5,68 % und das Maximum erreichte 64 %, wobei erwähnt werden muss, dass es mit Abstand das höchste Ergebnis war. Im Vergleich lässt sich erkennen, dass bei oropharyngealen Karzinomen weitaus häufiger eine HPV-Infektion nachgewiesen werden konnte. Dieser Vergleich ist in Abbildung 12 visualisiert.

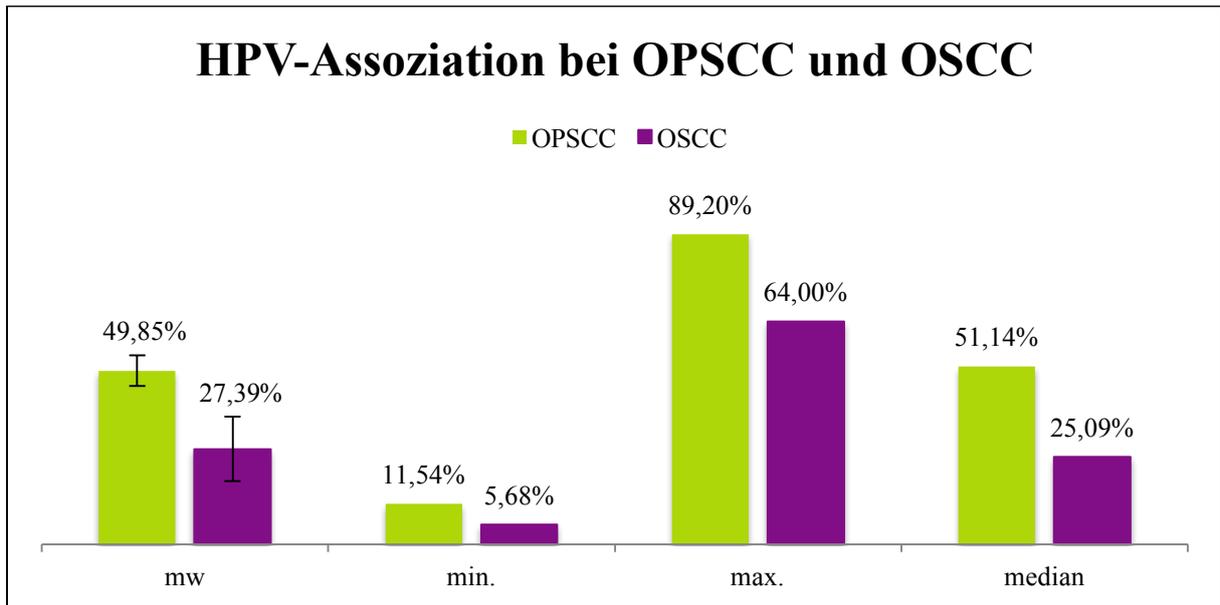


Abbildung 12: Vergleich der HPV-Assoziation bei OPSCC und OSCC

Auch im Vergleich zu den 31 Studien, die sowohl orale als auch oropharyngeale Karzinome untersuchten (5555 Patienten, davon 1627 HPV+) und den 15 HNSCC Studien (1513 Patienten, davon 511 HPV+), lag der Anteil HPV-assoziierter Karzinome bei den Studien, die sich ausschließlich oropharyngealen Karzinomen widmeten, höher. Bei den Studien zu OPSCC und OSCC lag die mittlere Inzidenzrate HPV-positiver Patienten bei 33,72 % (95 % CI = 0,28 - 0,39) und bei den Studien zu HNSCC bei 35,71 % (95 % CI = 0,06 - 0,45). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 9 übersichtlich zusammengestellt, Abbildung 13 zeigt die mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome im Vergleich.

	Patienten verfügbar	davon HPV+	Mittelwert HPV+	Minimum HPV+	Maximum HPV+	Median HPV+
OPSCC	12662	6383	49,85 %	11,54 %	89,20 %	51,14 %
OSCC	2044	495	27,39 %	5,68 %	64,00 %	25,09 %
OPSCC/ OSCC	5555	1627	33,72 %	8,79 %	68,63 %	28,69 %
HNSCC	1513	511	35,71 %	10,94 %	81,33 %	36,51 %

Tabelle 9: Übersicht der Inzidenzraten

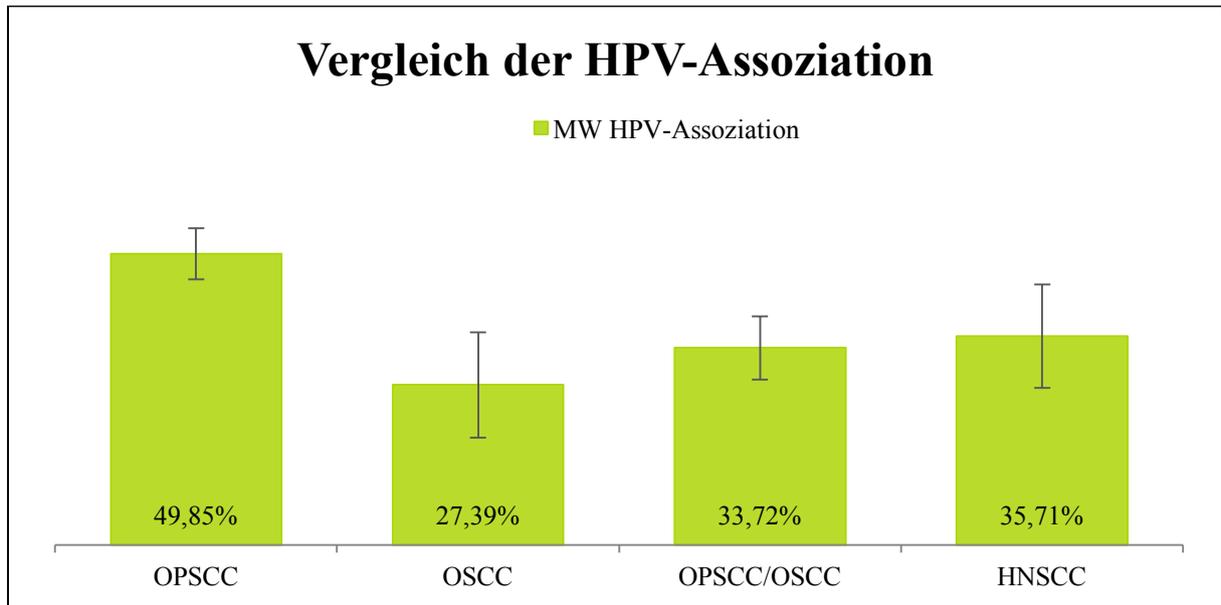


Abbildung 13: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome

In einer weiteren Analyse der Inzidenzraten wurde getestet, wie die Schwankungsbreite beeinflusst wird, wenn die anatomischen Lokalisationen der einzelnen Studien, wenn publiziert, genauer und getrennt erfasst werden. Bei mehreren verwendeten und einzeln dokumentierten Nachweismethoden wurde wieder PCR>IHC>ISH verwendet. Die Inzidenzraten der Patienten mit HPV-assozierten Plattenepithelkarzinomen allgemein des Kopf-Hals-Bereichs, der Mundhöhle, des Oropharynx, des Larynx und des Hypopharynx wurden erfasst. Da die anatomische Lokalisation Oropharynx von besonderer Interesse ist, wurde diese zusätzlich unterteilt in: Zungengrund, Tonsillen und außerhalb dieser beiden Lokalisationen. In Abbildung 14 sind die Zahlen der vorhandenen Studien mit Angaben zu den jeweiligen Lokalisationen, die Anzahl der pro Lokalisation verfügbaren Patienten und die Anzahl der jeweils HPV-positiv getesteten Patienten dargestellt.

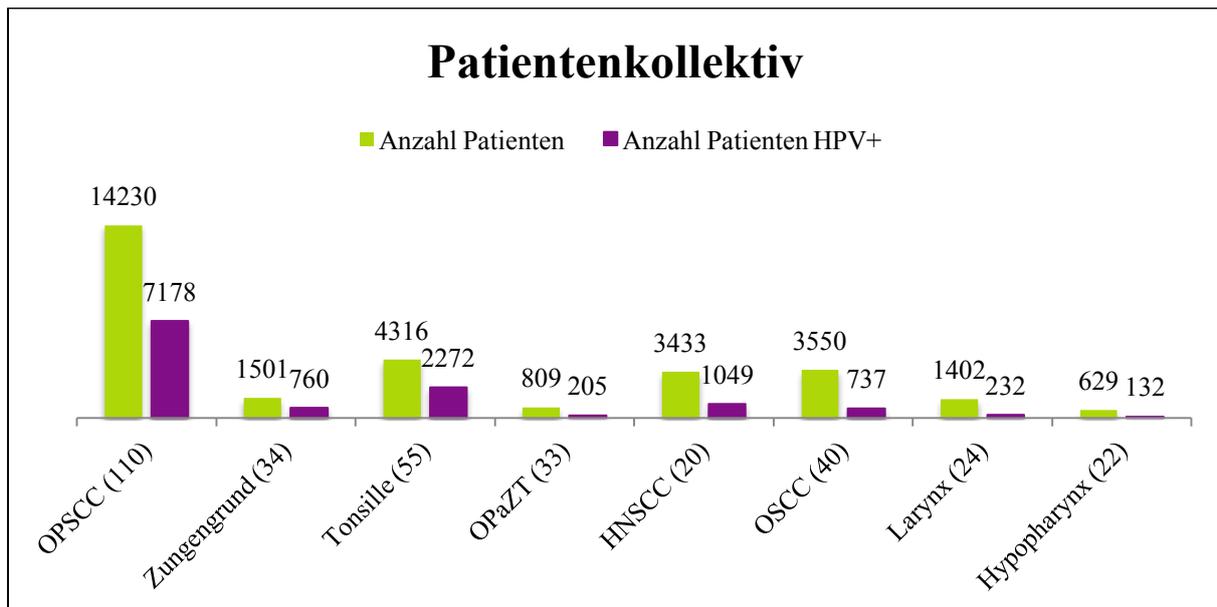


Abbildung 14: Übersicht verfügbarer Patienten bei genauerer Auftrennung nach Lokalisationen

Es lässt sich auch hier erkennen, dass der Anteil HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome im Bereich des Oropharynx mit einem Mittelwert von 50,47 % (95 % CI = 0,47 - 0,54) deutlich höher ist als in allen anderen Kopf-Hals-Bereichen. Interessant ist vor allem, dass speziell Karzinome des Zungengrunds mit einem Mittelwert von 48,61 % (95 % CI = 0,42 - 0,56) sowie der Tonsillen mit einem Mittelwert von 55,32 % (95 % CI = 0,50 - 0,61) eine relativ hohe Beziehung zu HPV aufweisen. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit oropharyngealen Karzinomen, welche außerhalb dieser beiden genannten anatomischen Regionen lagen, weitaus seltener HPV-positiv getestet. Der Mittelwert der HPV-assoziierten Karzinome dieser Lokalisationen lag nur bei 26,39 % (95 % CI = 0,22 - 0,31).

Auch der Anteil jener Patienten mit Karzinomen der übrigen Kopf-Hals-Regionen, welche HPV-positiv getestet wurden, liegt unter jenem für oropharyngeale Tumore: HNSCC 32,93 % (95 % CI = 0,27 - 0,39), OSCC 24,14 % (95 % CI = 0,18 - 0,30), Larynx 20,61 % (95 % CI = 0,14 - 0,27) und Hypopharynx 22,18 % (95 % CI = 0,14 - 0,31).

Diese Daten sind in Tabelle 10 zusammengestellt, Abbildung 15 zeigt die mittleren Inzidenzraten im Vergleich.

	Patienten verfügbar	davon HPV+	Mittelwert HPV+	Minimum HPV+	Maximum HPV+	Median HPV+
OPSCC	14230	7178	50,47 %	3,23 %	95,00 %	50,38 %
Zungen- grund	1501	760	48,61 %	1,85 %	82,26 %	50,00 %
Tonsille	4316	2272	55,32 %	4,29 %	95,00 %	57,78 %
OPaZT	809	205	26,39 %	0,00 %	52,94 %	23,08 %
HNSCC	3433	1049	32,93 %	11,56 %	68,63 %	29,68 %
OSCC	3550	737	24,14 %	0,00 %	75,68 %	21,03 %
Larynx	1402	232	20,61 %	0,00 %	58,33 %	15,59 %
Hypo- pharynx	629	132	22,18 %	0,00 %	81,97 %	16,12 %

Tabelle 10: Übersicht der Inzidenzraten bei genauerer Auftrennung nach Lokalisation

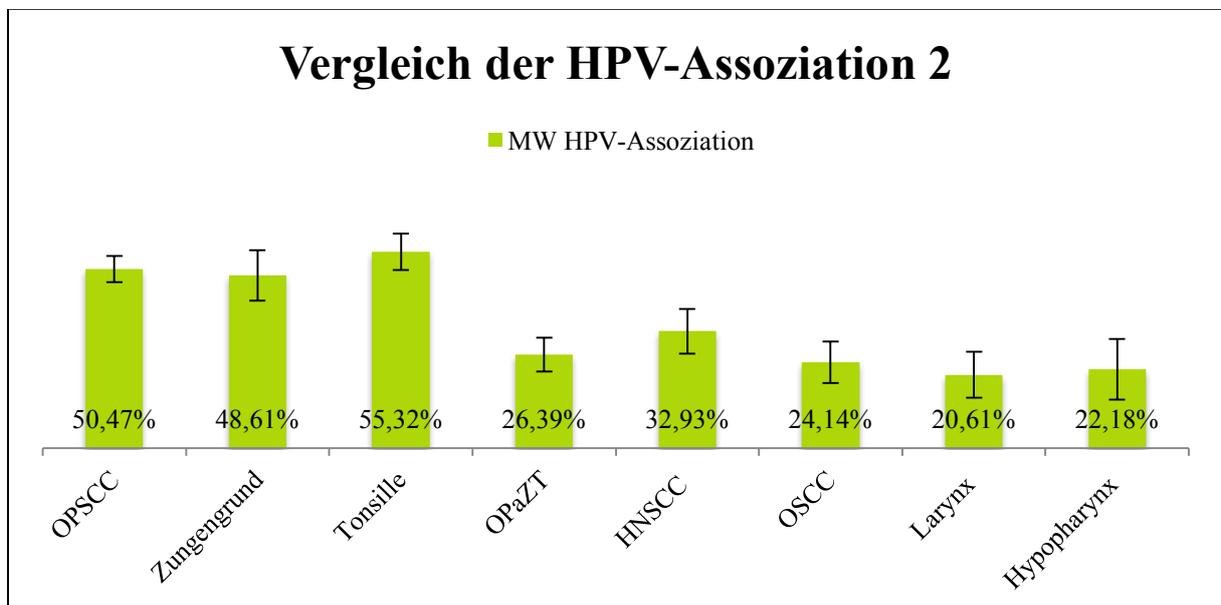


Abbildung 15: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome bei genauerer Auftrennung nach Lokalisationen

5.5 Inzidenzrate je nach Nachweismethode

Da auch die unterschiedlichen Nachweismethoden für die sehr große Schwankungsbreite der Inzidenzraten HPV-assoziierter Kopf-Hals-Tumore in der Literatur verantwortlich gemacht werden [Ferlay et al., 2010], wurden in einer weiteren Analyse die verwendeten Nachweismethoden berücksichtigt. Alle Lokalisationen gemeinsam betrachtet ergaben sich je nach Nachweismethode folgende Ergebnisse: für die PCR waren insgesamt 13126 Patienten verfügbar

und davon wurden 4706 HPV-positiv getestet, der Mittelwert lag bei 40,21 % (95 % CI = 0,36 - 0,44). Durch die IHC wurden 6279 von 13063 Patienten als HPV-positiv bewertet, die mittlere Inzidenzrate betrug 47,89 % (95 % CI = 0,44 - 0,52). Von 4183 Patienten, für welche der HPV-Status mit Hilfe der ISH ermittelt wurde, ergab sich für 1984 ein positives Ergebnis, der Mittelwert betrug 48,40 % (95 % CI = 0,40 - 0,56). Tabelle 11 sowie Abbildung 16 und 17 fassen diese Ergebnisse zusammen.

	Patienten verfügbar	davon HPV+	Mittelwert HPV+	Minimum HPV+	Maximum HPV+	Median HPV+
PCR	13126	4706	40,21 %	3,23 %	82,26 %	40,00 %
IHC	13063	6279	47,89 %	11,48 %	96,12 %	47,04 %
ISH	4183	1984	48,40 %	3,23 %	85,71 %	48,27 %

Tabelle 11: Übersicht der Inzidenzraten je nach Nachweismethode

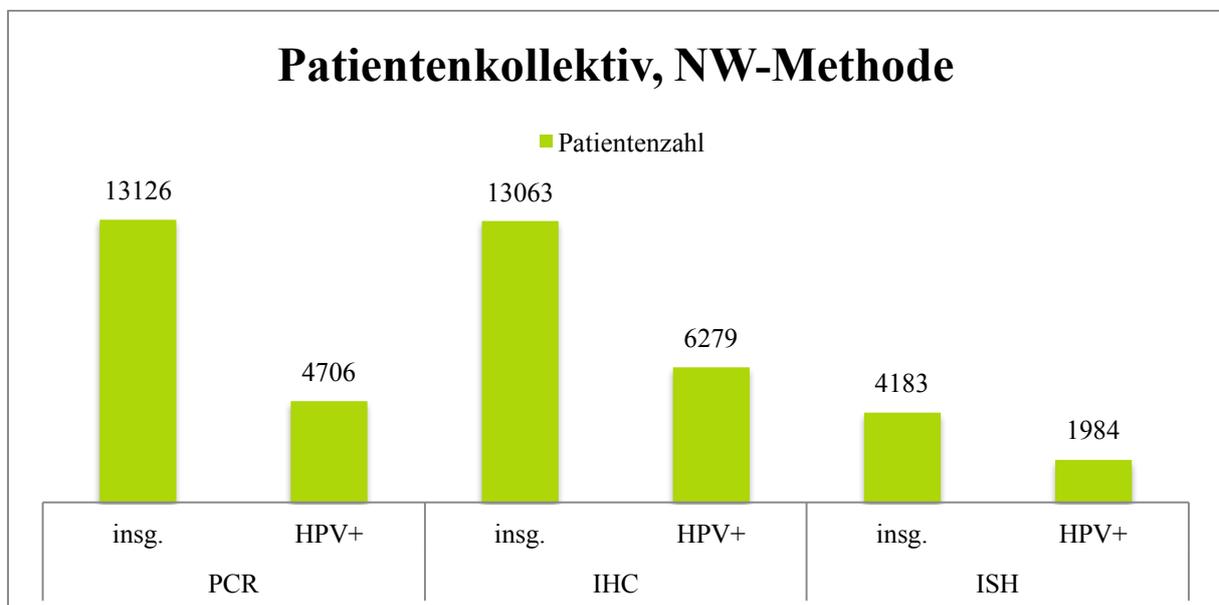


Abbildung 16: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode

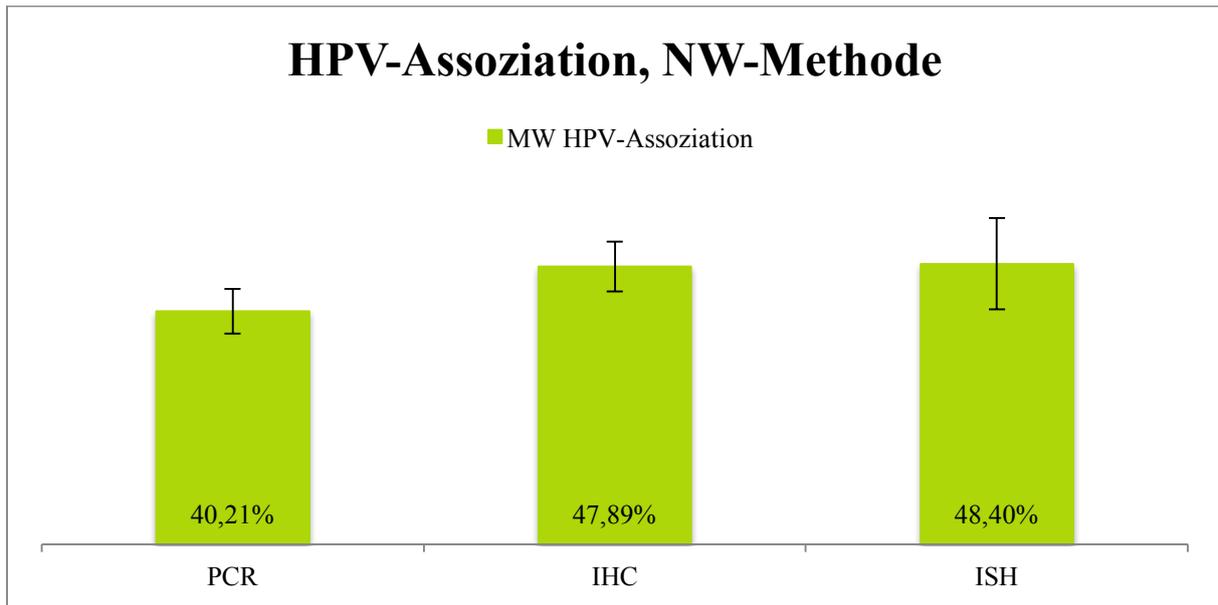


Abbildung 17: Vergleich der der mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome je nach Nachweismethode

Im nächsten Schritt wurden die Studien nach den 4 Übergruppen: OPSCC, OSCC, OPSCC/OSCC und HNSCC eingeteilt und wiederum die Inzidenzraten je nach Nachweismethode ermittelt. Bei den 80 Studien zu oropharyngealen Tumoren erbrachten 45 den HPV-Nachweis mit Hilfe der PCR, 56 verwendeten die IHC und 25 nahmen die ISH zur Hilfe. Bei der Hälfte dieser Studien wurde nur eine Nachweismethode verwendet, 34 nahmen zwei Nachweismethoden zur Hilfe und 6 Studien benutzten sogar alle drei der genannten Methoden, um den HPV-Status festzustellen. Somit ergaben sich folgende Ergebnisse: von 6001 für die PCR verfügbare Patienten wurden 2553 positiv getestet, die mittlere Inzidenzrate HPV-positiver Patienten lag bei 46,73 % (95 % CI = 0,41 - 0,53). Mit Hilfe der IHC wurde bei 9734 Patienten der HPV-Status ermittelt, wovon das Ergebnis bei 5123 Patienten positiv war und die mittlere Inzidenzrate bei 52,21 % (95 % CI = 0,47 - 0,57) lag. 1843 von 3643 Patienten, bei welchen die ISH als Nachweismethode benutzt wurde, wurden als positiv bewertet und die mittlere Inzidenzrate lag bei 52,13 % (95 % CI = 0,44 - 0,60). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 18 und 19 dargestellt.

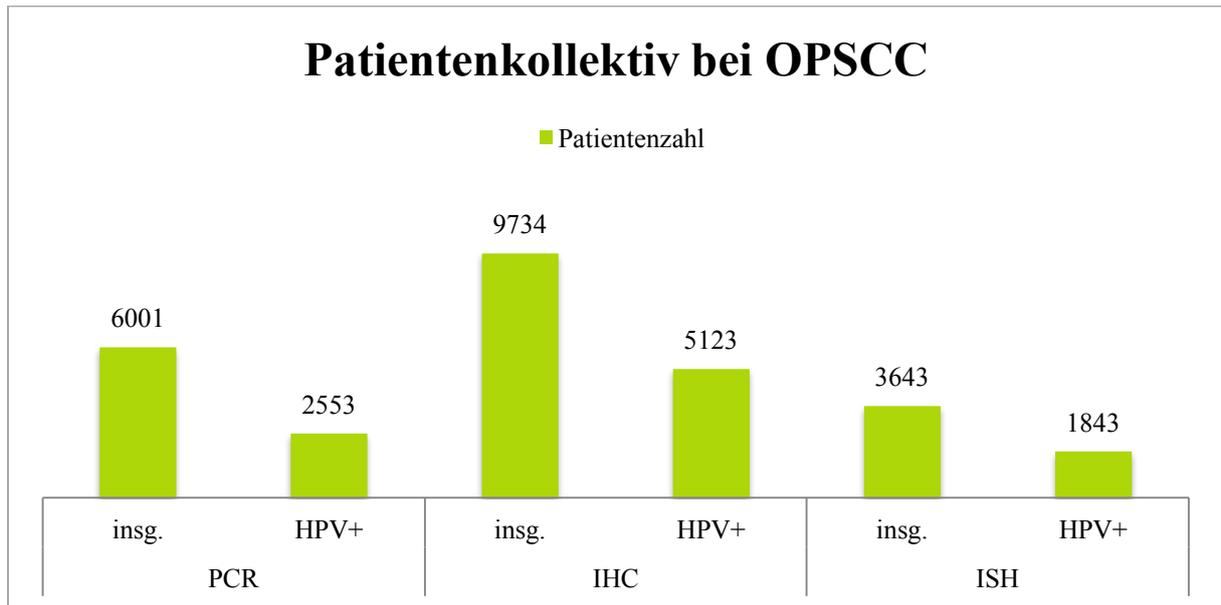


Abbildung 18: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei OPSCC

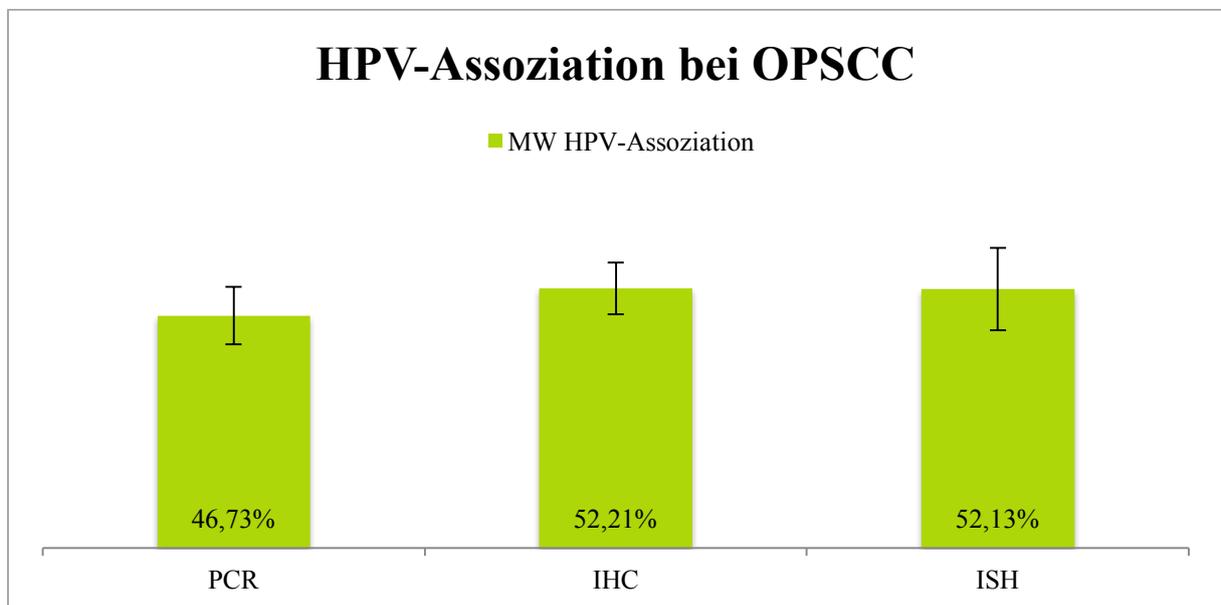


Abbildung 19: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OPSCC je nach Nachweismethode

Bei den 13 Studien zu Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle verwendeten 10 ausschließlich eine Nachweismethode (9 PCR, 1 IHC) und 3 verwendeten sowohl die PCR als auch die IHC. Somit ergaben sich 1879 Patienten für die PCR, wovon 458 als HPV-positiv gewertet wurden, die mittlere Inzidenzrate lag hier bei 29,49 % (95 % CI = 0,12 - 0,47). Mit Hilfe der IHC wurden 327 der 580 getesteten Patienten als HPV-positiv gewertet, die mittlere Inzidenzrate lag bei 50,97 % (95 % CI = 0,38 - 0,63). Zu beachten ist jedoch, dass diese Prozentzahl

keine große Aussagekraft besitzt, da hier leider nur vier Studien zur Verfügung standen. Diese Daten sind in Abbildung 20 und 21 zusammengefasst.

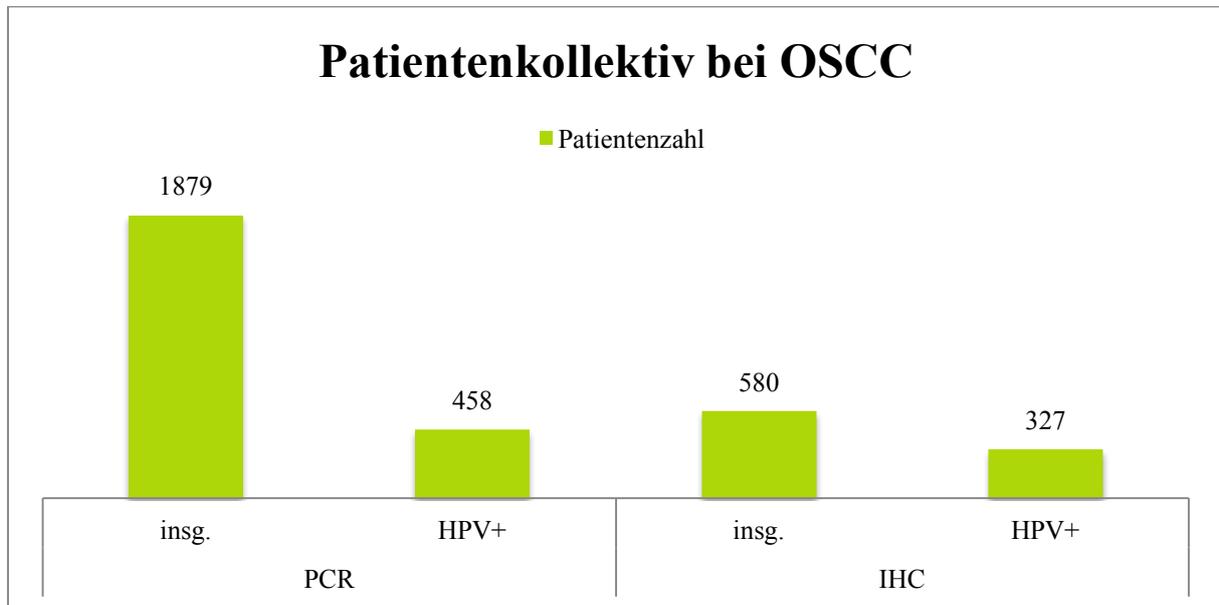


Abbildung 20: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei OSCC

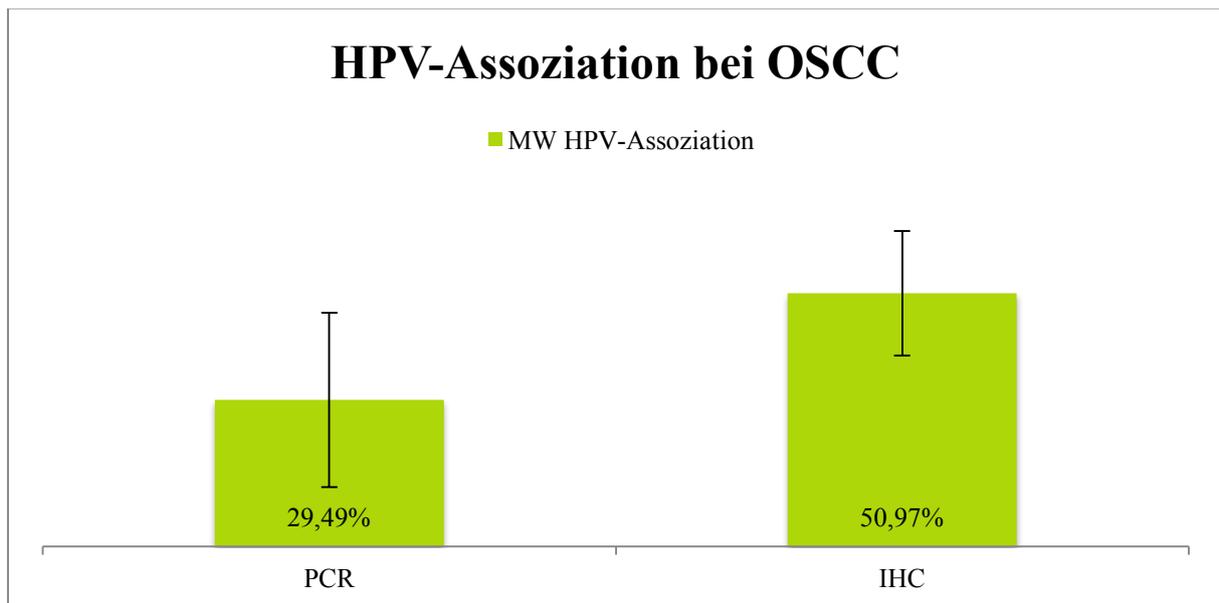


Abbildung 21: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OSCC je nach Nachweismethode

Von den 31 Studien, die sich sowohl mit oralen als auch mit oropharyngealen Karzinomen beschäftigten, verwendeten für den Nachweis: 27 PCR, 9 IHC und 2 ISH. 24 erbrachten den

Nachweis mit Hilfe einer Nachweismethode und 7 benutzten sowohl PCR als auch IHC. Für die PCR waren insgesamt 4146 Patienten verfügbar und davon wurden 1325 als HPV-positiv bewertet, die mittlere Inzidenzrate betrug 35,68 % (95 % CI = 0,30 - 0,42). Die IHC wurde bei 1906 Patienten angewandt, von welchen 555 ein positives Ergebnis erbrachten. Die mittlere Inzidenzrate lag hier bei 36,44 % (95 % CI = 0,27 - 0,46). Für die ISH waren 326 Patienten verfügbar und 64 davon HPV-positiv, die mittlere Inzidenzrate lag bei 19,64 % (95 % CI = 0,11 - 0,27). Auch hier gilt das Ergebnis aufgrund der Tatsache, dass nur zwei Studien diese Nachweismethode verwendeten, als wenig aussagekräftig. Abbildung 22 und 23 veranschaulichen diese Ergebnisse.

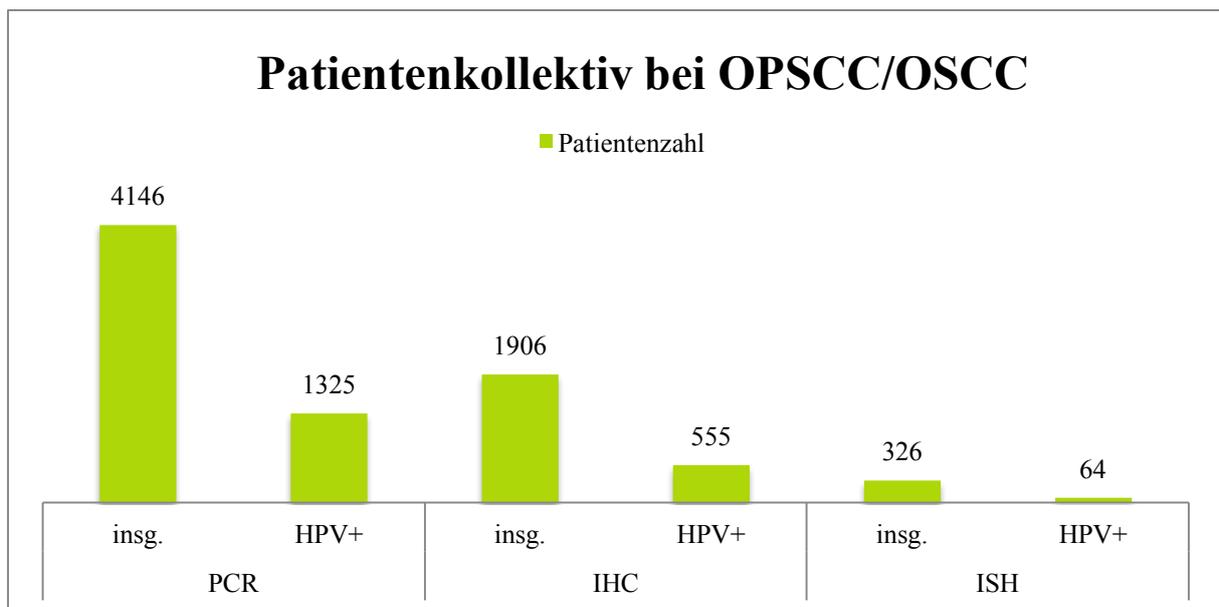


Abbildung 22: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei OPSCC/OSCC

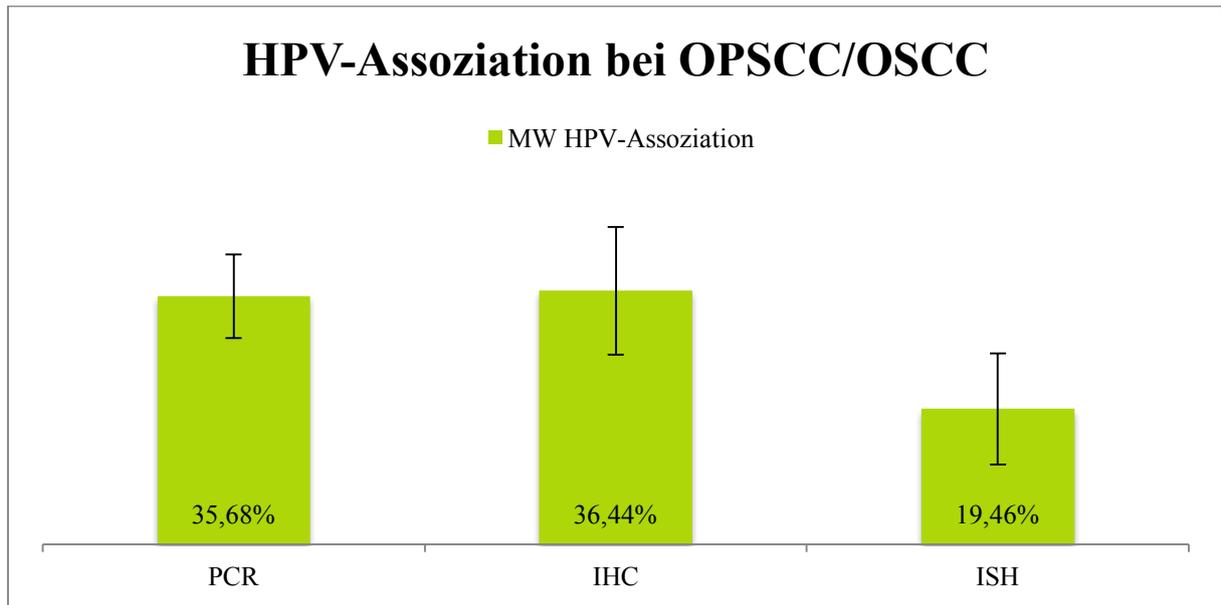


Abbildung 23: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OPSCC/OSCC je nach Nachweismethode

Von den 15 Studien zu HNSCC erbrachten 11 den Nachweis mit Hilfe der PCR, 11 behelfen sich der IHC und 3 benutzten die ISH. Insgesamt verwendeten 5 ausschließlich eine Nachweismethode und 10 nahmen zwei zur Hilfe. Für die PCR waren 1100 Patienten verfügbar, davon wurden 370 positiv getestet und die mittlere Inzidenzrate lag bei 36,37 % (95 % CI = 0,26 - 0,47). 843 Patienten wurden mit Hilfe der IHC getestet und davon 276 als HPV-positiv bewertet, hier lag die mittlere Inzidenzrate bei 34,18 % (95 % CI = 0,25 - 0,43). Für die ISH waren 214 Patienten verfügbar, wobei sich bei 77 ein positives Ergebnis ergab, die mittlere Inzidenzrate lag bei 36,59 % (95 % CI = 0,09 - 0,64), auch hier ist die Aussagekraft aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Studien zweifelhaft. Diese Patientenzahlen und Mittelwerte sind in Abbildung 24 und 25 dargestellt.

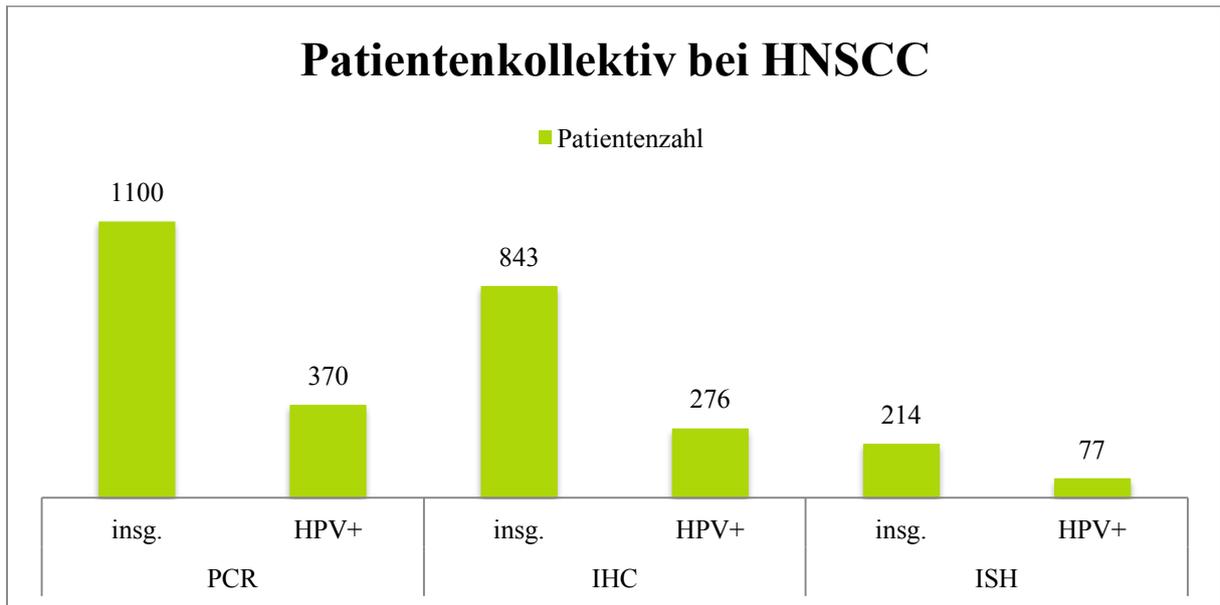


Abbildung 24: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei HNSCC

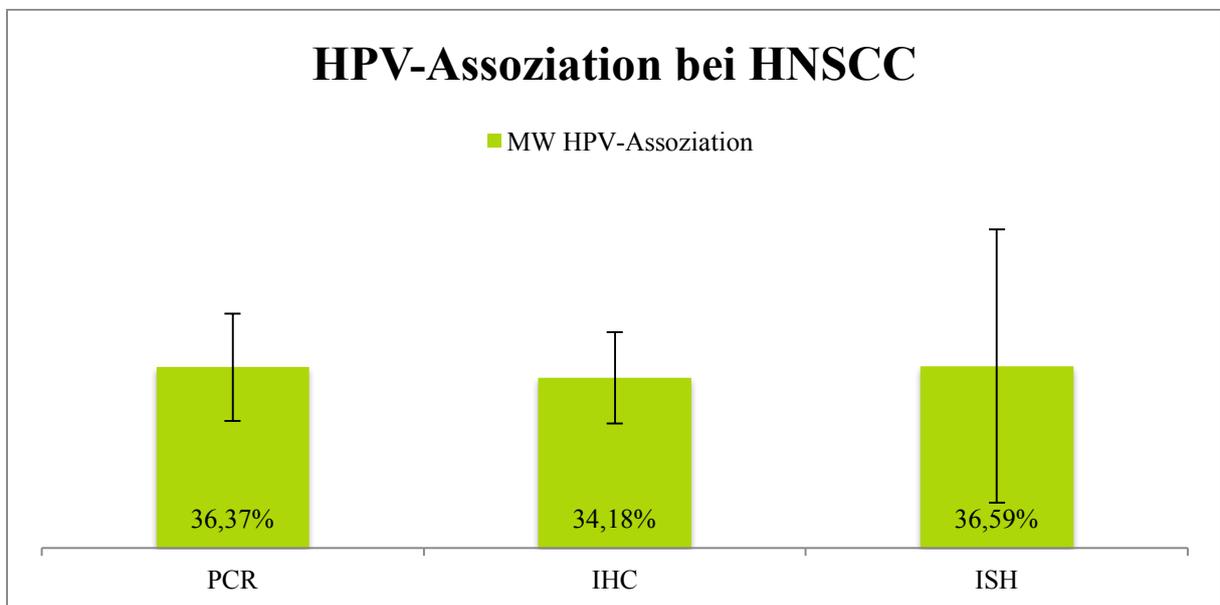


Abbildung 25: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter HNSCC je nach Nachweismethode

In einer weiteren Analyse wurden die Lokalisationen noch genauer unterteilt und der Anteil HPV-assoziierter HNSCC je nach Nachweismethode analysiert. Für den HPV-Nachweis bei oropharyngealen Karzinomen wurde 69x PCR (7155 Patienten, davon 3267 HPV+), 53x IHC (9066 Patienten, davon 4774 HPV+), 21x ISH (2372 Patienten, davon 1093 HPV+) zur Hilfe genommen. Der mittlere Anteil HPV-assoziierter OPSCC lag bei den Patienten, bei welchen der Nachweis mit Hilfe der PCR erbracht wurde, bei 48,48 % (95 % CI = 0,44 - 0,53), mit Hilfe

der IHC bei 52,54 % (95 % CI = 0,47 - 0,58) und bei Anwendung der ISH bei 46,42 % (95 % CI = 0,39 - 0,54). Für Zungengrund Karzinome wurde der HPV-Nachweis wie folgt erbracht: 21x PCR (728 Patienten, davon 361 HPV+), 10x IHC (662 Patienten, davon 362 HPV+), 3x ISH (111 Patienten, davon 37 HPV+). Die mittlere Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome des Zungengrunds lag bei erbrachtem Nachweis durch PCR bei 49,91 % (95 % CI = 0,41 - 0,59), durch IHC bei 49,79 % (95 % CI = 0,40 - 0,59) und bei Zuhilfenahme der ISH bei 35,57 % (95 % CI = 0,00 - 0,71). Bei den tonsillären Karzinomen wurde für die HPV-Testung 35x PCR (2430 Patienten, davon 1317 HPV+), 15x IHC (1571 Patienten, davon 825 HPV+) und 6x ISH (396 Patienten, davon 163 HPV+) angewandt. Der mittlere Anteil HPV-assoziiierter tonsillärer Karzinome lag bei Patienten, bei denen der Nachweis mit Hilfe der PCR erbracht wurde, bei 57,07 % (95 % CI = 0,50 - 0,64), mit Hilfe der IHC bei 53,84 % (95 % CI = 0,46 - 0,62) und bei der Testung durch ISH bei 46,42 % (95 % CI = 0,28 - 0,65). Für oropharyngeale Tumore außerhalb dieser beiden Lokalisationen wurde zum HPV-Nachweis 19x PCR (418 Patienten, davon 91 HPV+), 10x IHC (334 Patienten, davon 105 HPV+) und 4x ISH (57 Patienten, davon 9 HPV+) zur Hilfe genommen. Die mittlere Inzidenzrate jener HPV-assoziierten Karzinome lag bei Patienten, bei denen der Nachweis mit Hilfe der PCR erbracht wurde, bei 24,24 % (95 % CI = 0,18 - 0,30), bei Testung mit Hilfe der IHC bei 32,94 % (95 % CI = 0,25 - 0,41) und bei Zuhilfenahme der ISH bei 20,20 % (95 % CI = 0,06 - 0,34). Bei den Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (keiner anderen Kategorie zuzuordnen) verwendeten 16 als Nachweismethode die PCR (2368 Patienten, davon 794 HPV+), 10 die IHC (1837 Patienten, davon 533 HPV+) und 2 die ISH (150 Patienten, davon 70 HPV+). Die mittlere Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome lag für Patienten bei denen der Nachweis mit Hilfe der PCR erbracht wurde bei 33,80 % (95 % CI = 0,27 - 0,41), mit Hilfe der IHC bei 33,94 % (95 % CI = 0,27 - 0,41) und bei Nachweis durch die ISH bei 49,42 % (95 % CI = 0,36 - 0,63). Bei den Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle wurde 34x PCR (3012 Patienten, davon 643 HPV+), 6x IHC (640 Patienten, davon 186 HPV+) und 2x ISH (114 Patienten, davon 11 HPV+) als Nachweismethode verwendet. Der mittlere Anteil der Patienten mit HPV-assoziierten OSCC lag bei erbrachtem Nachweis mit Hilfe der PCR bei 25,75 % (95 % CI = 0,19 - 0,32), mit Hilfe der IHC bei 24,64 % (95 % CI = 0,11 - 0,38) und wenn die ISH verwendet wurde bei 13,75 % (95

% CI = 0,04 - 0,24). Bei den Plattenepithelkarzinomen des Larynx verwendeten 17 als Nachweismethode die PCR (761 Patienten, davon 127 HPV+), 5 die IHC (587 Patienten, davon 101 HPV+) und 2 die ISH (54 Patienten, davon 4 HPV+). Die mittlere Inzidenzrate der HPV-assoziierten laryngealen Karzinome lag bei Patienten, bei denen der Nachweis mit Hilfe der PCR erbracht wurde, bei 22,71 % (95 % CI = 0,14 - 0,31), mit Hilfe der IHC bei 17,72 % (95 % CI = 0,15 - 0,21) und bei Nachweis durch die ISH bei 10,00 % (95 % CI = 0,00 - 0,24). Für den HPV-Nachweis bei Karzinomen des Hypopharynx wurde 16x PCR (472 Patienten, davon 113 HPV+), 4x IHC (79 Patienten, davon 9 HPV+) und 2x ISH (78 Patienten, davon 10 HPV+) zur Hilfe genommen. Der mittlere Anteil HPV-assoziiierter hypopharyngealer Karzinome lag bei Patienten, bei denen die PCR angewandt wurde, bei 25,05 % (95 % CI = 0,14 - 0,36), bei Nachweis mit Hilfe der IHC bei 13,71 % (95 % CI = 0,02 - 0,26) und bei Zuhilfenahme der ISH bei 16,18 % (95 % CI = 0,09 - 0,24). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

	Patienten verfügbar	davon HPV+	Mittelwert HPV+	Minimum HPV+	Maximum HPV+	Median HPV+
OPSCC						
PCR	7155	3267	48,48 %	3,23 %	95,00 %	50,00 %
IHC	9066	4774	52,54 %	16,36 %	89,20 %	52,94 %
ISH	2372	1093	46,42 %	15,00 %	77,94 %	43,48 %
Zungengrund						
PCR	418	91	24,24 %	0,00 %	50,00 %	22,22 %
IHC	334	105	32,94 %	15,38 %	52,94 %	33,32 %
ISH	57	9	20,20 %	0,00 %	40,00 %	20,39 %
Tonsillen						
PCR	728	361	49,91 %	1,85 %	82,26 %	50,00 %
IHC	662	362	49,79 %	25,00 %	80,30 %	52,12 %
ISH	111	37	35,57 %	9,09 %	79,31 %	18,31 %
OPaZT						
PCR	2430	1317	57,07 %	4,29 %	95,00 %	58,06 %
IHC	1571	825	53,84 %	28,95 %	81,13 %	45,68 %
ISH	396	163	46,42 %	12,61 %	82,86 %	39,49 %
HNSCC						
PCR	2368	794	33,80 %	11,56 %	68,63 %	30,67 %
IHC	1837	533	33,94 %	20,00 %	52,73 %	35,61 %

ISH	150	70	49,42 %	39,58 %	59,26 %	49,42 %
OSCC						
PCR	3012	643	25,75 %	0,00 %	75,68 %	21,95 %
IHC	640	186	24,64 %	4,00 %	52,80 %	23,43 %
ISH	114	11	13,75 %	6,67 %	20,83 %	13,75 %
Larynx						
PCR	761	127	22,71 %	0,00 %	58,33 %	14,29 %
IHC	587	101	17,72 %	14,29 %	24,00 %	16,59 %
ISH	54	4	10,00 %	0,00 %	20,00 %	10,00 %
Hypopharynx						
PCR	472	113	25,05 %	0,00 %	81,97 %	18,97 %
IHC	79	9	13,71 %	0,00 %	33,33 %	10,75 %
ISH	78	10	16,18 %	10,94 %	21,43 %	16,18 %

Tabelle 12: Übersicht der Inzidenzraten je nach Nachweismethode und genauerer Auftrennung nach Lokalisation

In einer letzten Analyse wurden nur die Studien, die mehrere Nachweismethoden verwendeten miteinbezogen und deren Differenzen ausgewertet. Es konnte weder zwischen PCR und ISH, IHC und PCR, noch zwischen IHC und ISH ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Abbildung 26 bis 28).

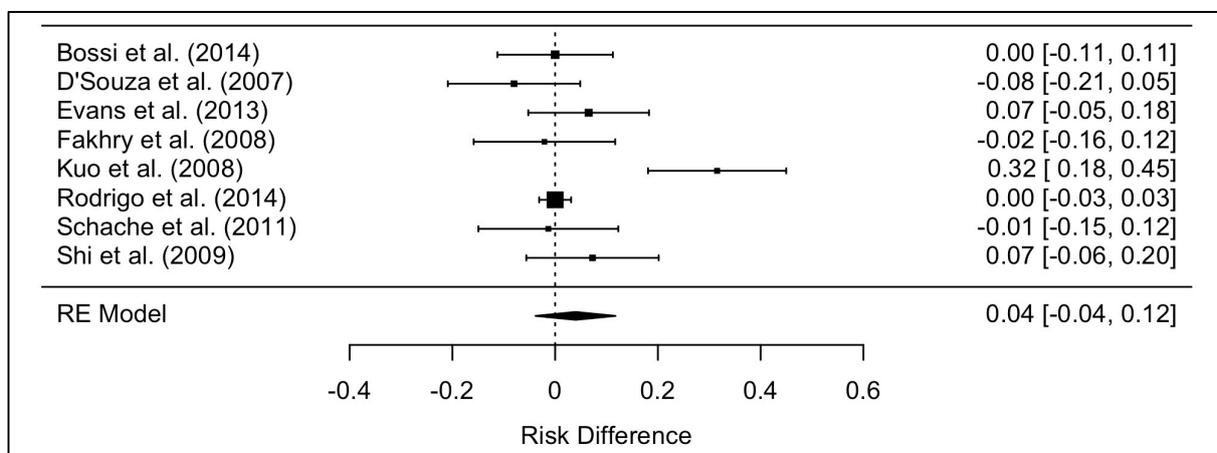


Abbildung 26: Vergleich PCR und ISH

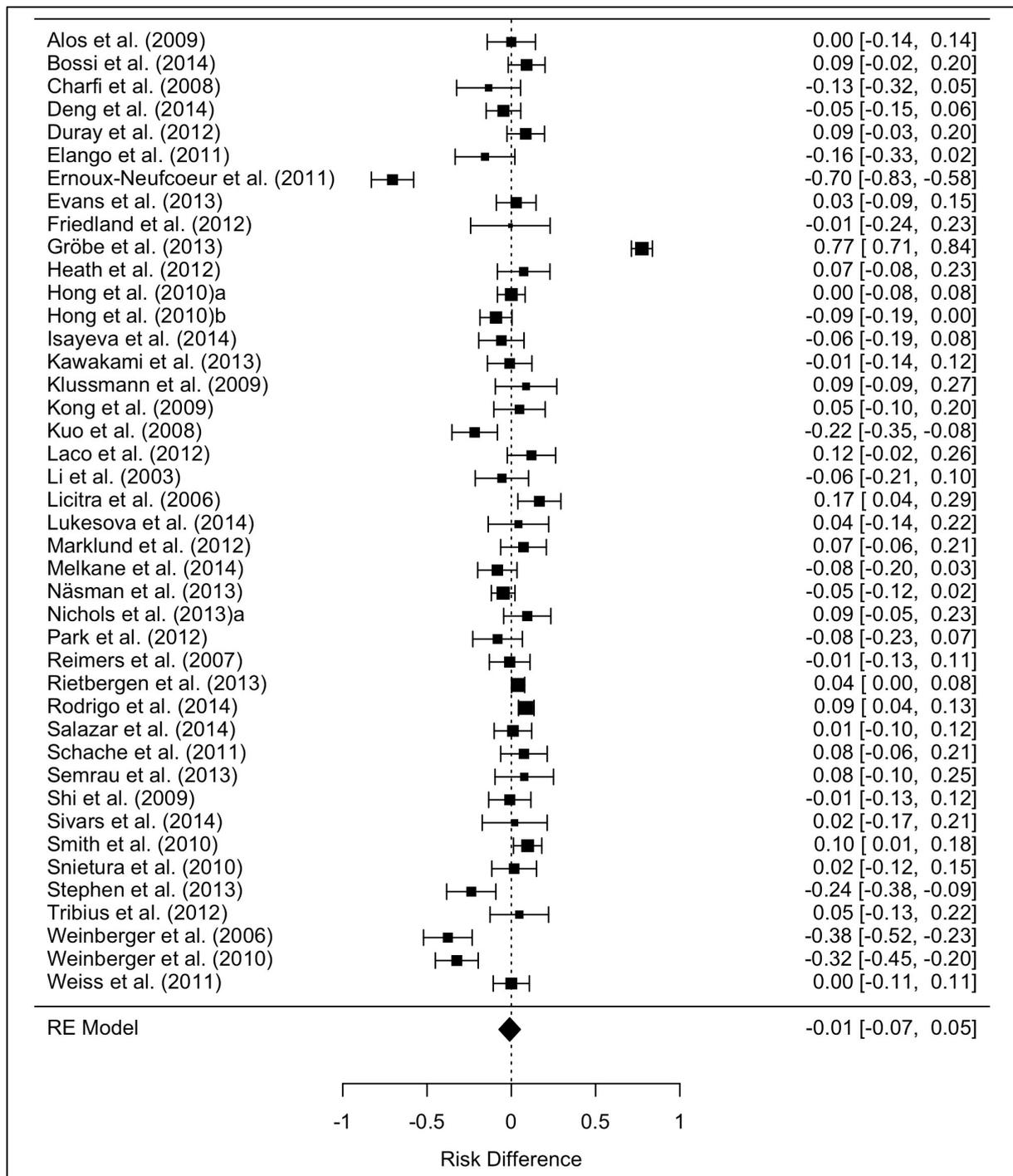


Abbildung 27: Vergleich IHC und PCR

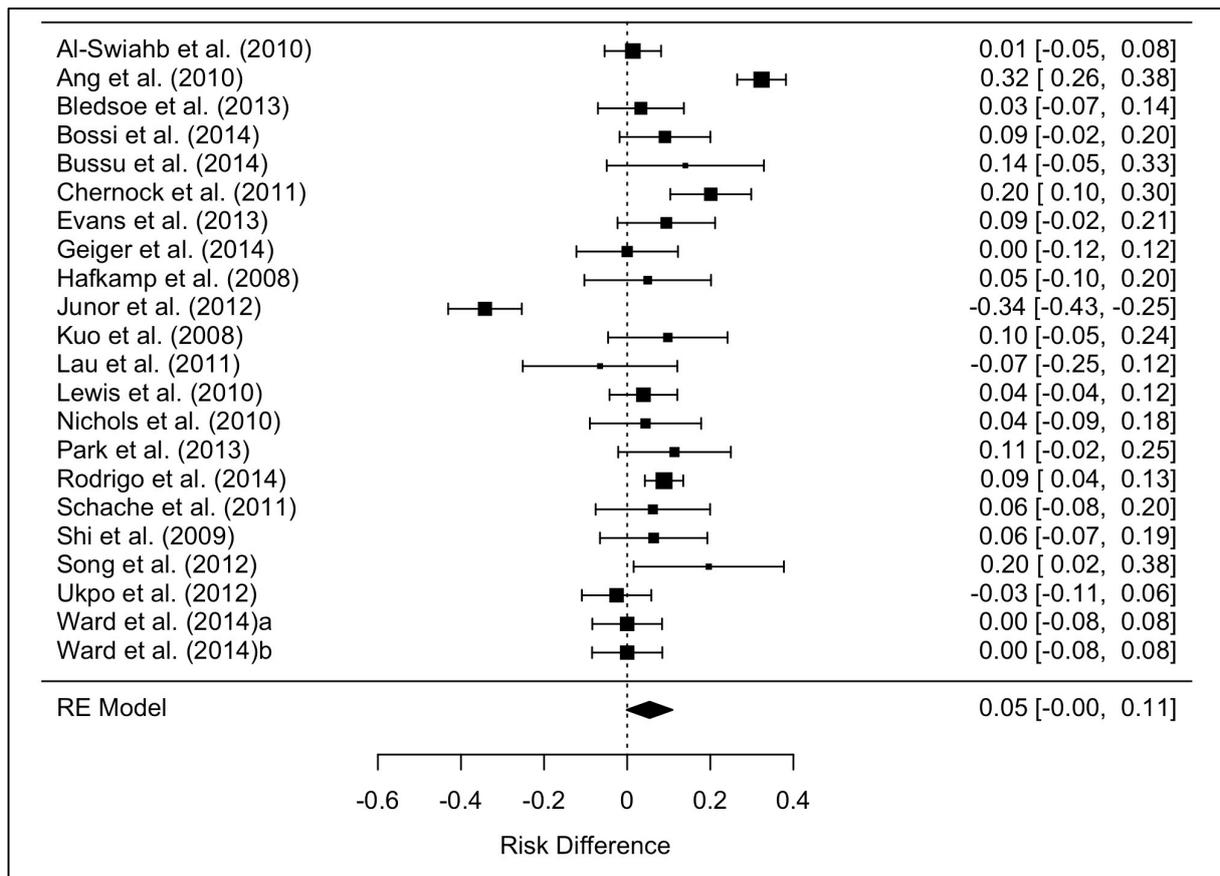


Abbildung 28: Vergleich IHC und ISH

5.6 Untertypen

Insgesamt lieferten 80 Studien (11455 Patienten, davon 4086 HPV+) Angaben zu den jeweiligen HPV-Untertypen. Bei den 4086 HPV-positiv getesteten Patienten konnte, wie in Tabelle 13 zusammengefasst, 3583x HPV-16, 169x HPV-18, 75x HPV-33, 34x HPV-35 und 22x HPV-6 nachgewiesen werden. Somit wurden mit Abstand am häufigsten die beiden Hochrisikotypen HPV-16 und HPV-18 detektiert, alle anderen Untertypen werden aufgrund der niedrigen Fallzahlen hier nicht weiter erläutert. Der Mittelwert für HPV-16 assoziierte Infektionen lag bei 87,32 % (95 % CI = 0,84 - 0,91), wobei der Median bei 92,11 % lag. Bei durchschnittlich 11,65 % (95 % CI = 0,09 - 0,14) lag eine Infektion mit HPV-18 vor. Bei den oropharyngealen HPV-assoziierten Tumoren (44 Studien) konnte HPV-16 in 2478 von 2707 HPV-Infektionen nachgewiesen werden, durchschnittlich wurde in 90,55 % (95 % CI = 0,87 - 0,94) der Fälle HPV-16 detektiert. HPV-18 war in durchschnittlich 8,10 % (95 % CI = 0,05 - 0,11) der Fälle für die

Infektion verantwortlich und betraf insgesamt 69 der 2707 HPV-Infektionen. Bei den 384 HPV-assoziierten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (10 Studien) wurde in 229 Fällen HPV-16 und in 71 Fällen HPV-18 nachgewiesen. Durchschnittlich wurde in 69,66 % (95 % CI = 0,52 - 0,87) der Fälle HPV-16 und in 26,00 % (95 % CI = 0,19 - 0,33) der Fälle HPV-18 detektiert. In den 15 Studien, die sowohl orale als auch oropharyngeale Karzinome untersuchten, wurde in durchschnittlich 85,12 % (95 % CI = 0,78 - 0,92) der Fälle HPV-16 und in 11,30 % (95 % CI = 0,05 - 0,18) der Fälle HPV-18 nachgewiesen. Auch bei den 11 Studien zu HNSCC konnte der Großteil der Infektionen mit durchschnittlich 93,48 % (95 % CI = 0,88 - 0,99) auf HPV-16 zurückgeführt werden. In weiteren durchschnittlich 6,21 % (95 % CI = 0,05 - 0,08) der Fälle wurde HPV-18 nachgewiesen. Abbildung 29 und 30 veranschaulichen die Daten zu den HPV-16 und HPV-18 Infektionen.

	insg. (80)	OPSCC (44)	OSCC (10)	OPSCC/ OSCC (15)	HNSCC (11)
insg.	4086	2707	384	625	370
HPV-6	22	2	0	20	0
HPV-16	3583	2478	229	544	332
HPV-18	169	69	71	20	9
HPV-33	75	44	1	14	16
HPV-35	34	23	3	6	2

Tabelle 13: Übersicht der nachgewiesenen Untertypen

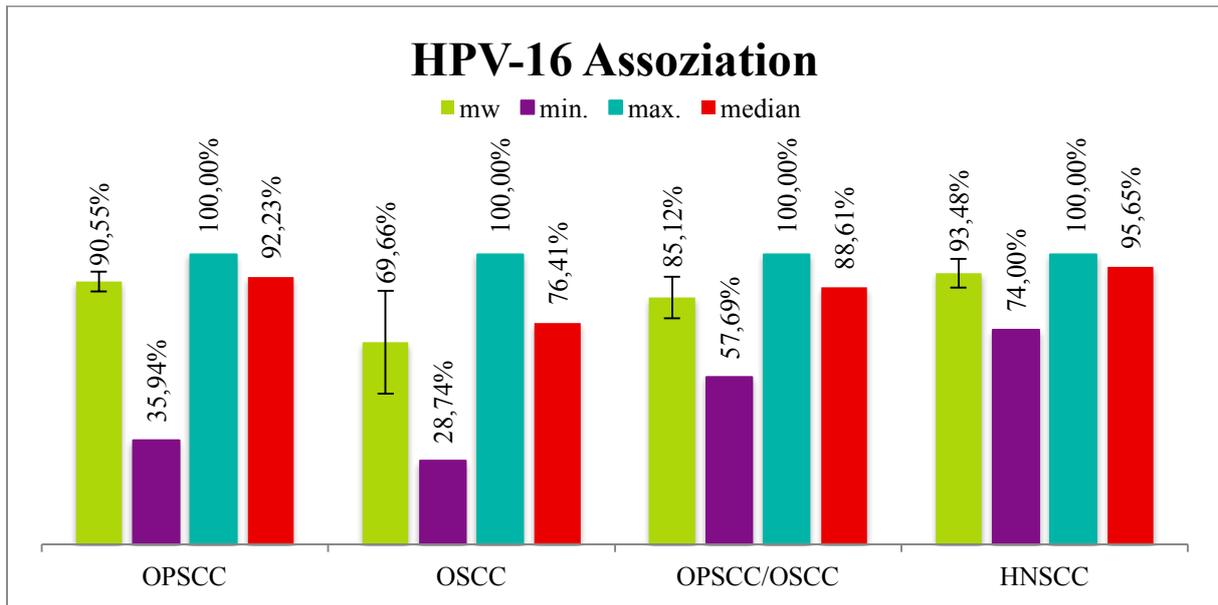


Abbildung 29: Inzidenz der HPV-16 Assoziation

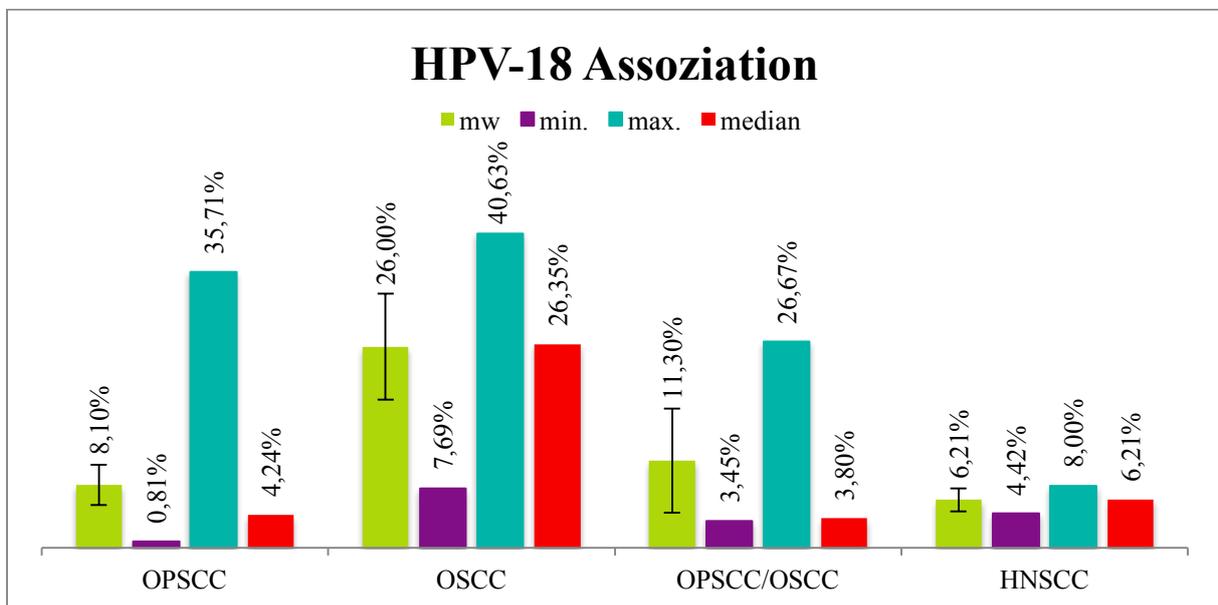


Abbildung 30: Inzidenz der HPV-18 Assoziation

5.7 Risikofaktoren

5.7.1 Alter

Aus insgesamt 99 Studien (17977 Patienten) konnten Daten bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Tumordiagnose, jeweils getrennt für HPV-negative und HPV-positive Patienten, extrahiert

werden. 47 Studien konnten einen signifikanten Altersunterschied nachweisen, wobei davon 43 Studien belegten, dass HPV-positive Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose jünger waren als HPV-negative Patienten. 4 Studien belegten wiederum, dass HPV-positive Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose statistisch signifikant älter als Patienten ohne jene Viruslast waren. 52 Studien konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Von diesen 99 Studien publizierten 66 das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, jeweils getrennt für HPV-negative und HPV-positive Patienten, demnach lag der Mittelwert für Patienten ohne HPV-Infektion bei 60,1 (95 % CI = 60,2 - 61,9) Jahren und der Mittelwert für HPV-positive Patienten bei 57,4 (95 % CI = 56,5 - 58,3) Jahren. Aufgesplittert nach einzelnen anatomischen Lokalisationen ließ sich der größte Unterschied bei oropharyngealen Karzinomen wahrnehmen, in 60 OPSCC Studien konnten verwertbare Daten bezüglich des Alters gefunden werden (11591 Patienten). Der Altersdurchschnitt für HPV-negative Patienten lag bei 60,8 (95 % CI = 59,8 - 61,8) Jahren und für HPV-positive Patienten bei 56,5 (95 % CI = 55,7 - 57,2) Jahren (Daten aus 46 Studien). Von diesen beobachteten 32 Studien signifikant jüngere und 2 signifikant ältere HPV-positive Patienten im Gegensatz zu Patienten mit keiner Viruslast. 26 Studien konnten keinen signifikanten Altersunterschied nachweisen. Im Gegensatz dazu konnte keine einzige der 7 OSCC Studien mit Altersangaben (1008 Patienten) eine signifikante Differenz bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose nachweisen. Auch das durchschnittliche Alter zeigte mit 59,4 (95 % CI = 54,0 - 64,8) Jahre für HPV-negative und 61,5 (95 % CI = 52,3 - 70,6) Jahre für HPV-positive Patienten keine großen Unterschiede, wobei erwähnt werden muss, dass nur 3 Studien diese Daten publizierten und somit die Aussagekraft mit gering zu bewerten ist. Bei den Studien, die sowohl OPSCC als auch OSCC beschrieben, gab es keine differenzierten Altersangaben und daher wurden jene als nicht sehr aussagekräftig bewertet: 11 der insgesamt 20 Studien (4014 Patienten) fanden keinen signifikanten Unterschied, unter den 9 Studien, die einen signifikanten Unterschied feststellen konnten, beschrieben 7 Studien HPV-positive Patienten als jünger. 10 Studien publizierten genaue Altersangaben, das durchschnittliche Alter betrug hierbei für HPV-negative Patienten 61,5 (95 % CI = 59,9 - 63,1) Jahre und für HPV-positive Patienten 58,3 (95 % CI = 55,7 - 60,8) Jahre. Auch bei den 7 HNSCC Studien mit Altersangaben waren die Unterschiede mit dem durchschnittlichen Alter für HPV-negative Patienten 63,0 (95 % CI = 60,0 - 66,1) Jahre und HPV-positive Patienten 60,6 (95 % CI = 57,5

- 63,6) Jahre nicht sehr deutlich zu erkennen. Von den insgesamt 10 Studien (1364 Patienten) bewerteten 6 den Unterschied als nicht signifikant und 4 konnten nachweisen, dass HPV-positive Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant jünger waren. Abbildung 31 und 32 fassen diese Daten zusammen.

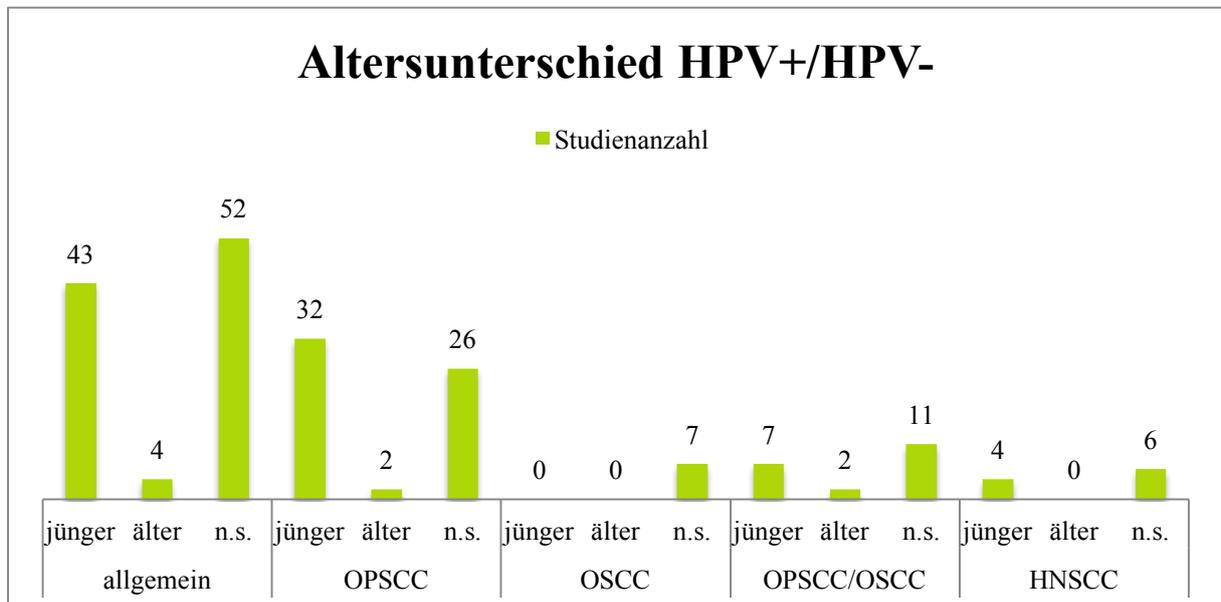


Abbildung 31: Altersunterschied: sind HPV+ Patienten jünger oder älter als HPV- Patienten?

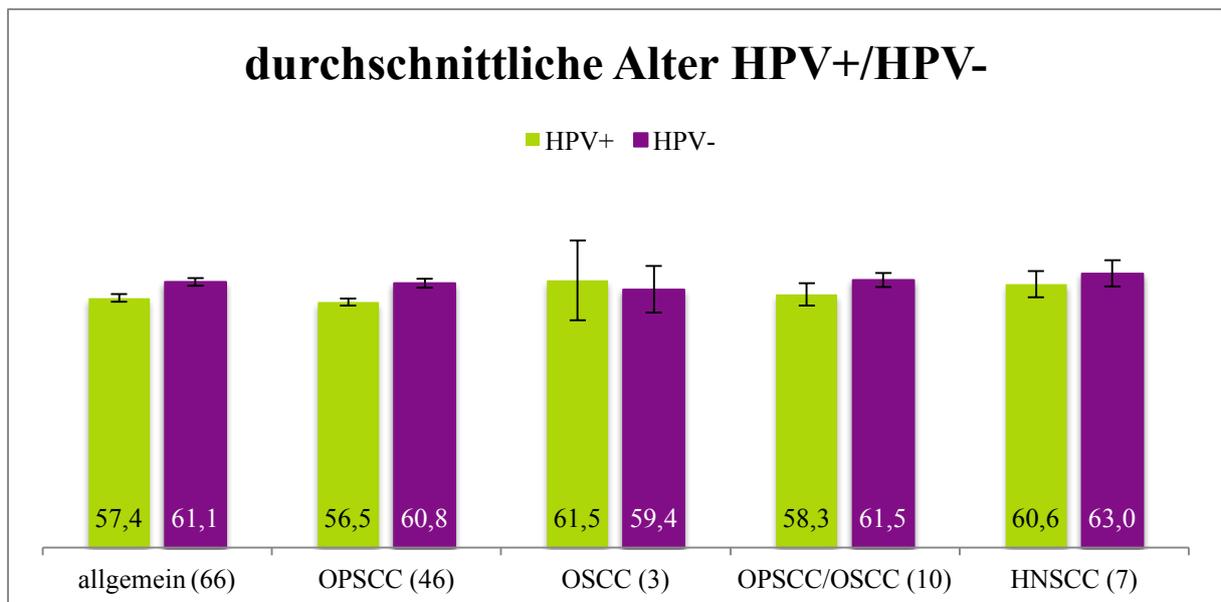


Abbildung 32: Vergleich des durchschnittlichen Alters HPV+/HPV- Patienten

5.7.2 TNM

Wie bereits in Abschnitt 2.3 erwähnt, vereint die TNM-Klassifizierung ausschlaggebende Eigenschaften eines Tumors. Diese Einteilung ist einerseits ein wichtiger Faktor für die Therapieentscheidung, andererseits sind spätere Stadien häufig mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

73 Studien (11478 Patienten) gaben Auskunft über die vorliegenden Tumorstadien, es wurden 4 Gruppen gebildet: TNM I/II HPV-, TNM III/IV HPV-, TNM I/II HPV+, TNM III/IV HPV+. Von den insgesamt 4939 HPV-positiven Tumoren befanden sich 749 in Stadium I/II und 4190 in Stadium III/IV. Durchschnittlich waren 18,95 % (95 % CI = 0,15 - 0,23) der Tumore mit nachgewiesenem positivem HPV-Status in Stadium I/II und 81,05 % (95 % CI = 0,77 - 0,85) in Stadium III/IV. 1808 der 6539 HPV-negativen Tumore befanden sich in Stadium I oder II, 4731 waren hingegen schon weiter fortgeschritten und bereits in Stadium III oder IV. Durchschnittlich waren 23,18 % (95 % CI = 0,19 - 0,27) der HPV-negativen Tumore in Stadium I/II und 76,82 % (95 % CI = 0,73 - 0,81) in Stadium III/IV. Die 46 OPSCC Studien mit Angaben zu den Tumor Stadien (7258 Patienten) erbrachten folgende Mittelwerte: HPV+ I/II 14,27 % (95 % CI = 0,1 - 0,19) und HPV+ III/IV 85,73 % (95 % CI = 0,81 - 0,90), HPV- I/II 19,73 % (95 % CI = 0,15 - 0,24), HPV- III/IV 80,27 % (95 % CI = 0,76 - 0,85). Bei den 3464 HPV-assoziierten Tumoren befanden sich 379 in den Stadien I/II und 3085 in den Stadien III/IV. Von den 3794 HPV-negativen Tumoren befanden sich 974 in den ersten beiden Stadien und 2820 waren bereits in Stadium III/IV. Nur 5 der Studien (487 Patienten) zu Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle machten Angaben zu den Tumorstadien, die Aussagekraft ist daher relativ gering. Bei den 176 HPV-positiven Patienten betrug die Anzahl der Tumore in den Anfangsstadien 98 und in den weiter fortgeschrittenen Stadien 78. Von den 311 HPV-negativen Patienten befanden sich 139 in Stadium I/II und 172 in Stadium III/IV. Die Mittelwerte sind wie folgt: HPV+ I/II 54,44 % (95 % CI = 0,39 - 0,70) und HPV+ III/IV 45,56 %, (95 % CI = 0,3 - 0,61) HPV- I/II 42,52 % (95 % CI = 0,30 - 0,55), HPV- III/IV 57,48 % (95 % CI = 0,45 - 0,7). In den 17 Studien (3291 Patienten), in denen sowohl oropharyngeale als auch orale Plattenepithelkarzinome untersucht wurden, konnte bei 1164 eine HPV-Infektion nachgewiesen werden, von diesen befanden sich 243 in Stadium I/II und 921 bereits in Stadium III/IV. 2127 Tumore waren nicht HPV-assoziiert, davon befanden sich 626 in Stadium I/II und 1501 bereits in Stadium

III/IV. Die Mittelwerte sind wie folgt: HPV+ I/II 19,09 % (95 % CI = 0,13 - 0,25) und HPV+ III/IV 80,91 % (95 % CI = 0,75 - 0,87), HPV- I/II 27,10 % (95 % CI = 0,18 - 0,36), HPV- III/IV 72,90 % (95 % CI = 0,64 - 0,82). Von den Studien zu HNSCC gab es nur 5 Studien (442 Patienten) mit Angaben zu den jeweiligen Tumorstadien, daher wieder mit geringer Aussagekraft. 135 Tumore mit (29 Stadium I/II, 106 Stadium III/IV) und 307 Tumore ohne HPV-Assoziation (69 Stadium I/II, 238 Stadium III/IV). Die Mittelwerte sind wie folgt: HPV+ I/II 26,09 % (95 % CI = 0,10 - 0,42) und HPV+ III/IV 73,91 % (95 % CI = 0,58 - 0,9), HPV- I/II 22,26 % (95 % CI = 0,07 - 0,38), HPV- III/IV 77,74 % (95 % CI = 0,62 - 0,93). Tabelle 14 sowie Abbildung 33 dienen der Veranschaulichung der dargestellten Ergebnisse.

	insg.	HPV+	HPV-	12 HPV+	12 HPV-	34 HPV+	34 HPV-
insg.	11487	4939	6539	749	1808	4190	4731
OPSCC	7258	3464	3794	379	974	3085	2820
OSCC	487	176	311	98	139	78	172
OPSCC/ OSCC	3291	1164	2127	243	626	921	1501
HNSCC	442	135	307	29	69	106	238

Tabelle 14: Übersicht der Patientenzahlen aufgliedert nach vorhandenem TNM-Stadium

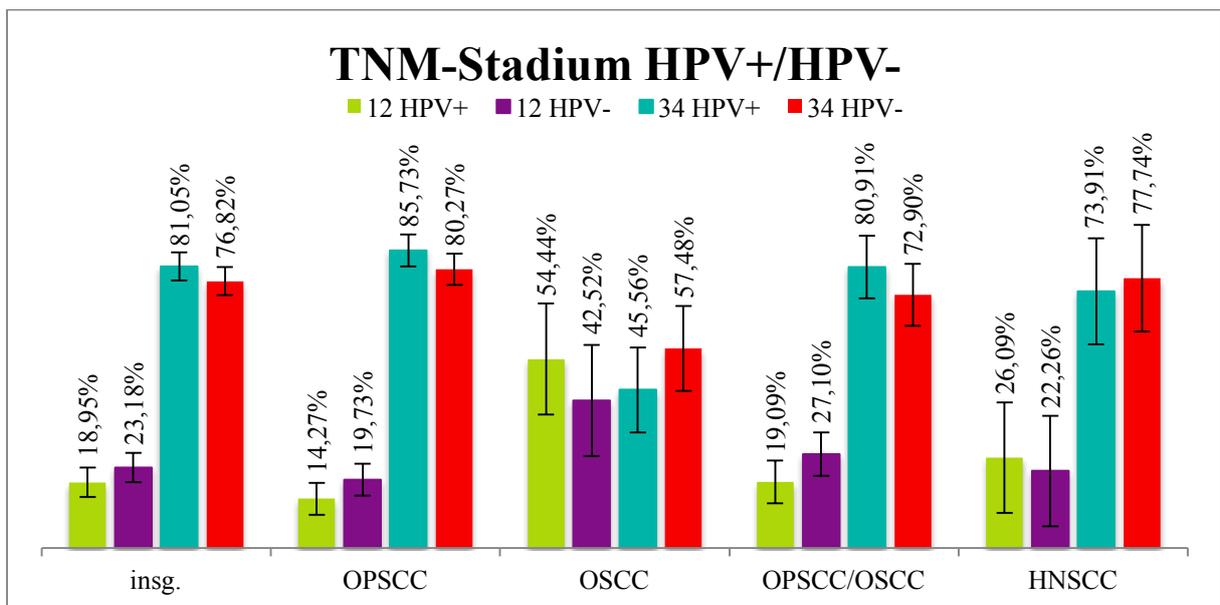


Abbildung 33: Vergleich der vorhandenen TNM-Stadien bei HPV+/HPV- Patienten

5.7.3 Alkoholkonsum

Aus 55 Studien (8084 Patienten) konnten Angaben zum Alkoholkonsum extrahiert werden. Für HPV-positiv getestete Patienten lag der Anteil von Alkoholkonsumenten bei durchschnittlich 52,60 % (95 % CI = 0,46 - 0,59), von den Patienten ohne Viruslast gaben durchschnittlich 62,70 % (95 % CI = 0,57 - 0,69) an, regelmäßig Alkohol zu sich zu nehmen. Insgesamt gaben 1879 der 3640 HPV-positiven Patienten an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren und 2894 der 4444 Patienten ohne Viruslast. Bei den Studien zu oropharyngealen Karzinomen beinhalteten 32 Angaben zum Alkoholgenuss (4884 Patienten). Hier betrug der Mittelwert der Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum bei HPV-positiven Patienten 43,74 % (95 % CI = 0,35 - 0,52) und bei HPV-negativen Patienten bei 59,26 % (95 % CI = 0,51 - 0,67). 1310 der 2772 HPV-positiven Patienten mit oropharyngealen Karzinomen gaben an, regelmäßig Alkohol zu sich zu nehmen, von den 2112 HPV-negativen Patienten gaben 1273 regelmäßigen Alkoholkonsum an. Für orale Karzinome waren nur 7 Studien mit Angaben zum Alkoholkonsum vorhanden (671 Patienten): Mittelwert: HPV+ 62,34 % (95 % CI = 0,50 - 0,74) und HPV- 58,29 % (95 % CI = 0,44 - 0,72). Von 234 Patienten mit positivem HPV-Test konsumierten laut eigenen Angaben, 150 regelmäßig Alkohol, unter den 437 mit negativen Testergebnis waren dies 238. Da bei den Studien zu oralen und oropharyngealen Karzinomen keine getrennten Angaben gemacht wurden, ist deren Aussagekraft mit niedrig einzustufen und hier nicht erwähnt. Ebenso gab es bei den Studien zu HNSCC nur 3 mit diesen Angaben, diese sind daher hier nicht weiter erläutert. Tabelle 15 und Abbildung 34 fassen diese Daten zusammen.

	Pat. verfügbar	davon HPV+	davon HPV-	Alk. HPV+	Alk. HPV-	Alk. HPV+	Alk. HPV-
insg.	8084	3640	4444	1879	2894	52,60 %	62,70 %
OPSCC	4884	2772	2112	1310	1273	43,74 %	59,26 %
OSCC	671	234	437	150	238	62,34 %	58,29 %

Tabelle 15: Übersicht der Inzidenz des Alkoholkonsums

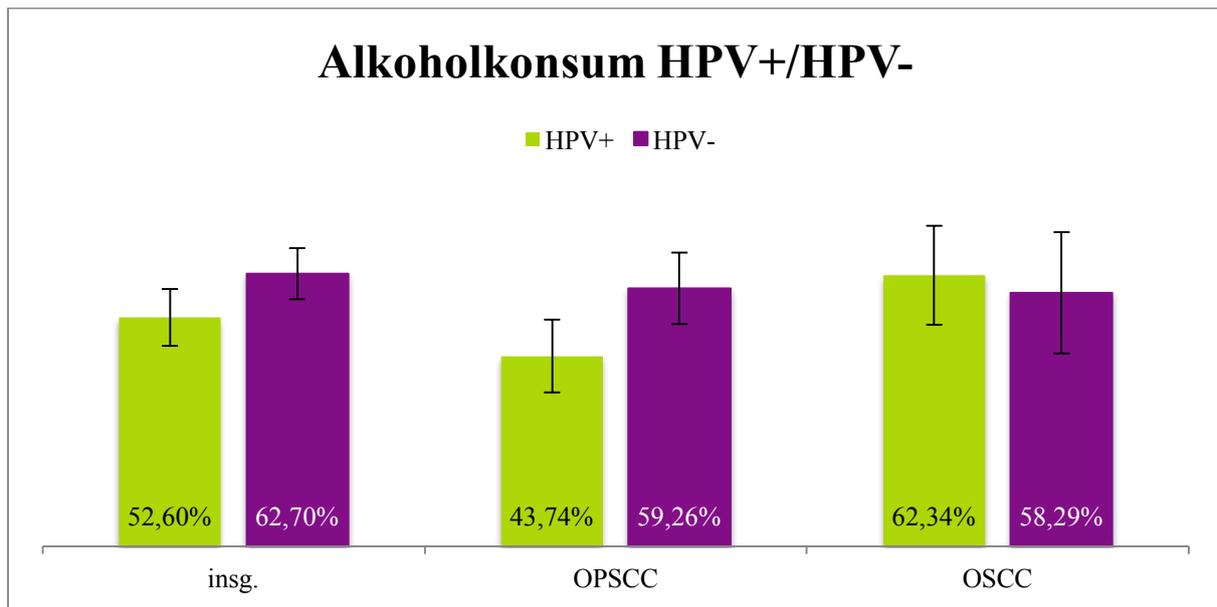


Abbildung 34: Vergleich des Alkoholkonsums HPV+/HPV- Patienten

5.7.4 Tabakkonsum

74 Studien (11029 Patienten) publizierten Daten bezüglich des Tabakkonsums der Patienten. Ohne Berücksichtigung der Lokalisationen konsumierten durchschnittlich 61,84 % (95 % CI = 0,58 - 0,66) der HPV-positiven und 76,65 % (95 % CI = 0,73 - 0,81) der HPV-negativen Patienten regelmäßig Tabak. 3168 der 5218 HPV-positiven Patienten gaben an Tabak zu konsumieren, bei den HPV-negativen 4533 von 5811. Wenn man nur die 45 Studien (7445 Patienten) zu oropharyngealen Karzinomen betrachtet, verdeutlicht sich der Unterschied mit einem mittleren Prozentsatz von 57,87 % (95 % CI = 0,54 - 0,62) Tabakkonsumenten bei den HPV-positiven Patienten und 78,65 % (95 % CI = 0,74 - 0,83) der Patienten ohne jener Viruslast. Nach eigenen Angaben waren 2469 der 4205 HPV-positiven Patienten und 2538 der 3240 HPV-negativen Patienten Tabakkonsumenten. Hingegen ließ sich dieser Effekt bei den 8 Studien zu oralen Karzinomen (779 Patienten) nicht beobachten, hier war der Anteil an Tabakkonsumenten annähernd gleich: HPV+ 62,03 % (95 % CI = 0,46 - 0,78), HPV- 60,88 % (95 % CI = 0,49 - 0,73). Hier gaben 167 der 245 Patienten mit positivem HPV-Test und 317 der 534 Patienten ohne diese Viruslast an, regelmäßig Tabak zu konsumieren. Auf die Darstellung der Prozentzahlen zu oralen und oropharyngealen Karzinomen wird hier verzichtet, da keine getrennten Angaben vorhanden waren und somit kaum aussagekräftig sind. Die Ergebnisse zu HNSCC

werden ebenfalls nicht weiter erläutert. Tabelle 16 und Abbildung 35 veranschaulichen diese Daten.

	Pat. verfügbar	davon HPV+	davon HPV-	Tabak HPV+	Tabak HPV-	Tabak HPV+	Tabak HPV-
insg.	11029	5218	5811	3168	4533	61,84 %	76,65 %
OPSCC	7445	4205	3240	2469	2538	57,87 %	78,65 %
OSCC	779	245	534	167	317	62,03 %	60,88 %

Tabelle 16: Übersicht der Inzidenz des Tabakkonsums

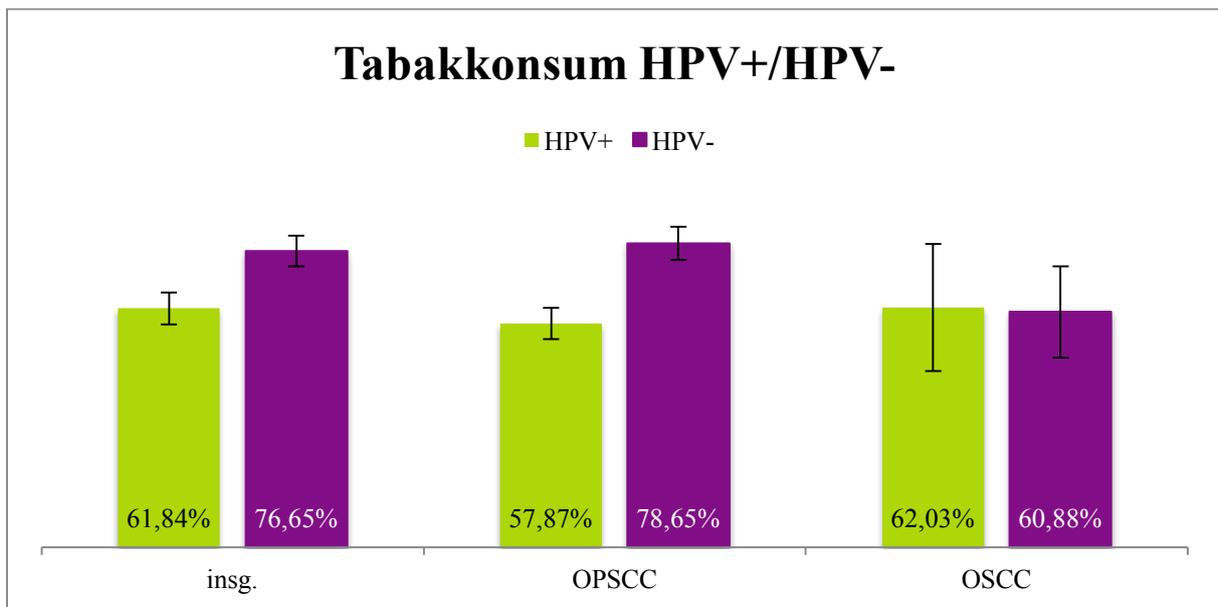


Abbildung 35: Vergleich des Tabakkonsums HPV+/HPV- Patienten

5.7.5 Geschlecht

92 Studien (14309 Patienten) machten Angaben zum jeweiligen Geschlecht. Unter den 6309 HPV-positiven Patienten waren durchschnittlich 20,24 % (95 % CI = 0,18 - 0,22) weiblich und 79,33 % (95 % CI = 0,77 - 0,81) männlich, insgesamt waren 1223 der HPV-positiven Patienten weiblich und 5075 männlich. Die Geschlechterverteilung unter den 8000 HPV-negativen Patienten war mit Mittelwerten für das weibliche Geschlecht von 21,40 % (95 % CI = 0,19 - 0,24) und für das männliche Geschlecht von 76,43 % (95 % CI = 0,74 - 0,79), ähnlich. Bei den HPV-negativen Patienten befanden sich 1626 Frauen und 6223 Männer. Auch aufgetrennt nach den

unterschiedlichen Lokalisationen blieb das Verhältnis annähernd gleich. Insgesamt waren 58 Studien zu OPSCC mit verwertbaren Daten zum Geschlecht (9161 Patienten) verfügbar, 4934 Patienten wurden HPV-positiv getestet, davon 936 Frauen und 3998 Männer. Unter den 4227 HPV-negativen Patienten befanden sich 809 Frauen und 3342 Männer. Durchschnittlich waren unter den von oropharyngealen HPV-assoziierten Karzinomen betroffenen Patienten 20,33 % (95 % CI = 0,18 - 0,23) Frauen und 79,67 % (95 % CI = 0,77 - 0,82) Männer, bei den Patienten mit nicht HPV-assoziierten Karzinomen befanden sich durchschnittlich 20,62 % (95 % CI = 0,18 - 0,23) Frauen und 77,32 % (95 % CI = 0,74 - 0,80) Männer. Aus 10 Studien (1114 Patienten) zu oralen Plattenepithelkarzinomen konnten Daten bezüglich des Geschlechts extrahiert werden. Davon wurden insgesamt 343 Patienten HPV-positiv getestet, 75 Frauen und 267 Männer. Durchschnittlich waren 21,49 % (95 % CI = 0,14 - 0,29) der Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren weiblich und 77,60 % (95 % CI = 0,7 - 0,85) männlich. Unter den oralen Plattenepithelkarzinomen waren 771 Patienten ohne Viruslast, davon 168 Frauen und 525 Männer. Im Mittelwert waren bei den nicht HPV-assoziierten Tumoren 22,50 % (95 % CI = 0,14 - 0,31) der Patienten weiblich und 65,43 % (95 % CI = 0,55 - 0,76) männlich. Die Werte für OPSCC/OSCC sowie HNSCC werden hier nicht weiter erläutert und können, wie auch die anderen Daten, der Tabelle 17 und Abbildung 36 entnommen werden.

	Pat. verfügbar	davon HPV+	davon HPV-	weibl. HPV+	weibl. HPV-	männl. HPV+	männl. HPV-
insg.	14309	6309	8000	1223	1626	5075	6233
OPSCC	9161	4934	4227	936	809	3998	3342
OSCC	1114	343	771	75	168	267	525
OPSCC/ OSCC	3413	837	2576	176	551	661	2028
HNSCC	621	195	426	36	98	149	338

Tabelle 17: Übersicht der Patientenzahlen aufgegliedert nach Geschlecht

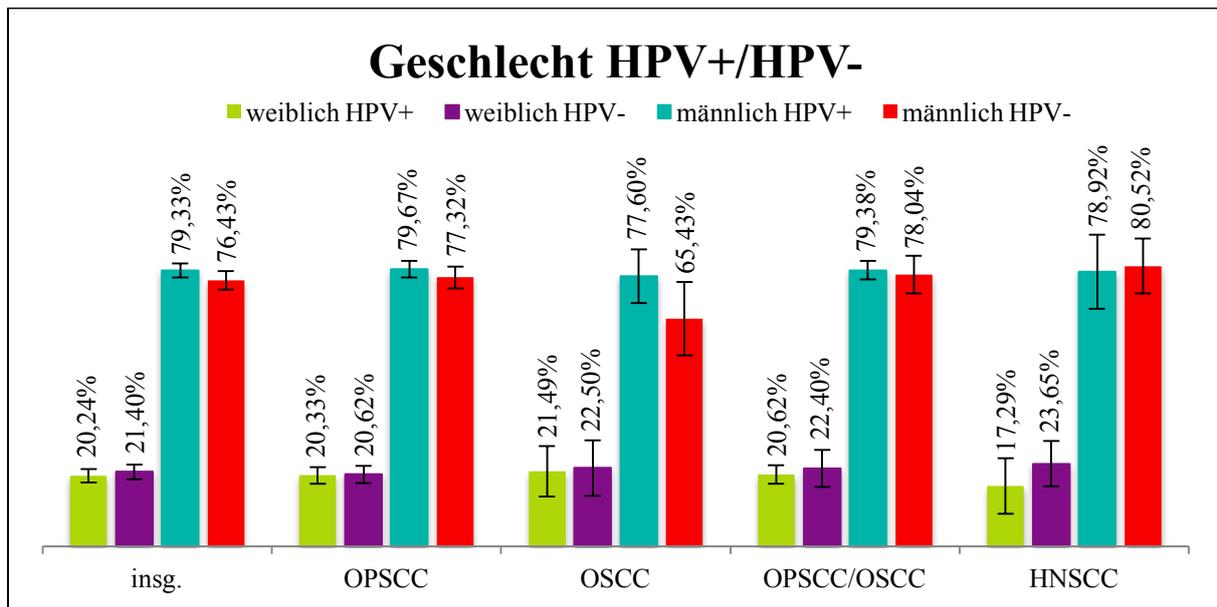


Abbildung 36: Vergleich der HPV-Assoziation je nach Geschlecht

5.7.6 Land

Von den insgesamt 139 Studien waren mit 61 die meisten aus Europa, an zweiter Stelle lag mit 46 Publikationen Nordamerika, 23 Studien stammten aus Asien, 7 aus Australien und 2 aus Südamerika. Von den Studien, die sich ausschließlich mit oropharyngealen Tumoren beschäftigten, kamen 33 aus Europa, 28 aus Nordamerika, 14 aus Asien, 3 aus Australien und 2 aus Südamerika. Wenn man die Inzidenzrate HPV-assoziiierter oropharyngealer Plattenepithelkarzinome je nach Publikationsort betrachtet ergaben sich folgende Mittelwerte: Europa (5891 Patienten, davon 2686 HPV-positiv) 48,08 % (95 % CI = 0,42 - 0,54), Nordamerika (4577 Patienten, davon 2716 HPV-positiv) 52,07 % (95 % CI = 0,44 - 0,60), Asien (1678 Patienten, davon 661 HPV-positiv) 43,64 % (95 % CI = 0,35 - 0,52), Australien (221 Patienten, davon 154 HPV-positiv) 70,92 % (95 % CI = 0,59 - 0,83) und Südamerika (295 Patienten, davon 166 HPV-positiv) 59,84 % (95 % CI = 0,29 - 0,91). Aufgrund der geringen Anzahl verfügbarer Studien für „Australien“ und „Südamerika“ sind deren Inzidenzraten als mit wenig aussagekräftig zu bewerten. Abbildung 37 und 38 fassen die Ergebnisse zusammen und veranschaulichen diese.

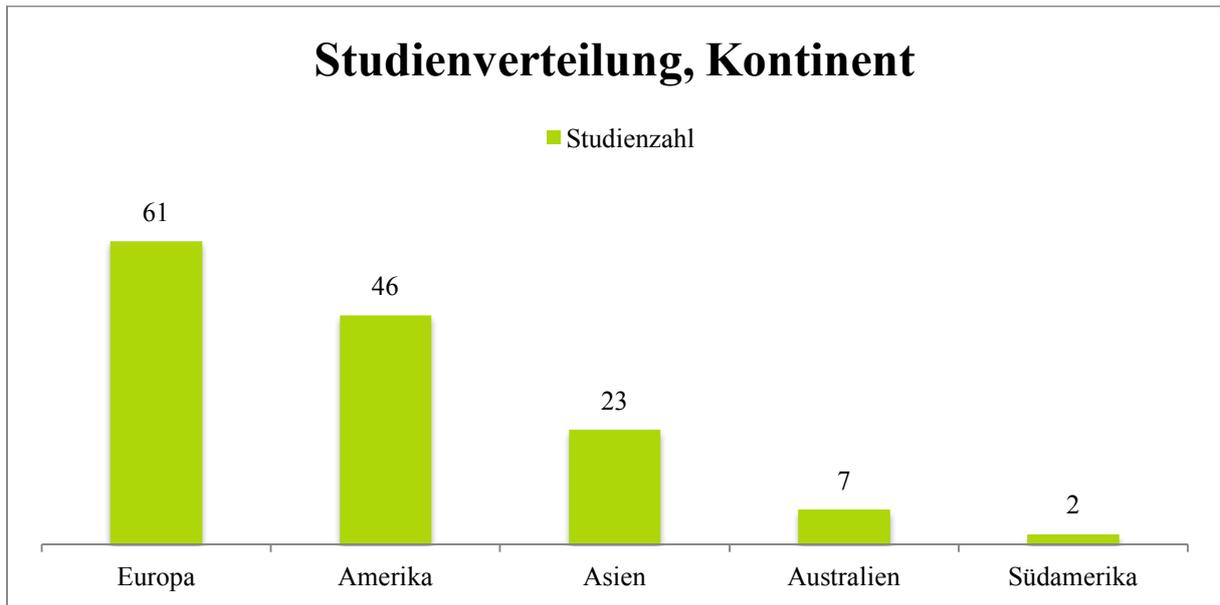


Abbildung 37: Übersicht der in dieser Metaanalyse inkludierten Studien je nach Kontinent

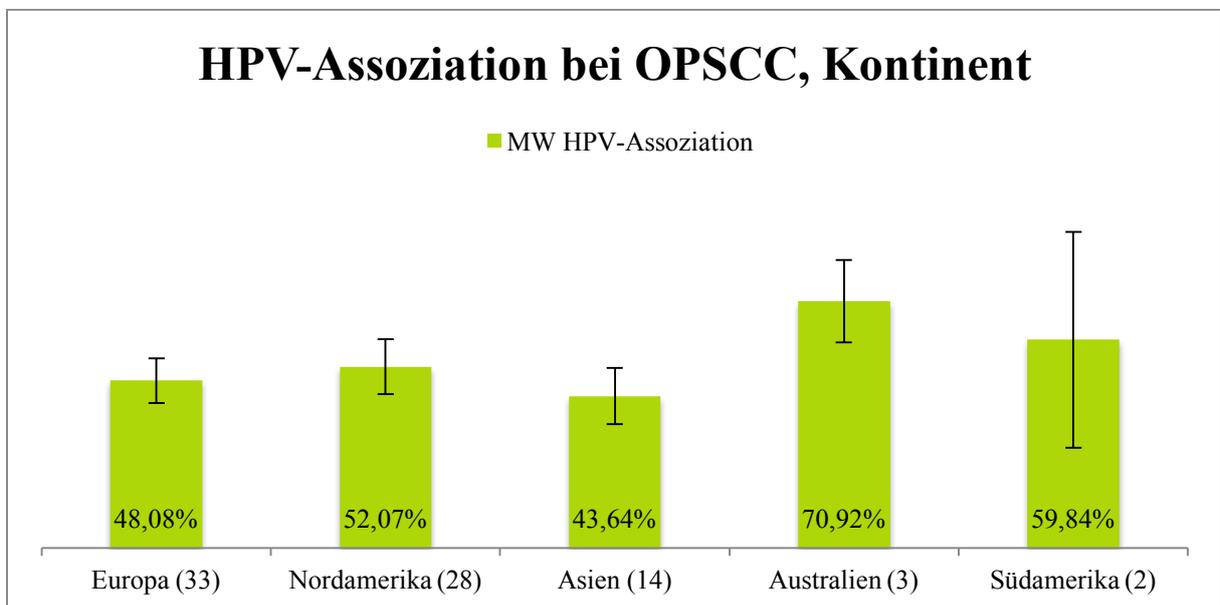


Abbildung 38: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OPSCC je nach Kontinent

5.8 Überlebensrate

Aus 135 Studien konnten Daten zur Überlebensrate extrahieren werden, jeweils im Vergleich Patienten mit HPV-assozierten und nicht HPV-assozierten HNSCC. Von diesen berichteten 94 Studien von einem besseren Outcome HPV-positiver Patienten, 5 Studien von einem schlechteren, 25 Studien konnten keinen signifikanten Unterschied entdecken und 11 Studien

berichten von einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit ausschließlich bei oropharyngealen Tumoren. Aufgetrennt nach den Lokalisationen gab es 77 Studien zu oropharyngealen Tumoren mit Angaben zur Überlebenswahrscheinlichkeit. Hier berichteten 67 Studien von einem besseren Outcome HPV-positiver Patienten im Vergleich zu jenen Patienten ohne diese Viruslast, 10 Studien konnten keinen signifikanten Unterschied entdecken. 12 Studien zu oralen Karzinomen publizierten Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit, davon berichteten 3 von einem besseren Outcome HPV-positiver Patienten, 3 von einem schlechteren und 6 konnten keinen signifikanten Unterschied entdecken. Bei den 31 Studien zu oropharyngealen und oralen Karzinomen, die Angaben zu Überlebensrate machten, berichteten 14 von einem besseren Outcome HPV-positiver Patienten, 2 einem schlechteren, 6 konnten keinen signifikanten Unterschied entdecken und 9 berichteten von einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit ausschließlich für oropharyngeale Tumore. Alle 15 Studien zu HNSCC publizierten Daten bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit, davon berichteten 10 von einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit HPV-positiver Patienten, 3 konnten keinen signifikanten Unterschied entdecken und 2 berichteten von einem besseren Überleben ausschließlich bei oropharyngealen Tumoren. Die Daten bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit waren sehr unterschiedlich beschrieben (DSS, DFS, OS...). Die größte vergleichbare Datenmenge war für das Gesamtüberleben (=OS) verfügbar. Die Daten wurden jeweils für adjusted HR und unadjusted HR aufgetrennt nach Lokalisationen analysiert. Die gepoolte adjusted HR für oropharyngeale Tumore betrug 0,31 (95 % CI = 0,27 - 0,36) und ergab somit eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit für HPV-positive Patienten. Für non-oropharyngeale Tumore waren leider nur 3 gleichwertige Studien verfügbar, die gepoolte adjusted HR betrug 1 (95 % CI = 0,73 - 1,36). Abbildung 39 und 40 zeigen die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse.

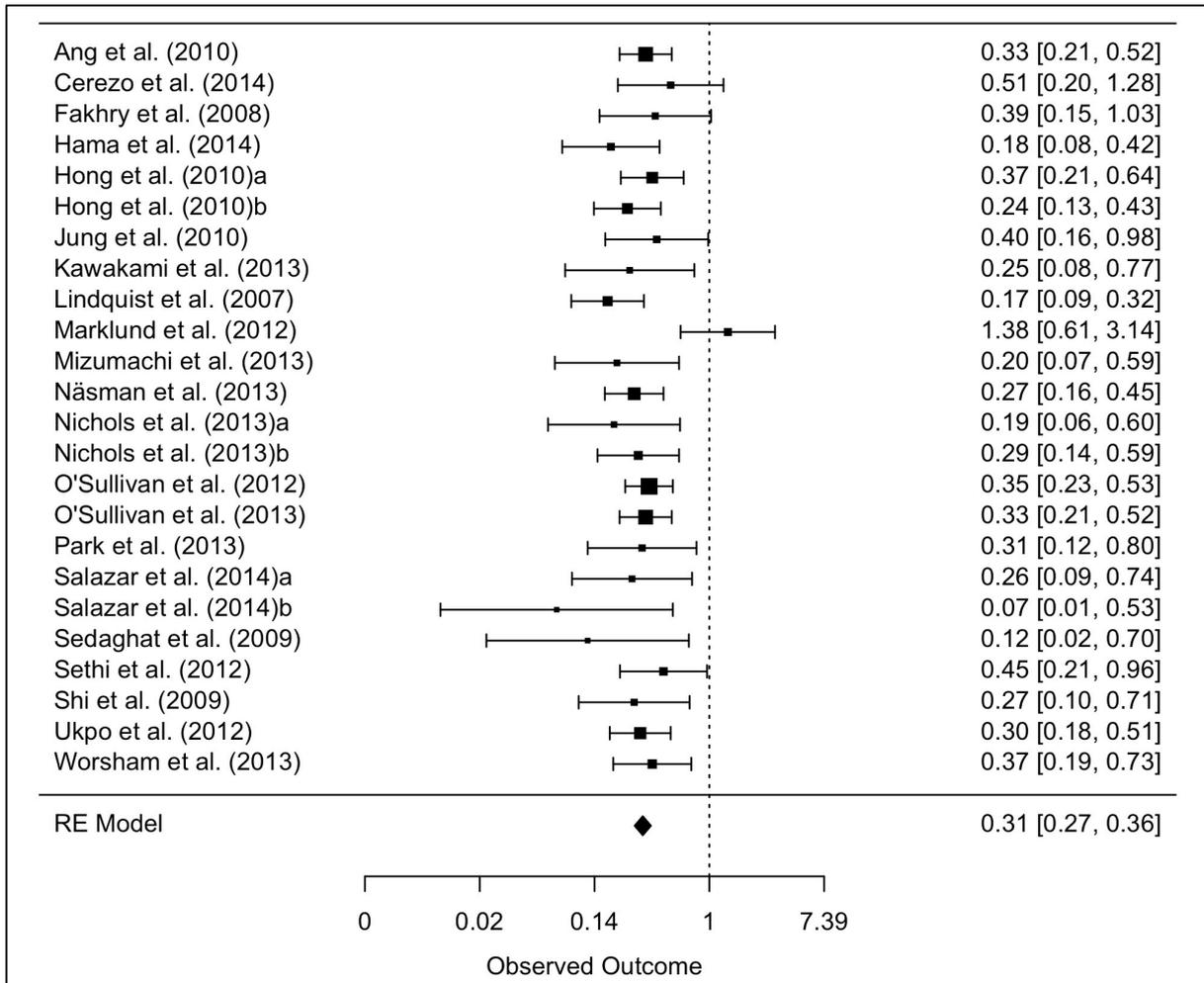


Abbildung 39: Adjusted HR für OS bei OPSCC

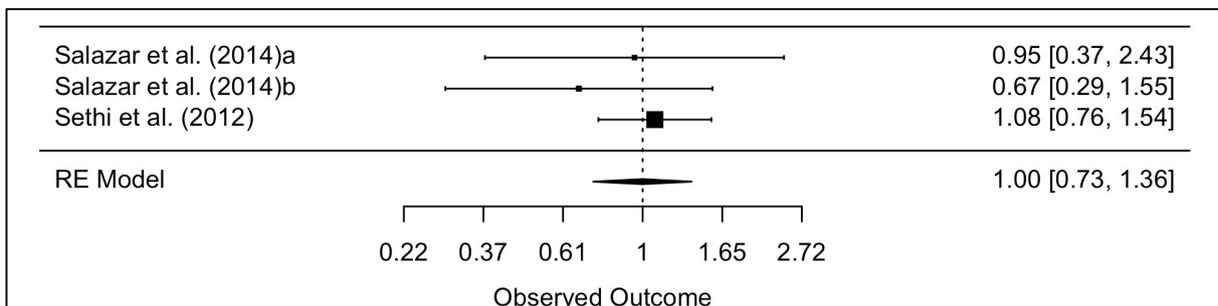


Abbildung 40: Adjusted HR für OS bei nonoropharyngealen Karzinomen

6 Diskussion

6.1 Studienauswahl

Die Studienauswahl, welche nach den oben genannten Kriterien erfolgte, unterliegt einigen Limitationen. Neben dem bereits in Abschnitt 4 erwähnten Publikationsbias kann auch die Tatsache, dass in diese Metaanalyse nur Studien in englischer oder deutscher Sprache miteinbezogen wurden, zu einer verzerrten Datenlage führen. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Durchsicht der Studien, die Studienauswahl sowie die Extraktion der Daten und Überführung dieser in eine Excel Tabelle nur von einer Person vorgenommen wurde. Trotz größter Sorgfalt und mehrmaliger Kontrollen kann keine Fehlerfreiheit garantiert werden.

6.2 Inzidenzrate

Die Inzidenzrate HPV-assoziiertes Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs unterliegt in der vorhandenen Literatur einer sehr großen Schwankungsbreite. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist diese auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Als Hauptfaktoren sind die unzureichende Beschreibung und Auftrennung nach genauen anatomischen Lokalisationen, die differenzierten Risikofaktoren (vor allem aufgrund von Zeitpunkt und Ort der Studie) sowie die nicht einheitlichen Nachweismethoden und Qualitäten der Biopsien zu nennen [Ferlay et al., 2010]. In der vorliegenden Metaanalyse (139 Studien, 21774 Patienten) betrug die mittlere Inzidenzrate HPV-assoziiertes HNSCC 42,62 % (95 % CI = 0,39 - 0,46). In einer vergleichbaren Metaanalyse mit 60 inkludierten Studien (5046 Patienten) lag die mittlere Inzidenzrate bei 25,9 % (95 % CI = 0,25 - 0,27) [Kreimer et al., 2005]. Eine weitere Metaanalyse aus 34 Studien (5681 Patienten) berichtete von 21,95 % (95 % CI = 0,21 - 0,23) HPV-assoziiertes HNSCC [Dayyani et al., 2010]. Die in der vorliegenden Analyse deutlich höhere Inzidenzrate könnte einerseits darauf zurückzuführen sein, dass mehr als die Hälfte der inkludierten Studien (80 Studien, 12662 Patienten) ausschließlich oropharyngeale Tumore untersuchte, die bekanntlich

mit einer höheren HPV-Inzidenzrate vergesellschaftet sind. Andererseits wurden, bis auf 2 Ausnahmen, Studien, die zum Zeitpunkt der Literaturrecherche älter als 10 Jahre waren, nicht in die vorliegende Analyse miteingeschlossen. Im Vergleich dazu lieferten in der oben genannten Metaanalyse von Kreimer und Kollegen nur 27 Studien (969 Patienten) Daten zu oropharyngealen Karzinomen. Außerdem wurden die untersuchten Studien in einem Zeitraum von 1990-2004 veröffentlicht. In der Analyse von Dayyani und Kollegen wurden Studien im Zeitraum von 1980-2008 miteingeschlossen, auch hier waren Großteils non-oropharyngeale Kopf-Hals-Karzinome Gegenstand der Untersuchung, nur 925 der 5681 Patienten waren von Karzinomen des Oropharynx betroffen.

Betrachtet man, von allen in dieser Metaanalyse inkludierten Studien, die 5 % mit den höchsten Inzidenzraten für HPV-assoziierte HNSCC, lassen sich interessante Gemeinsamkeiten erkennen. 5 der 6 Studien fanden in Nordamerika statt und untersuchten ausschließlich oropharyngeale Karzinome. Analysiert man wiederum die 5 % mit dem geringsten Anteil HPV-assoziiierter Karzinome, kann man ebenfalls Gemeinsamkeiten feststellen: keine der Studien fand in Nordamerika statt und alle untersuchten hauptsächlich non-oropharyngeale Karzinome. In 3 der 6 Studien waren unter anderem oropharyngeale Karzinome Gegenstand der Untersuchung, all diese Studien wiesen jedoch darauf hin, dass die Inzidenzrate bei alleiniger Betrachtung der Karzinome des Oropharynx deutlich höher liegen würde.

Um dem Problem des "Äpfel-mit-Birnen-Vergleichens" gerecht zu werden, empfiehlt es sich, die anatomischen Lokalisationen getrennt zu betrachten. Analysiert man nun die 110 Studien (14230 Patienten), die Daten zu Tumoren des Oropharynx lieferten, beträgt der mittlere Anteil HPV-assoziiierter OPSCC 50,47 % (95 % CI = 0,47 - 0,54). Dieser Wert stimmt relativ gut mit jenem aus einer aktuellen Metaanalyse von Gronhoj Larsen und Kollegen überein, in der 39 Studien zu OPSCC (3926 Patienten) berücksichtigt wurden und der mittlere Anteil HPV-assoziiierter OPSCC bei 52,5 % lag [Gronhoj Larsen et al., 2014]. In den beiden oben erwähnten Metaanalysen betrug die mittlere Inzidenzrate bei alleiniger Berücksichtigung der OPSCC 35,6 % (95 % CI = 0,33 - 0,39) [Kreimer et al., 2005] und 41 % (95 % CI = 0,38 - 0,44) [Dayyani et al., 2010]. Auch hier könnte der unterschiedliche Zeitraum der Studien für die Differenz verantwortlich sein. Viele Studien belegen, dass die Inzidenz HPV-assoziiierter oropharyngealer Karzinome in den letzten Jahrzehnten drastisch zugenommen hat. Eine Metaanalyse von Stein und Kollegen analysierte die Fallzahlen HPV-assoziiierter Karzinome des Oropharynx in den

USA von 1980 - August 2013. In der Analyse wurden die untersuchten Studien in 3 Zeiträume unterteilt: pre-1990 (5 Studien, 82 Patienten), 1990-1999 (15 Studien, 684 Patienten) und 2000-present (18 Studien, 1333 Patienten). Hier ließ sich eine deutliche Zunahme HPV-assoziiertes OPSCC in den jüngeren Studien erkennen: 20,9 % (95 % CI = 0,12 - 0,37), 51,4 % (95 % CI = 0,45 - 0,58) und 65,4 % (95 % CI = 0,61 - 0,71) [Stein et al., 2014]. Auch Mehanna und Kollegen konnten in einer großen Metaanalyse bezüglich der Inzidenzrate HPV-assoziiertes OPSCC (102 Studien, 5396 Patienten, Zeitraum 1970-2008) einen drastischen Anstieg in jüngeren Studien nachweisen: pre-2000: 40,5 % (95 % CI = 0,35 - 0,46), 2000-2004: 64,3 % (95 % CI = 0,57 - 0,71) und 2005-present: 72,2 % (95 % CI = 0,53 - 0,86) [Mehanna et al., 2013]. Eine sehr aktuelle Studie aus Dänemark, welche 210 Karzinome des Zungengrunds untersuchte, konnte ebenfalls diesen dramatischen Anstieg aufzeigen: während des Untersuchungszeitraumes stiegen die Zungengrundkarzinome allgemein um 5,4 % pro Jahr. Dieser Anstieg war vor allem auf die HPV-assoziierten Karzinome zurückzuführen, welche um 8,1 % pro Jahr anstiegen. Hingegen konnte kein signifikanter Anstieg für nicht HPV-assoziierte Zungengrundkarzinome beobachtet werden [Garnaes et al., 2015].

Aber auch bei alleiniger Betrachtung HPV-assoziiertes oropharyngeales Tumore besteht eine relativ große Schwankungsbreite (Minimum: 11,54 %, Maximum: 89,20 %). Betrachtet man hier die 5 % der Studien mit dem höchsten Anteil an Tumoren mit HPV-Assoziation sowie die 5 % mit dem niedrigsten, lassen sich wieder Gemeinsamkeiten erkennen. Alle 5 % der Studien mit den höchsten Inzidenzraten waren aus Nordamerika, hingegen keine einzige der unteren 5 %. Die Studien mit den geringen Inzidenzraten nannten als mögliche Ursachen: das höhere Vorhandensein an „klassischen“ Risikofaktoren (Tabak-, Alkoholkonsum), die geringere HPV-Durchseuchung der Bevölkerung an sich und die große Zeitspanne der Untersuchungen. Interessant ist vor allem, dass auch hier die Sublokalisation Auswirkungen auf die Inzidenzrate haben könnten. In der vorliegenden Analyse wurden oropharyngeale Tumore weiter unterteilt in Tonsille, Zungengrund und außerhalb dieser beiden Lokalisationen. Hier konnte man eine deutlich höhere HPV-Assoziation für die Tonsillenregion 55,32 % (95 % CI = 0,50 - 0,61) sowie den Zungengrund 48,61 % (95 % CI = 0,42 - 0,56) im Gegensatz zu den übrigen oropharyngealen Bereichen 26,39 % (95 % CI = 0,22 - 0,31) erkennen. Diese Beobachtung ist konsis-

tent mit jener einer anderen aktuellen Metaanalyse, welche ebenfalls die höchste HPV-Assoziation für oropharyngeale und speziell tonsillare Karzinome beobachten konnte [Chaitanya et al., 2016].

In der Metaanalyse von Kreimer und Kollegen wurde von regionalen Unterschieden bezüglich der HPV-Assoziation oropharyngealer Tumore berichtet. Diese waren mit 47 % (95 % CI = 0,41 - 0,53) deutlich häufiger in Nordamerika als in Europa 28,2 % (95 % CI = 0,24 - 0,32) anzutreffen [Kreimer et al., 2005]. Auch Mehanna und Kollegen beschrieben für die Studien vor 2000 eine höhere Inzidenzrate in Nordamerika als in Europa und allen anderen Regionen (50,7 % vs. 35,3 % vs. 32,2 %). Allerdings konnte man diesen Effekt in den neueren Studien nicht mehr beobachten [Mehanna et al., 2013]. Auch in der vorliegenden Metaanalyse waren die Inzidenzraten HPV-assoziiierter OPSCC von Studien aus Europa (5891 Patienten) 48,08 % und Nordamerika (4577 Patienten) 52,07 % annähernd gleich. Hingegen war die HPV-Assoziation bei Studien aus Asien (1678 Patienten) mit 43,64 % etwas geringer.

Non-oropharyngeale Plattenepithelkarzinome waren deutlich seltener HPV-assoziiert, als OPSCC. Bei den in dieser Metaanalyse inkludierten 40 Studien (3550 Patienten) zu Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle betrug der mittlere Anteil 24,14 % (95 % CI = 0,18 - 0,30). In der oben bereits erwähnten Metaanalyse von Kreimer und Kollegen, befanden sich 35 Studien (2642 Patienten) zu oralen Karzinomen. Hier betrug die mittlere Inzidenzrate HPV-assoziiierter OSCC 23,5 % (95 % CI = 0,22 - 0,25) [Kreimer et al., 2005]. In einer aktuellen Studie der TU München zu HPV-assoziierten oralen Plattenepithelkarzinomen konnte in lediglich 3,47 % der Fälle eine HPV-Assoziation nachgewiesen werden (7 von insgesamt 202 Patienten) [Götz, 2016]. Auch die Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome des Larynx (in dieser Metaanalyse: 24 Studien, 1402 Patienten) lag mit 20,61 % (95 % CI = 0,14 - 0,27) deutlich unter jener der OPSCC. Die Metaanalyse von Kreimer und Kollegen berichtete bei den 35 inkludierten Studien (1435 Patienten) mit Daten zu laryngealen Karzinomen, von einer HPV-Assoziation in durchschnittlich 24 % (0,22 - 0,26) der Fälle [Kreimer et al., 2005]. Eine aktuelle Studie, welche sich ausschließlich den Larynx-Karzinomen widmete, konnte nur in 6,5 % der Fälle (20 von 307 Patienten) eine HPV-Assoziation feststellen [Young et al., 2015]. Die Me-

taanalyse von Mehanna und Kollegen, welche 236 Studien (13972 Patienten) zu non-oropharyngealen Kopf-Hals-Tumoren umfasste, berichtete von einer mittleren HPV-Inzidenzrate von 21,8 % (95 % CI = 0,18 - 0,25) [Mehanna et al., 2013].

Durch die vorgelegten Daten und dem Ergebnis der deutlich höheren HPV-Assoziation oropharyngealer Tumore im Vergleich zu non-oropharyngealen Tumoren, unterstreicht diese Metaanalyse die Wichtigkeit der genauen Beschreibung und Unterscheidung der anatomischen Lokalisationen. Auch in einer Studie von Stransky und Kollegen war die Inzidenzrate HR-HPV-assoziiierter oropharyngealer Tumore deutlich höher als jene der Karzinome anderer Kopf-Hals-Regionen (53 % vs. 14 %) [Stransky et al., 2011]. Diese und andere Studien [Bussu et al., 2014, Harris et al., 2011] lassen vermuten, dass HPV-assoziierte Karzinome spezifisch für den oropharyngealen Bereich sind und andere Kopf-Hals-Regionen nicht bzw. vernachlässigbar selten betreffen.

In Zukunft sollte, um die Schwankungsbreite zu reduzieren, der korrekten anatomischen Zuordnung mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Der in vergangenen Studien häufige Fehler, Karzinome des hinteren 1/3 der Zunge zu den oralen Karzinomen zu zählen, anstelle der korrekten Zuordnung zum Oropharynx, sollte vermieden werden. Des Weiteren lassen die dargestellten Ergebnisse vermuten, dass eine Berücksichtigung der Sublokalisierungen oropharyngealer Tumore von Vorteil sein könnte. Warum oropharyngeale Tumore eine höhere Assoziation zu HPV aufweisen ist noch nicht ausreichend geklärt, es gilt jedoch als wahrscheinlich, dass die spezielle Mikroanatomie der Tonsilla Palatina dafür verantwortlich ist. Das Kryptenepithel der Tonsilla Palatina weist große Ähnlichkeiten zur Transformationszone des Zervix uteri auf. Es wird vermutet, dass die durchlässigen Tonsillenkrypten ähnlich der Transformationszone des Zervix uteri eine Prädispositionsstelle darstellen [Hammarstedt et al., 2007, Sturgis et al., 2011]. Diskutiert wird auch, dass die Tonsille als Reservoir für HPV dient, allerdings konnte in einer Studie, mit Hilfe eines Bürstenabstrichs bei gesunden Patienten, eine HPV-Prävalenz von nur 1 % nachgewiesen werden [Kreimer et al., 2004]. Möglicherweise spielt auch eine lokale Zytokinexpression, welche die virale Transkription und die zelluläre Transformation stimulieren, eine wichtige Rolle [Kim et al., 2002].

Auch der Zeitpunkt der Studie scheint die HPV-Inzidenzrate entscheidend zu beeinflussen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass in den vergangenen Jahrzehnten in den industrialisierten Ländern ein deutlicher Rückgang des übermäßigen Alkohol- und Tabakkonsums beobachtet werden konnte. Durch den Wegfall dieser „klassischen Risikofaktoren“ steigt die Bedeutung und der prozentuelle Anteil anderer möglicher Auslöser. Durch die immer weiter sinkende Alkohol- und Tabakexposition könnte die steigende HPV-Assoziation erklärt werden, aber auch eine vermehrte Durchseuchung dürfte eine Rolle spielen. Diskutiert wird vor allem eine höhere HPV-Durchseuchung aufgrund veränderter Sexualpraktiken und die dadurch mögliche Übertragung via Oralverkehr [D'Souza et al., 2007].

Die vor allem in älteren Studien [Kreimer et al., 2005, Mehanna et al., 2013] vorhandene Diskrepanz der Inzidenzraten je nach Studienort, dürfte ebenfalls mit der Verbreitung der „klassischen Risikofaktoren“ in Verbindung stehen. Die heutzutage relativ angeglichenen Inzidenzraten HPV-assoziiierter oropharyngealer Tumore in Amerika und Europa lassen sich durch den verminderten Konsum karzinogener Substanzen erklären. In Amerika ließ sich bereits früher bzw. deutlicher als in Europa ein verminderter Tabakkonsum vernehmen, der sich mittlerweile jedoch relativ angeglichen hat. Auch die niedrigere Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome in Asien, wo klassische Risikofaktoren (vor allem das Kauen der Betelnuss) immer noch sehr weit verbreitet sind, lässt sich somit erklären.

6.3 Nachweismethode

Auch dadurch, dass es keine einheitlichen Standards bezüglich der zu verwendenden HPV-Nachweismethode gibt, sind die einzelnen Studien nur schwer miteinander vergleichbar. Die unterschiedlichen Nachweismethoden der einzelnen Studien dürften ebenfalls zu der großen Varianz an Inzidenzwerten beitragen [Ndiaye et al., 2014]. Ein kleiner Anteil HPV-assoziiierter OPSCC weist eine ungünstigere Prognose auf. Dafür könnte neben Risikofaktoren wie Tabakkonsum, vorhandenen Komorbiditäten und einem weiter fortgeschrittenem TNM-Stadium [Ang et al., 2010, O'Sullivan et al., 2013, Rietbergen et al., 2013a] auch ein falsch-positives Testergebnis aufgrund einer nicht ausreichend verlässlichen Nachweismethode verantwortlich sein [Ang et al., 2010, Braakhuis et al., 2004, Jung et al., 2010, Lindquist et al., 2007, O'Sullivan

et al., 2013]. Gerade im Hinblick auf das aktuelle Streben nach einer deeskalierten Therapieform muss ein Nachweisverfahren mit akkuratem Testergebnis gewährleistet sein, um das Überleben der Patienten zu keinem Zeitpunkt zu gefährden [Rietbergen et al., 2013a]. Jede Nachweismethode bringt Vor- und Nachteile mit sich. Neben der Sensitivität und Spezifität beeinflussen sowohl die Art des vorhandenen Präparats, finanzielle Aspekte, die zur Verfügung stehende Zeit als auch Personal- und Gerätesressourcen die Wahl. Der Nachweis mit Hilfe p16 IHC ist relativ schnell, kostengünstig und einfach durchzuführen, ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die biologische Aktivität angezeigt wird. Der Nachteil dieser Nachweismethode liegt neben der nicht ausreichenden Sensitivität [Hoffmann et al., 2012, Holzinger et al., 2013, Smith et al., 2008a] vor allem in der geringen Spezifität, da auch nicht HPV-assoziierte Karzinome mit einer erhöhten p16 Expression einhergehen können [Hoffmann et al., 2012, Rischin et al., 2010, Schlecht et al., 2011, Smeets et al., 2007]. Dadurch können falsch-positive Ergebnisse entstehen, was bei einer in Folge verordneten deeskalierten Therapieform fatal sein könnte. Singhi und Kollegen fanden im Vergleich von p16 IHC mit HPV-16 DNA eine Übereinstimmung von 93 %, wobei ein Teil der Differenz auf andere HPV-Typen als HPV-16 zurückzuführen war [Singhi et al., 2010]. Begum und Kollegen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis: im Vergleich von p16 IHC und HPV-16 ISH zeigten 92 % der HPV-positiven und 6 % der HPV-negativen Proben eine Überexpression von p16 [Begum et al., 2007]. Da die p16 IHC mit höheren Raten an falsch-positiven/falsch-negativen Ergebnissen behaftet ist, empfiehlt es sich, den Nachweis immer mit einer zweiten Methode zu überprüfen [Bussu et al., 2014, Rietbergen et al., 2013a]. Mittels PCR kann HPV entweder qualitativ oder auch quantitativ nachgewiesen werden. Ähnlich wie bei der biologischen Aktivität ist auch die Relevanz der quantitativen PCR noch nicht ausreichend erforscht. Es erscheint möglich, dass eine größere Viruslast, die mittels quantitativer PCR nachgewiesen werden kann, mit einer höheren Überlebenschance einhergeht. Es gibt auch Wahlmöglichkeiten bei den bei der PCR zugefügten Primern. Man unterscheidet zwischen der Typ-spezifischen und der Weitspektrum PCR. Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 erwähnt, können mit Hilfe der PCR bereits kleine Mengen an Virus-DNA/RNA identifiziert werden und im Gegensatz zur p16 IHC ist auch eine Typbestimmung möglich. Nachteilig sind die fehlenden Informationen bezüglich der Integration ins Wirtsgenom. Auch der Aufwand und die Kosten der PCR sind relativ hoch. Selbst wenn die Sensitivität der PCR

mit sehr gut zu bewerten ist, ist dieses Nachweisverfahren alleine nicht ausreichend suffizient [Jung et al., 2010, Smeets et al., 2007], da auch HPV-Infektionen detektiert werden können, die nicht ursprünglich für die Entstehung des Karzinoms verantwortlich sind [Boscolo-Rizzo et al., 2016]. Ein Vorteil der ISH liegt im Nachweis der Lokalisation und somit auch der Integration ins Wirtsgenom. Der hohen Spezifität steht allerdings eine geringere Sensitivität gegenüber. In einer Studie von Rischin und Kollegen waren 57 % der durch IHC p16-positiv getesteten Patienten, mit Hilfe der ISH als HPV-negativ eingestuft worden. Wiederum 79% dieser IHC p16-positiven, ISH HPV-negativen Proben wurden durch die PCR HPV-positiv getestet [Rischin et al., 2010]. Auch diese Methode liefert somit alleine kein suffizientes Testergebnis [Jung et al., 2010, Smeets et al., 2007]. Die Frage, welche der genannten Nachweismethoden die Verlässlichste darstellt, ist sehr umstritten. Wie in der Einleitung bereits erläutert, fordern neuere Studien ein Nachweisverfahren, welches verlässlich nur HPV-Infektionen erkennt, die ursächlich an der Entstehung des Karzinoms beteiligt sind und nicht auch transiente HPV-Infektionen oder nicht transkriptiv aktive, welche zu falsch-positiven Ergebnissen führen würden. Den Goldstandard stellt hier der PCR basierte Nachweis HPV E6 mRNA in Frischgewebeproben dar [Braakhuis et al., 2004, Shi et al., 2009]. Der RNA-Nachweis ist allerdings sehr komplex und ist häufig nicht durchführbar, da nur FFPE Proben zur Verfügung stehen. In FFPE Proben eignet sich ein kombiniertes Vorgehen mit einem ersten Screening mithilfe der p16 IHC mit darauffolgender GP 5+/6+ PCR [Rietbergen et al., 2013b, Smeets et al., 2007]. Liang und Kollegen empfehlen ebenfalls ein kombiniertes Testverfahren. Als Prädiktor einer verbesserten Überlebensprognose erschien die Kombination des Nachweises der HPV-16 DNA via PCR oder p16 IHC mit dem Nachweis der E6/E7 Antikörper als verlässlichste Nachweismethode. Der alleinige Nachweis einer p16 Überexpression mittels p16 IHC bzw. der Nachweis HPV-16 DNA durch die PCR, waren in der Studie von Liang und Kollegen kein Prädiktor für eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit [Liang et al., 2012].

In der vorliegenden Metaanalyse verwendeten 95 Studien die PCR, 80 Studien die IHC und 30 Studien die ISH zum HPV-Nachweis. 79 Studien behelfen sich ausschließlich einer Nachweismethode und 60 Studien erbrachten den Nachweis mit Hilfe von zwei oder sogar von allen 3 genannten Methoden. Alle Lokalisationen gemeinsam betrachtet, ergaben sich je nach Nachweismethode folgende Prozentzahlen für HPV-assoziierte Karzinome: PCR 40,21 % (95 % CI

= 0,36 - 0,44), IHC 47,89 % (95 % CI = 0,44 - 0,52) und ISH 48,40 % (95 % CI = 0,40 - 0,56). Betrachtet man nur die oropharyngealen Karzinome, ergaben sich folgende Prozentzahlen: PCR 48,48 %, IHC 52,54 % und ISH 46,42 %. Die Zahlen haben relativ wenig Aussagekraft, da wie bereits oben erläutert, mehrere Faktoren die Inzidenzrate beeinflussen können. In einer weiteren Analyse, in welcher nur die Studien mit mehreren verwendeten Nachweismethoden miteinbezogen wurden, konnte weder zwischen PCR und IHC, PCR und ISH, noch zwischen IHC und ISH ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Zukunft wäre es wichtig, einheitliche und verlässliche Standards bezüglich des HPV-Testverfahrens einzuführen. Auch der Einfluss der biologischen Aktivität, der Integration in das Wirtsgenom, diverser Biomarker sowie der höheren Viruslast auf eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit muss ausreichend geklärt werden.

6.4 Untertypen

Bezüglich der HPV-Untertypen konnte in dieser Studie mit Abstand am häufigsten HPV-16 nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis (80 Studien, 11455 Patienten) ist im Einklang mit einigen anderen Studien [Dayyani et al., 2010, Kreimer et al., 2005]. Gillison und Kollegen konnten in ihrer Studie zu oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen in 50 der 55 HPV-positiven Karzinome HPV-16 nachweisen [Gillison et al., 2000]. Zum jetzigen Zeitpunkt gilt HPV-16 als einzig bekannter HPV-Typ der ursächlich zur Entstehung von oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen beitragen kann [Bouvard et al., 2009, Bussu et al., 2014, Stransky et al., 2011]. Ob auch andere HPV-Typen eine Rolle spielen, ist noch unklar.

Interessant ist auch, dass in der hier vorgelegten Metaanalyse bei oropharyngealen Karzinomen HPV-16 prozentuell häufiger 90,55 % (95 % CI = 0,87 - 0,94) für die vorliegenden HPV-Infektionen verantwortlich war als bei Karzinomen der Mundhöhle 69,66 % (95 % CI = 0,52 - 0,87). Bei HPV-18 verhielt es sich genau umgekehrt, hier konnte bei oropharyngealen HPV-assoziierten Karzinomen in 8,10 % (95 % CI = 0,05 - 0,11) der Fälle eine Infektion mit HPV-18 nachgewiesen werden, bei Karzinomen der Mundhöhle in 26,00 % (95 % CI = 0,19 - 0,33) der Fälle. Unter anderem Kreimer und Kollegen berichteten ebenfalls von dieser Beobachtung. Bei den oropharyngealen HPV-assoziierten Karzinomen konnte in 86,7 % (95 % CI = 0,83 -

0,90) der Fälle HPV-16 nachgewiesen werden, wohingegen bei oralen Karzinomen nur 68,2 % (95 % CI = 0,64 - 0,74) der Infektionen durch HPV-16 induziert waren. HPV-18 war in nur 2,8 % (95 % CI = 0,01 - 0,05) der HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinome für die Infektion verantwortlich, bei HPV-assoziierten Karzinomen der Mundhöhle für 34,1 % (95 % CI = 0,30 - 0,38) [Kreimer et al., 2005]. Auch bei Mehanna und Kollegen war HPV-16 prozentuell für mehr Infektionen bei HPV-assoziierten OPSCC (95,7 %) als bei non-oropharyngealen Tumoren (73,9 %) verantwortlich [Mehanna et al., 2013].

6.5 Profil

Wie bereits erläutert, betreffen HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome meist eine differenzierte Bevölkerungsschicht im Vergleich zu Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs, welche durch Noxen induziert wurden.

Da die Noxen-induzierte Karzinogenese ein mehrstufiger Prozess ist und Karzinome erst durch einen langjährigen Tabak- und Alkoholabusus auftreten, befinden sich die betroffenen Patienten meist bereits im 5.-6. Lebensjahrzehnt. Im Gegensatz dazu sind Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen meist um 4 - 10 Jahre jünger [Ang et al., 2010, De Petrini et al., 2006, Heath et al., 2012, Kumar et al., 2008, Mellin et al., 2000, Schwartz et al., 2001, Worden et al., 2008]. Auch in dieser Metaanalyse konnte dieser Trend für Patienten mit OPSCC bestätigt werden, für Karzinome der Mundhöhle konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden, was auch an der deutlich geringen Datenmenge liegen kann. In der bereits erwähnten aktuellen Studie der TU München, in welcher 202 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle untersucht wurden, konnte ebenfalls kein Altersunterschied zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten beobachtet werden [Götz, 2016].

Auch das veränderte Sexualverhalten der jüngeren Generation dürfte zu dem in Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC zu beobachtenden Altersunterschied gegenüber Patienten mit Noxen-induzierten Karzinomen beitragen [Heck et al., 2010, Smith et al., 2004]. Studien konnten beweisen, dass das Praktizieren von Oralsex, das Fehlen einer Barriere bei oralen Sexpraktiken, eine höhere Anzahl an Geschlechtspartnern, jüngeres Alter beim ersten sexuellen Kontakt sowie frühere sexuell übertragbare Infektionen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer HPV-

Infektion einhergehen [D'Souza et al., 2007, Gillison et al., 2008, Heck et al., 2010, Marur et al., 2010]. In einer Studie von D'Souza und Kollegen wurde gezeigt, dass sowohl eine hohe (≥ 26) Anzahl vaginaler Geschlechtspartner als auch mehr als 6 orale Geschlechtspartner mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines OPSCC verbunden waren (OR 3,1 und 3,4) [D'Souza et al., 2007].

Der Tabak- sowie der Alkoholkonsum war bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC jeweils niedriger gegenüber jenen Patienten ohne Viruslast. Für HPV-assoziierte Karzinome der Mundhöhle konnte dies nicht beobachtet werden. In der vorhandenen Literatur wurde ebenfalls sowohl von einem geringeren Tabakkonsum [Ang et al., 2010, Gillison et al., 2008] als auch von einem geringeren Alkoholkonsum HPV-positiver Patienten berichtet [Gillison et al., 2008, Hafkamp et al., 2008, Liang et al., 2012]. Trotz dieser Beobachtung ist es unklar, ob das Risiko der Entwicklung eines HPV-assoziierten Karzinoms durch Alkohol- bzw. Tabakkonsum gesteigert wird. Studien berichten über einen zusätzlichen [Herrero et al., 2003] bzw. synergistischen Effekt [Schwartz et al., 1998]. Bei bereits vorhandenen HPV-assoziierten Karzinomen wird die Prognose durch Tabakkonsum sehr wahrscheinlich verschlechtert [Ang et al., 2010, Granata et al., 2012]. Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen weisen zusätzlich meist geringere Komorbiditäten auf, welche dem jüngeren Alter und dem geringeren Tabak- und Alkoholkonsum zugewiesen werden können [Ang et al., 2010, Rischin et al., 2010, Schwartz et al., 2001].

Von Kopf-Hals-Karzinomen sind sowohl bei nicht HPV-assoziierten als auch bei HPV-assoziierten Karzinomen [Kumar et al., 2007, Ritchie et al., 2003, Worden et al., 2008] mehr Männer als Frauen betroffen, dies stimmt mit unserer Beobachtung überein. Es könnte darauf zurückzuführen sein, dass Männer 5x häufiger als Frauen an einer oralen HPV-16 Infektion leiden [Gillison et al., 2012a]. Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen weisen außerdem meist einen höheren Bildungsgrad und ein höheres Einkommen auf sowie sie auch im Vergleich zu Patienten mit nicht HPV-assoziierten Karzinomen häufiger verheiratet sind [Gillison et al., 2008, Schwartz et al., 2001]. Auch bezüglich der Ethnie konnte ein eindeutiger Trend beobachtet werden, bei Kaukasiern sind HNSCC weitaus häufiger HPV-assoziiert als bei Afroamerikanern (29 - 34 % vs. 0 - 4 %) [Settle et al., 2009, Weinberger et al., 2010].

Hinsichtlich des jeweils vorhandenen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt konnten in dieser Metaanalyse zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen keine großen Unterschiede beobachtet werden, auch wenn tendenziell HPV-assoziierte Karzinome bereits weiter fortgeschritten waren. HPV-assoziierte Karzinome sind meist kleiner in ihrer Tumorausdehnung, weisen jedoch häufig bereits eine Lymphknotenmetastasierung auf [Ang et al., 2012, Gillison et al., 2008, Lassen et al., 2011, Mellin et al., 2000, O'Sullivan et al., 2013, Rischin et al., 2010, Schwartz et al., 2001, Weinberger et al., 2006].

6.6 Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Mehrheit der Studien berichtete von einem Überlebensvorteil der Patienten mit HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen gegenüber Patienten mit nicht HPV-assoziierten HNSCC, trotzdem bestehen einige Unklarheiten. Von Bedeutung ist nicht nur, ob die vermeintliche höhere Überlebenswahrscheinlichkeit zutrifft, sondern auch, ob alle HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome uneingeschränkt diesen prognostischen Vorteil aufweisen. Nicht nur die Sublokalisationen, sondern z.B. auch die angewandten HPV-Nachweismethoden, der jeweilige HPV-Typ, die biologische Aktivität und Viruslast könnten diesen Überlebensvorteil eingrenzen. Auch ob der Überlebensvorteil unabhängig von den angewandten Therapieformen ist, muss genauer beleuchtet werden, um eine nicht ausreichende Therapie zu vermeiden. Die großen Schwierigkeiten eines endgültigen Ergebnisses bezüglich der verbesserten Prognose liegen in den sehr unterschiedlich aufgebauten Studien, den differenzierten Bevölkerungsschichten und der noch nicht ausreichend erforschten Onkogenese. Die Studien unterscheiden sich in einigen ausschlaggebenden Punkten, wie zum Beispiel der Tumorlokalisation, der HPV-Nachweismethode, der angewandten Therapieform sowie dem Endpunkt der Studie.

In der vorliegenden Metaanalyse berichtete, von den insgesamt 135 Studien (siehe auch Abschnitt 5.8) der Großteil von einem besseren Outcome HPV-positiver Patienten gegenüber HPV-negativer. 5 Studien berichteten von einem schlechteren Outcome und 25 konnten keinen signifikanten Unterschied entdecken. Interessant ist auch, dass 11 Studien explizit von einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit nur bei oropharyngealen Tumoren berichteten. Betrachtet man die Studien, welche sich ausschließlich mit oropharyngealen Tumoren beschäftigten,

konnten 67 von insgesamt 77 Studien ein besseres Outcome HPV-positiver Patienten beobachten (10 konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen). Die meisten Daten waren für das Gesamtüberleben verfügbar: für dieses ergab die gepoolte adjusted HR für HPV-assoziierte OPSCC 0,31 (95 % CI = 0,27 - 0,36), was eine verbesserte Überlebenschance für Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC bedeutet. Für jene Patienten ergab sich somit ein um 69 % geringeres Risiko zu sterben. Für non-oropharyngeale Tumore gab es leider nur 3 vergleichbare Datensätze, die keinen prognostischen Vorteil nachweisen konnten: gepoolte adjusted HR 1 (95 % CI = 0,73 - 1,36). Eine aktuelle Studie an der TU München konnte ebenfalls keinen Überlebensvorteil für Patienten mit HPV-assoziierten oralen Karzinomen, im Gegensatz zu jenen ohne dieser Viruslast erkennen [Götz, 2016].

Eine ähnliche Metaanalyse von Ragin und Kollegen kam auch zu dem Ergebnis, dass der prognostische Vorteil nicht für alle HPV-assoziierten Karzinome gültig ist. Für Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC bestand im Vergleich zu Patienten mit nicht HPV-assoziierten OPSCC ein um 28 % geringeres Risiko zu sterben (meta HR: 0,72, 95 % CI = 0,5 - 1,0), auch das DFS war vorteilhaft (meta HR: 0,51, 95 % CI = 0,4 - 0,7). Im Gegensatz dazu konnte kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens bei non-oropharyngealen Karzinomen nachgewiesen werden.

Auffällig war auch, dass in den Studien, die keinen signifikanten Unterschied entdecken konnten bzw. die von einem schlechteren Outcome HPV-positiver Patienten berichteten, ein höherer Anteil an low risk HPV-Typen vorhanden war. Außerdem waren in diesen Studien mehr als die Hälfte der Patienten von non-oropharyngealen Tumoren betroffen. Im Gegensatz dazu waren in den Studien, die von einer verbesserten Prognose HPV-assoziiierter Karzinome berichteten, zum Großteil Patienten mit oropharyngealen Karzinomen Gegenstand der Untersuchung. Dies lässt darauf schließen, dass die Sublokalisierungen von prognostischer Bedeutung sind und nicht alle HPV-assoziierten Karzinome mit einer verbesserten Prognose einhergehen. Ein Grund für diese Beobachtung könnte der höhere Anteil an HPV-16 Infektionen in oropharyngealen Karzinomen gegenüber anderer Kopf-Hals-Karzinome sein (range: 88 - 100 % vs. 31 - 100 %) [Ragin et al., 2007].

In keiner der oben erwähnten 5 Studien, welche in der vorliegenden Metaanalyse von einem schlechteren Outcome der Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen im Vergleich zu jenen

mit nicht HPV-assoziierten Karzinomen berichteten, wurden ausschließlich Patienten mit oropharyngealen Karzinomen untersucht. In drei dieser Studien waren ausschließlich und in einer weiteren zum Großteil orale Karzinome Gegenstand der Untersuchung, auch das Patientenkollektiv der fünften Studie setzte sich hauptsächlich aus Patienten mit non-oropharyngealen Karzinomen zusammen [Duray et al., 2012, Duray et al., 2013, Kozomara et al., 2005, Lee et al., 2012, Rosenquist et al., 2007]. Weitere Studien belegten, dass dieser positive prognostische Effekt nur für oropharyngeale Tumore zutreffen würde, so auch in einer Studie von Stephen und Kollegen, in der bei der Untersuchung von 79 Karzinomen des Larynx und HPV-Detektion durch qPCR kein Überlebensvorteil HPV-assoziiierter Karzinome nachgewiesen werden konnte [Stephen et al., 2012]. Salazar und Kollegen beobachteten ebenfalls bei 222 HNSCC Patienten mit HPV-Nachweis durch PCR, nur bei den HPV-16 positiven oropharyngealen Karzinomen ein verbessertes Gesamtüberleben. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit HPV-assoziierten non-oropharyngealen Karzinomen keine verbesserte Langzeitprognose nachgewiesen werden [Salazar et al., 2014b]. In einer weiteren Studie konnten Salazar und Kollegen jedoch auch für Patienten mit HPV-assoziierten non-oropharyngealen Karzinomen einen Überlebensvorteil nachweisen, sie betonten jedoch die Wichtigkeit der Kombination mehrerer Nachweismethoden (p16 IHC und PCR/ISH) für die Prognose non-oropharyngealer Tumore. Für Patienten mit oropharyngealen Karzinomen sei hingegen der Nachweis mit Hilfe p16 IHC ausreichend, um ein besseres Langzeitüberleben zu beweisen [Salazar et al., 2014a]. Eine interessante Studie von Marklund und Kollegen zeigte auf, dass möglicherweise selbst die Lokalisation Oropharynx zu ungenau ist und die berichteten prognostischen Vorteile nicht für alle oropharyngealen Tumore zutreffend sind. Ungefähr 90 % der Karzinome des Oropharynx betreffen die Tonsillen oder den Zungengrund, daher können leicht falsche Schlüsse gezogen werden, die eben nicht für alle Sublokalisationen des Oropharynx gültig sind. Daher untersuchten Marklund und Kollegen in ihrer Studie 69 Patienten mit oropharyngealen Karzinomen, die weder die Tonsillen noch den Zungengrund betrafen. Die HPV-Assoziation wurde mit p16 IHC und PCR überprüft, jedoch ergaben sich weder für Patienten mit hoher p16-Expression noch für HPV-positive Patienten prognostische Vorteile [Marklund et al., 2012]. Auch in einer Studie von Ljøkjel und Kollegen beschränkte sich der prognostische Vorteil der HPV-assoziierten

OPSCC auf Tumore der Tonsillen und des Zungenmunds [Ljokjel et al., 2014]. Daher empfiehlt es sich, in Zukunft Sublokalisationen noch genauer zu beschreiben und getrennt zu untersuchen.

Warum HPV-assoziierte Karzinome über eine bessere Langzeitprognose verfügen, ist noch nicht ausreichend geklärt, allerdings gibt es mehrere Theorien. Einerseits könnte die günstigere Prognose darauf basieren, dass bei HPV-assoziierten Karzinomen im Gegensatz zu HNSCC, welche durch karzinogene Prozesse ausgelöst wurden, weit weniger genetische Alterationen vorliegen [Klussmann et al., 2009a] und dadurch eine erhöhte Sensitivität gegenüber DNA-zerstörenden Prozessen vorhanden ist [Butz et al., 1996, Stransky et al., 2011]. Bei HPV-induzierten Karzinomen liegt TP53 meist als Wildtyp vor und kann mit einer intakten Apoptose-Antwort auf die ionisierende Strahlung und die Chemotherapie reagieren [Butz et al., 1996, Fakhry et al., 2008, Guihard et al., 2012, Lindel et al., 2001]. Bei Patienten mit vorhandenen Mutationen bestehen hingegen höhere Resistenzen gegenüber diesen beiden Therapieformen. Diese Beobachtung stimmt auch damit überein, dass weniger Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen regelmäßig Tabak konsumieren. Denn die Wahrscheinlichkeit genetischer Alterationen steigt mit dem Konsum von Tabak (pack years). Mit jedem zusätzlichen pack year steigt das Risiko zu sterben bzw. eines Rezidivs um 1 %, diese Werte sind für HPV-positive (HR: 1,01, 95 % CI = 1,00 - 1,02) und HPV-negative (HR: 1,01, 95 % CI = 1,00 - 1,03) Patienten annähernd gleich [Ang et al., 2010]. Diese These wird auch dadurch gestützt, dass HPV-positive Tumore, bei welchen TP53 Mutationen nachgewiesen werden konnten, mit keiner verbesserten Prognose in Verbindung gebracht wurden [Hafkamp et al., 2003, Licitra et al., 2006]. Auch Pang und Kollegen kamen mit Hilfe von Zellkulturexperimenten zu dem Ergebnis, dass in Anwesenheit des onkogenen E6 Proteins, welches typisch für HPV-assoziierte Karzinome ist, eine höhere Empfindlichkeit gegenüber ionisierenden Strahlen besteht [Pang et al., 2011]. Ob die verbesserte Prognose für rein chirurgisch behandelte Patienten ungültig ist, kann nicht ausreichend beantwortet werden, da diese Therapieform selten gewählt wird. Die geringen Fallzahlen sind darauf zurückzuführen, dass aufgrund des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums HPV-assoziiierter Karzinome eine adjuvante Therapie unerlässlich ist [Reimers et al., 2007]. So wie TP53 Mutationen bei HPV-assoziierten Karzinomen seltener beobachtet werden können, werden auch andere Zusammenhänge mit speziellen Biomarkern diskutiert. So zum Beispiel eine geringere Expression an Wachstumsfaktor EGFR und eine seltenerere Amplifikation an

11q13 [Ragin et al., 2006]. Bei ungefähr der Hälfte der Kopf-Hals-Karzinome kann eine Amplifikation an 11q13 nachgewiesen werden [Huang et al., 2002]. Diese Beobachtung wurde mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht [Akervall et al., 1997, Namazie et al., 2002, Rodrigo et al., 2000]. Außerdem kommen kombinierte Effekte der Immunantwort auf sowohl die Virus- als auch die Tumorerkrankung in Frage. So konnten spezifische T-Zellen gegen HPV-16 E7 nachgewiesen werden, deren Rolle bezüglich der verbesserten Prognose allerdings noch unklar ist [Hoffmann et al., 2006, Vu et al., 2010]. Ebenso dürfte die Tatsache, dass Patienten mit HPV-assoziierten Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu Patienten mit Noxen-induzierten Karzinomen seltener an Zweitumoren erkranken, zur besseren Überlebensrate beitragen [Chaturvedi, 2012, Slaughter et al., 1953]. Durch die Einwirkung von Noxen kommt es zur typischen Feldkanzerisierung, wodurch häufig Simultan- bzw. Zweitkarzinome entstehen. Dies konnte bisher bei der HPV-induzierten Onkogenese nicht nachgewiesen werden. Es darf aber auch nicht vergessen werden, dass die typische Bevölkerungsschicht, welche von HPV-assoziierten Karzinomen betroffen ist, durch ihr meist jüngeres Alter sowie dem häufig geringeren Tabak- und Alkoholkonsum, geringere Komorbiditäten gegenüber Patienten höheren Lebensalters mit einer langen Geschichte des Tabak- und Alkoholabusus, aufweisen [Ang et al., 2012]. Aber auch nachdem man die begünstigenden Faktoren angepasst hatte, blieb der Unterschied in den meisten Studien signifikant (adjusted HR), laut Ang und Kollegen sind jene Faktoren nur für 10 % des Unterschieds verantwortlich [Ang et al., 2010].

Trotz der noch nicht geklärten molekularen Prozesse, welche zu diesem vermeintlichen Überlebensvorteil führen, sollte der HPV-Status in seiner Wichtigkeit nicht unterschätzt werden. In einer Studie von Fischer und Kollegen wurde die p16-Expression mit herkömmlichen Prognosefaktoren verglichen. Dies führte zu dem Ergebnis, dass die p16-Expression sogar mehr Aussagekraft bezüglich der Prognose, als das vorhandene Tumorstadium besitzen würde [Fischer et al., 2010a]. In einer weiteren Studie zu Tonsillenkarzinomen wurde die prognostische Aussagekraft der regionären Metastasierung mit der des HPV-Status verglichen, auch hier erwies sich der HPV-Status mit DNA-Integration als wertvollerer Prognosefaktor [Straetmans et al., 2009]. Im Gegensatz zu HPV-negativen Tumoren, bei welchen die Prognose stark von der Tumorgroße, dem Lymphknotenbefall und den Fernmetastasen abhängt, erwiesen sich diese Faktoren bei HPV-positiven Tumoren als statistisch nicht signifikant [Klozar et al., 2013]. Auch

bezüglich der Frage, ob der Tabakkonsum ausschlaggebend für die Prognose ist und mitberücksichtigt werden sollte, existiert Uneinigkeit. Neben Ang und Kollegen [Ang et al., 2010], die in ihrer unten erwähnten Einteilung den Tabakkonsum mitberücksichtigten, ergaben auch einige andere Studien [Gillison et al., 2012b, Hafkamp et al., 2008, Maxwell et al., 2010], dass nicht nur bei HPV-negativen Patienten der Tabakkonsum von prognostischer Bedeutung sei. In einer der 5 Studien, die von einer schlechteren Überlebensrate der Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen berichtete, wurde ein Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tabak- und Alkoholkonsumenten im Patientenkollektiv als mögliche Ursache diskutiert [Duray et al., 2013]. Jedoch auch in diesem Punkt ist man sich nicht einig und andere Studien widerlegen diese These und behaupten, die verbesserte Prognose der Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen sei unabhängig von deren Tabakkonsum [Evans et al., 2013].

Ang und Kollegen unterteilten in ihrer Studie die Patienten in 3 Gruppen, je nachdem ob sie ein geringes (3y OS 93,0 %), mittleres (3y OS 70,8 %) oder hohes Risiko (3y OS 46,2 %) zu sterben besitzen würden. Die Grundlage dieser Einteilung beruht auf dem Tumorstadium, der Anzahl der pack years und dem HPV-Status. Alle HPV-positiven Patienten, außer Raucher mit fortgeschrittener Beteiligung der Lymphknoten ($>N2b$), welche der mittleren Gruppe zugewiesen wurden, zählten zur Niedrigrisiko Gruppe. HPV-negative Patienten wurden der Hochrisikogruppe zugeschrieben, außer Nichtraucher mit $<T3$, diese zählten ebenfalls zur Gruppe mit mittlerem Risiko. Nach diesem Schema könnte die Gruppe der HPV-positiven Patienten, die nur ein geringes Risiko zu sterben besitzt, mit einer deeskalierten Therapie und somit geringeren Langzeitschäden therapiert werden. Dieses Schema muss jedoch noch ausreichend getestet werden bevor es in der Praxis einsetzbar ist [Ang et al., 2010].

Auch die HPV-Nachweismethode dürfte entscheidend für die Überlebenswahrscheinlichkeit sein. Es dürfte von Vorteil sein, wie oben bereits erläutert, den HPV-Status mit einer kombinierten Analyse zu untersuchen. Da jedoch die molekularen Mechanismen, die hinter dem vermuteten Überlebensvorteil stehen, noch nicht ausreichend erforscht sind, kann man noch keine endgültigen Empfehlungen zum Vorgehen beim HPV-Nachweis geben, hier sind noch weitere Studien erforderlich. Zusätzliche Tests, wie zum Beispiel der Nachweis von TP53 Mutationen, Amplifikationen an 11q13 und die E6, E7 RT-PCR könnten hilfreich sein [Ragin et al., 2007]. Auch hier erbrachten die Studien bezüglich der am besten geeigneten Nachweismethode sehr

unterschiedliche Ergebnisse. In einer Studie von Reimers und Kollegen wurde an 106 Oropharynxkarzinomen der prognostische Vorteil des HPV-Nachweises durch PCR sowie der Expression von p16 und dem Vorhandensein des Wachstumsfaktor EGFR untersucht. Sowohl für die durch PCR HPV-positiv getesteten Patienten als auch für die Patienten mit hoher p16-Expression und die Patienten ohne Vorhandensein von EGFR ergaben sich Tendenzen zu prognostischen Vorteilen. Allerdings war der Effekt nur bei hoher p16-Expression statistisch signifikant, 5y DFS (84 % vs. 49 %, $p = 0,009$). Auch in der multivariaten Analyse blieb der Effekt statistisch signifikant und war allen anderen standardmäßig verwendeten prognostischen Markern überlegen. In der Studie von Reimers und Kollegen war der Nachweis einer hohen p16-Expression somit aussagekräftiger als der Nachweis mittels PCR, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass p16 nur bei transkriptiv aktiven HPV-Infektionen exprimiert wird [Reimers et al., 2007]. Die These, dass der beschriebene Überlebensvorteil nur für transkriptiv aktive HPV-Infektionen relevant ist, unterstreicht eine Studie von Jung und Kollegen. Hier wurde für nicht transkriptiv aktive HPV-Infektionen sowie für HPV-negative Tumore ein ähnliches 5-Jahres Gesamtüberleben beobachtet. Im Gegensatz dazu konnte für Tumore mit Expression von E6/E7 ein prognostischer Vorteil beobachtet werden [Jung et al., 2010]. Weitere Studien untermauerten die prognostische Signifikanz von p16 [Broglie et al., 2013, Fischer et al., 2010a, Lassen et al., 2009] und teilweise wurde auch eine Überlegenheit gegenüber PCR/ISH beschrieben [Lewis et al., 2010, Park et al., 2012b]. Andere Studien fanden, dass der alleinige Nachweis mit Hilfe p16 IHC anderen Nachweismethoden unterlegen sei [Bussu et al., 2014, Melkane et al., 2014, Schache et al., 2011]. Viele Studien konnten auch mit Hilfe des HPV-Nachweises durch PCR oder ISH statistisch signifikante Überlebensvorteile nachweisen [Badaracco et al., 2007, Charfi et al., 2008, Gillison et al., 2000]. Andere wiederum kamen zu dem Ergebnis, dass jede Nachweismethode für sich von prognostischer Bedeutung sei. So auch Evans und Kollegen, die in ihrer Studie zu 138 oropharyngealen Tumoren 3 unterschiedliche Nachweismethoden und deren prognostische Signifikanz verglichen. Die HPV-Testung erfolgte mit GP5+/6+ PCR, ISH und p16 IHC, jede einzelne der drei Nachweismethoden war von statistisch signifikanter prognostischer Bedeutung (OS, PFS). Die kombinierte Nachweismethode (p16 und PCR/ISH) erbrachte das signifikanteste Ergebnis mit einer HR for death von 0,22 (95 % CI = 0,13 - 0,37), aber auch jede Nachweismethode für sich erwies sich als statistisch signifikant: p16 IHC mit

einer HR for death von 0,24 (95 % CI = 0,15 - 0,39), ISH mit einer HR for death von 0,27 (95 % CI = 0,16 - 0,46) und GP5+/6+ PCR mit einer HR for death von 0,29 (95 % CI = 0,18 - 0,47). Aufgrund der teilweise schlechten DNA-Qualität erbrachten sowohl die PCR als auch die ISH falsch-negative Ergebnisse. Um diesen verfälschenden Effekt zu verhindern, empfehlen die Autoren eine vorherige Überprüfung der DNA-Qualität. Hingegen ist die p16 IHC gut als prognostischer Marker geeignet, da sie von der DNA-Qualität unabhängig ist [Evans et al., 2013]. Auch Shi und Kollegen kamen in einer Untersuchung von 111 Patienten mit OPSCC zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier erfolgte der Vergleich zwischen qRT-PCR E6 mRNA, ISH und p16 IHC. Jede einzelne Methode erwies sich als suffizienter prognostischer Marker und kam zu dem Ergebnis eines verbesserten DFS. Die Autoren sprachen, aufgrund des großen Aufwands der erstgenannten Methode, eine Empfehlung für den Nachweis mit Hilfe einer der letzteren beiden aus [Shi et al., 2009]. Mellin und Kollegen wiederum beschreiben in einer Studie ganz speziell die quantitative RT-PCR als geeignetste Methode zum HPV-Nachweis. In der Studie zu 22 Tonsillen Karzinomen kam man zu dem Ergebnis, dass die Viruslast wahrscheinlich von Bedeutung sei und der prognostische Vorteil nur auf Patienten zutreffen würde, welche eine hohe HP-Viruslast aufweisen würden [Mellin et al., 2002]. Auch der Verdacht, dass das bessere Outcome HPV-positiver Patienten auf Infektionen mit HPV-16 beschränkt sei, muss weiter untersucht werden. Wenn dies zutreffend ist, müssten die HPV-Nachweismethoden, um als prognostische Marker dienen zu können, speziell auf HPV-16 ansprechen.

Einen weiteren Aspekt in der Frage zur prognostischen Bedeutung der HPV-Assoziation bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs stellen die vorhandenen Komorbiditäten und deren Einfluss auf die Überlebensrate dar. Ankola und Kollegen untersuchten in einer Studie zu 288 Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs diesen Zusammenhang. Die Patienten wurden bezüglich ihrer Komorbiditäten in Gruppen eingeteilt. Zu den häufigsten Komorbiditäten zählten Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Erkrankungen des respiratorischen Systems, andere Krebserkrankungen sowie Drogenabusus. Sowohl für Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC als auch generell für Patienten mit HPV-assoziierten HNSCC mit geringeren Komorbiditäten bestand ein signifikant verbessertes Langzeitüberleben. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC sowie HNSCC und höheren Komorbiditäten kein prognostischer Vorteil erkannt werden. Dies lässt darauf schließen, dass der Gesundheitsstatus des Patienten

mitberücksichtigt werden sollte und der vermeintliche prognostische Vorteil HPV-assoziiertes Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs nicht uneingeschränkt gültig ist [Ankola et al., 2013]. Auch in einer Studie von Ritchie und Kollegen war das bessere Outcome nicht für alle Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen gültig. In deren Studie zu 139 oralen und oropharyngealen Karzinomen ergab sich für die mit Hilfe PCR positiv getesteten Patienten ein Überlebensvorteil. Nach Berücksichtigung des jeweiligen Geschlechts war dieser Vorteil allerdings nur mehr für männliche Patienten gültig. Auch hier sind noch weitere Studien notwendig, um den Einfluss des HPV-Status und des Geschlechts auf das Überleben besser zu verstehen [Ritchie et al., 2003].

Neben den bisher beschriebenen Faktoren, die möglicherweise Einfluss auf die Prognose HPV-assoziiertes Kopf-Hals-Karzinome nehmen, ist eine sehr wichtige Frage, ob die vermeintlich bessere Prognose unabhängig von der jeweiligen Therapieform ist. Wie bereits oben erwähnt, wird als ein möglicher Grund für die besseren Überlebensraten ein verbessertes Ansprechen auf Chemo- und Radiotherapie diskutiert, jedoch auch hier besteht Uneinigkeit. Eine prospektive Studie von Baumeister und Kollegen untersuchte 96 chirurgisch behandelte Patienten mit oropharyngealen Karzinomen bezüglich ihrer Prognose je nach ihrem HPV-Status, welcher mit Hilfe von p16 IHC ermittelt wurde. Obwohl p16-positive Karzinome häufiger mit Lymphknotenmetastasen einhergingen, ergaben sich auch hier für jene Karzinome prognostische Vorteile (OS, RFS). Allerdings erhielten die p16-positiven Patienten aufgrund ihres häufigeren Lymphknotenbefalls sowie ihren geringeren Komorbiditäten meist eine aggressivere adjuvante Therapie. Daher stellt sich die Frage, ob die prognostischen Vorteile auf die intensiviertere Therapie und nicht auf den weniger aggressiveren Tumor zurückzuführen sind. Baumeister und Kollegen geben außerdem bezüglich der Diskussion um eine deeskalierte Therapieform zu bedenken, dass auch HPV-assoziierte Karzinome keine 100 %ige Überlebensgarantie besitzen. Des Weiteren erinnern sie, dass die häufigste Todesursache der Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen Fernmetastasen seien und da diese erst relativ spät auftreten, eine 10-jährige Überwachung von Vorteil sein könnte [Baumeister et al., 2014]. Eine retrospektive Studie von Bossi und Kollegen beinhaltete 171 Patienten mit fortgeschrittenen oropharyngealen Karzinomen (Stadium III/IV), davon wurden 56 primär chirurgisch mit adjuvanter Strahlentherapie behandelt und 115 erhielten eine Chemoradiotherapie. Gegenstand der Untersuchung war, ob die

Überlebensprognosen je nach Therapieform unterschiedlich ausfallen würden. Nach dem oben erwähnten Modell von Ang [Ang et al., 2010] wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: geringes, mittleres und hohes Risiko zu Sterben. Für den HPV-Nachweis wurde sowohl p16 IHC als auch ISH oder RT-PCR verwendet. Bezüglich der Prognose (OS, DFS) ergaben sich für Patienten in den Gruppen mit niedrigem und mittlerem Risiko Überlebensvorteile, wenn sie mit CRT behandelt wurden. Im Gegensatz dazu waren für Patienten mit hohem Risiko beide Therapieformen ebenbürtig. Dieser Effekt ließ sich nicht nur bei der Einteilung nach Risikogruppen, sondern auch bei Stratifizierung nach p16+/- erkennen. Bei p16-positiven Patienten war die CRT der primär chirurgischen Therapie überlegen, wohingegen sich bei p16-negativen Patienten kein Unterschied erkennen ließ. Der Überlebensvorteil durch CRT bei den Patienten in den Gruppen mit geringem bis mittlerem Risiko bzw. der p16-positiven könnte auf die Assoziation mit HPV zurückzuführen sein [Bossi et al., 2014]. Auch Chaturvedi und Kollegen konnten bei der Untersuchung von 271 Patienten mit oropharyngealen Tumoren feststellen, dass der positive prognostische Effekt bei HPV-positiven Patienten größer war, wenn sie eine Strahlentherapie erhielten (HR mit Strahlentherapie: 0,23, 95 % CI = 0,09 - 0,59) als bei denen ohne (HR ohne Strahlentherapie: 0,80, 95 % CI, 0,40 - 1,60) [Chaturvedi et al., 2011]. Im Gegensatz dazu berichteten einige andere Studien, dass die verbesserten Überlebenschancen unabhängig von der angewandten Therapieform seien [Evans et al., 2013, Fischer et al., 2010b, Hama et al., 2014, Salazar et al., 2014b].

Trotz dieser Untersuchungen gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch zu viele ungeklärte Fragen, um Patienten mit HPV-assoziierten HNSCC risikofrei mit einer deeskalierten Therapie zu behandeln. Die Therapie sollte derzeit der Standardtherapie mit Berücksichtigung des jeweiligen Tumorstadiums und des Allgemeinzustandes entsprechen [Boscolo-Rizzo et al., 2011].

6.7 Ausblick

Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann mit großer Wahrscheinlichkeit von einer verbesserten Prognose HPV-assoziiierter Karzinome der Tonsillen und des Zungengrunds ausgegangen werden. Dieser Trend scheint jedoch für HPV-assoziierte Karzinome anderer Kopf-Hals-Regionen

nur eingeschränkt zu gelten bzw. ungültig zu sein. Auch bei den HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen sind noch viele Fragen offen. Einerseits sind die Ursachen für den vermeintlichen Überlebensvorteil immer noch nicht ausreichend erforscht. Andererseits herrschen bezüglich etwaiger Einschränkungen (Sublokalisation, Nachweismethoden, Tabak- und Alkoholkonsum, vorhandene Mutationen, vorhandene Komorbiditäten, angewandte Therapieform) Uneinigkeit. Weitere Studien sind dringend notwendig, bevor Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen risikofrei eine deeskalierte Therapie erhalten können. Für zukünftige Studien wäre es wichtig, einheitliche und verlässliche Nachweismethoden festzulegen sowie die Lokalisationen gewissenhaft zu beschreiben und getrennt zu beurteilen. Auch die jeweilige Therapieform sowie Faktoren die möglicherweise die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen, müssen ausreichend dokumentiert werden.

Man sollte jedoch nicht vergessen, dass im Idealfall durch eine ausreichende Prävention erst gar keine Therapie notwendig wird. Um HPV-assoziierte Karzinome zu verhindern, ist einerseits eine genauere Erforschung der Risikofaktoren für eine HPV-Infektion bzw. den Übergang jener in eine maligne Neubildung notwendig. Andererseits können aktive/passive Impfungen zur Prävention bzw. Heilung beitragen, da bei HPV-assoziierten Karzinomen virale Proteine für die Karzinogenese (mit)verantwortlich sind. Die aktive Impfung junger Mädchen als Prävention von Zervixkarzinomen, welche quasi 100 % durch HPV ausgelöst werden, ist weltweit verbreitet. In Deutschland besteht seit März 2007 eine Impfpflicht der STIKO für Mädchen zwischen 12 - 17 Jahren [Robert-Koch-Institut, 2007], welche 2009 in einer Neubewertung uneingeschränkt bestätigt wurde [Robert-Koch-Institut, 2009]. Die derzeitigen Wirkstoffe sind jedoch nicht gegen alle HPV-Typen wirksam. Je nach Wirkstoff richtet sich die Impfung hauptsächlich gegen die Typen HPV-6, HPV-11, HPV-16 und HPV-18. Die aktive Immunisierung dient lediglich als Prävention und zeigt auf bereits bestehende Infektionen keinen Effekt [Hildesheim et al., 2007]. Aufgrund dieser Tatsache wären therapeutische Impfstoffe für bereits stattgefundenen Infektionen von immenser Bedeutung. Ein Impfstoff, der mit Hilfe eines genveränderten E7 Proteins eine Antigen-spezifische Antwort, ohne Interaktion mit pRB, provoziert, ist in Erprobung [Li et al., 2010]. Durch die rapid zunehmenden Inzidenzraten HPV-assoziiierter Karzinome außerhalb der Gebärmutter und somit auch männlichen Betroffenen wird immer wieder über eine präventive Impfung auch für Männer diskutiert. Neben der Vorbeugung

von Kopf-Hals-Karzinomen können durch eine präventive Impfung vor allem auch Genitalwarzen verhindert werden [Donovan et al., 2011, Giuliano et al., 2011]. Da sowohl genitale als auch orale HPV-Infektionen überwiegend durch sexuellen Kontakt übertragen werden [Ault, 2006], sollte die präventive Impfung vor dem ersten geschlechtlichen Akt appliziert werden. Auch wenn in Deutschland immer wieder über eine generalisierte Impfung Jugendlicher diskutiert wird, ist die Umsetzung fraglich. Neben dem Nutzen für den Patienten könnten dadurch jedoch auch die Kosten für die Behandlung HPV-assoziiierter Karzinome reduziert werden, welche alleine in Deutschland jährlich um die 80 Millionen Euro für HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome betragen (Kongressbeitrag: Klusmann, J.P., 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 2011).

7 Zusammenfassung

Die Ziele dieser Arbeit waren es, mehr Klarheit bezüglich der Inzidenzrate HPV-assoziiierter Karzinome je nach Lokalisation, der Schwankungen unter den Nachweismethoden, des differenzierten Bevölkerungskollektivs und einer vermuteten höheren Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen zu schaffen. Die vorliegende Studie wurde in Form einer Metaanalyse aufgebaut. Für die Literaturrecherche wurde die Online-Datenbank „PubMed“ verwendet. Anhand der Kombination folgender Suchbegriffe: „hvp“ und „hnscc“ oder „oral cavity“ oder „opsc“ oder „oropharyngeal“ oder „tonsil“ und „overall survival“ oder „disease specific survival“ oder „treatment modalities“ wurden die Primärstudien in einem Veröffentlichungszeitraum von 01.01.2004 - 01.08.2014 (2 Ausnahmen) identifiziert.

Die Literaturrecherche erbrachte insgesamt 987 Treffer. Mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes und der Sichtung aller Abstracts kam es zur Vorauswahl von 459 geeignet erscheinenden Publikationen. Anschließend wurden diese im Volltext gelesen und deren Daten extrahiert. Schlussendlich erfüllten 139 Studien die Kriterien und konnten somit in diese Metaanalyse inkludiert werden. Die extrahierten Daten dieser 139 Studien wurden statistisch ausgewertet.

Mit dieser Metaanalyse wurde nochmals verdeutlicht, dass der Anteil HPV-assoziiierter Plattenepithelkarzinome im Bereich des Oropharynx wesentlich höher ist als in allen anderen Kopf-Hals-Bereichen. Bei alleiniger Betrachtung der OPSCC lag der Mittelwert HPV-assoziiierter Karzinome bei 50,47 % (95 % CI = 0,47 - 0,54). Interessant war hier vor allem, dass selbst die Lokalisation Oropharynx zu ungenau erscheint, denn speziell Karzinome des Zungengrunds (Mittelwert: 48,61 %, 95 % CI = 0,42 - 0,56) sowie der Tonsillen (Mittelwert: 55,32 %, 95 % CI = 0,50 - 0,61), wiesen eine relativ hohe Beziehung zu HPV auf. Im Gegensatz dazu wurden Patienten mit oropharyngealen Karzinomen, welche außerhalb dieser beiden genannten anatomischen Regionen lagen, weitaus seltener HPV-positiv getestet (Mittelwert 26,39 %, 95 % CI = 0,22 - 0,31).

Im direkten Vergleich der drei untersuchten Nachweismethoden (PCR, IHC, ISH) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden. Jedoch wäre es in Zukunft gerade im Hinblick auf das Streben nach einer deeskalierten Therapieform äußerst wichtig, ein einheitliches und vor allem verlässliches Nachweisverfahren festzulegen.

Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC wiesen im Vergleich zu Patienten mit nicht HPV-assoziierten OPSCC einige Unterschiede auf. Diese Unterschiede konnten für OSCC nicht so deutlich beobachtet werden. Beispielsweise lag der Altersdurchschnitt für HPV-negative OPSCC Patienten bei 60,8 Jahren und bei 56,5 Jahren für HPV-positive OPSCC Patienten, wohingegen bei Patienten mit OSCC kein großer Altersunterschied zwischen den Gruppen mit unterschiedlichem HPV-Status zu erkennen war. Der Tabak- und Alkoholkonsum war bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC jeweils niedriger gegenüber jenem der Patienten ohne Viruslast. Für HPV-assoziierte OSCC konnte dies wiederum nicht beobachtet werden. Bezüglich des jeweils vorhandenen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt konnten in dieser Metaanalyse zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Patienten mit HNSCC keine großen Unterschiede beobachtet werden, auch wenn tendenziell HPV-assoziierte Karzinome bereits weiter fortgeschritten waren.

Auch die häufig beschriebene verbesserte Langzeitprognose der Patienten mit HPV-assoziierten HNSCCC scheint sich auf OPSCC, und hier speziell auf die Regionen Tonsillen und Zungengrund zu beschränken. In dieser Metaanalyse betrug die gepoolte adjusted HR für das OS HPV-assoziiertes OPSCC 0,31 (95 % CI = 0,27 - 0,36), was eine signifikant verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit für HPV-positive Patienten darstellt. In anderen Worten heißt dies, dass HPV-positive OPSCC Patienten ein um 69 % geringeres Risiko zu sterben besitzen. Für non-oropharyngeale Tumore waren leider nur drei vergleichbare Datensätze vorhanden, die keinen prognostischen Vorteil nachweisen konnten: gepoolte adjusted HR 1 (95 % CI = 0,73 - 1,36). Aber auch hier existieren noch einige Unklarheiten, einerseits bezüglich etwaiger Einschränkungen dieses vermeintlichen prognostischen Vorteils z.B. durch die Beeinflussung durch Faktoren, wie Tabak- und Alkoholkonsum, vorhandener Komorbiditäten sowie der jeweils angewandten Therapieform. Andererseits sind die Ursachen für den vermeintlichen Überlebensvorteil immer noch nicht ausreichend erforscht. Es gibt verschiedene Theorien die den prognostischen Vorteil erklären könnten. Hierzu zählen: das verbesserte Ansprechen auf Radio-

und Chemotherapie aufgrund der geringeren genetischen Alterationen und der intakten Apoptose Antwort, eventuell auch das verbesserte Ansprechen durch eine immunologische Antwort, weniger Zweitkarzinome durch die fehlende Feldkanzerisierung, das jüngere Alter, der geringere Tabak- und Alkoholkonsum, die geringeren Komorbiditäten und der bessere Performance Status an sich sowie die häufig aggressivere Therapie HPV-assoziiierter Karzinome aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums. Das Verordnen einer deeskalierten Therapieform sowohl für HPV-assoziierte HNSCC als auch OPSCC erscheint derzeit noch zu unsicher. Es sind dringend weitere Studien notwendig, bevor Patienten mit HPV-assoziierten Karzinomen risikofrei eine deeskalierte Therapie erhalten können. Für zukünftige Studien wäre es wichtig, einheitliche und verlässliche HPV-Nachweismethoden festzulegen. Weiterhin ist eine gewissenhafte Beschreibung und Auftrennung der genauen anatomischen Lokalisationen sowie die ausreichende Dokumentation der jeweiligen Therapieform und anderer Faktoren, die möglicherweise die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen, notwendig. Da die Prävention immer noch die beste Therapieform darstellt, wären zudem Studien zur Prävalenz, Inzidenz, Pathogenese, zu den Risikofaktoren oraler HPV-Infektionen sowie Studien zu prophylaktischen/therapeutischen Impfungen wichtig, um Risikogruppen zu erkennen und gegebenenfalls Karzinome zu verhindern.

8 Literaturverzeichnis

Adelstein, D.J., Rodriguez, C.P.

Human papillomavirus: changing paradigms in oropharyngeal cancer.

Current oncology reports. 12 (2010) 115-120

Akervall, J.A., Michalides, R.J., Mineta, H., Balm, A., Borg, A., Dictor, M.R., Jin, Y., Loftus, B., Mertens, F., Wennerberg, J.P.

Amplification of cyclin D1 in squamous cell carcinoma of the head and neck and the prognostic value of chromosomal abnormalities and cyclin D1 overexpression.

Cancer. 79 (1997) 380-389

Al-Swiahb, J.N., Huang, C.C., Fang, F.M., Chuang, H.C., Huang, H.Y., Luo, S.D., Chen, C.H., Chen, C.M., Chien, C.Y.

Prognostic impact of p16, p53, epidermal growth factor receptor, and human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a betel nut-chewing area.

Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 136 (2010) 502-508

Alos, L., Moyano, S., Nadal, A., Alobid, I., Blanch, J.L., Ayala, E., Lloveras, B., Quint, W., Cardesa, A., Ordi, J.

Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome.

Cancer. 115 (2009) 2701-2709

Altieri, A., Bosetti, C., Talamini, R., Gallus, S., Franceschi, S., Levi, F., Dal Maso, L., Negri, E., La Vecchia, C.

Cessation of smoking and drinking and the risk of laryngeal cancer.

British journal of cancer. 87 (2002) 1227-1229

Altmeyer, P., Paech, V.

"Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin"

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2011)

Ang, K.K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D.I., Nguyen-Tan, P.F., Westra, W.H., Chung, C.H., Jordan, R.C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C.C., Redmond, K.P., Gillison, M.L.

Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer.

The New England journal of medicine. 363 (2010) 24-35

Ang, K.K., Sturgis, E.M.

Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma.

Seminars in radiation oncology. 22 (2012) 128-142

Ankola, A.A., Smith, R.V., Burk, R.D., Prystowsky, M.B., Sarta, C., Schlecht, N.F.

Comorbidity, human papillomavirus infection and head and neck cancer survival in an ethnically diverse population.

Oral oncology. 49 (2013) 911-917

Annertz, K., Rosenquist, K., Andersson, G., Jacobsson, H., Hansson, B.G., Wennerberg, J. High-risk HPV and survival in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma - 5-year follow up of a population-based study.

Acta oto-laryngologica. 134 (2014) 843-851

Ault, K.A.

Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract.

Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 2006 Suppl (2006) 40470

Badaracco, G., Rizzo, C., Mafera, B., Pichi, B., Giannarelli, D., Rahimi, S.S., Vigili, M.G., Venuti, A.

Molecular analyses and prognostic relevance of HPV in head and neck tumours.

Oncology reports. 17 (2007) 931-939

Baez, A., Almodovar, J.I., Cantor, A., Celestin, F., Cruz-Cruz, L., Fonseca, S., Trinidad-Pinedo, J., Vega, W.

High frequency of HPV16-associated head and neck squamous cell carcinoma in the Puerto Rican population.

Head & neck. 26 (2004) 778-784

Baumeister, P., Reiter, M., Welz, C., Becker, S., Betz, C., Harreus, U.

Surgically treated oropharyngeal cancer: risk factors and tumor characteristics.

Journal of cancer research and clinical oncology. 140 (2014) 1011-1019

Begum, S., Gillison, M.L., Nicol, T.L., Westra, W.H.

Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 13 (2007) 1186-1191

Benard, V.B., Johnson, C.J., Thompson, T.D., Roland, K.B., Lai, S.M., Cokkinides, V., Tangka, F., Hawkins, N.A., Lawson, H., Weir, H.K.

Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers.

Cancer. 113 (2008) 2910-2918

Biolchini, F., Pollastri, G., Figurelli, S., Chiarini, L.

Carcinogen metabolism, DNA damage repair and oral head and neck squamocellular carcinoma (HNSCC). A review.

Minerva stomatologica. 54 (2005) 405-414

Bledsoe, T.J., Noble, A.R., Hunter, G.K., Rybicki, L.A., Hoschar, A., Chute, D.J., Saxton, J.P., Greskovich, J.F., Adelstein, D.J., Koyfman, S.A.

Oropharyngeal squamous cell carcinoma with known human papillomavirus status treated with definitive chemoradiotherapy: patterns of failure and toxicity outcomes.

Radiation oncology (London, England). 8 (2013) 174

Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Winn, D.M., Austin, D.F., Greenberg, R.S., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J.B., Stemhagen, A., Fraumeni, J.F., Jr.

Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer.

Cancer research. 48 (1988) 3282-3287

Boscolo-Rizzo, P., Gava, A., Baggio, V., Marchiori, C., Stellin, M., Fuson, R., Lamon, S., Da Mosto, M.C.

Matched survival analysis in patients with locoregionally advanced resectable oropharyngeal carcinoma: platinum-based induction and concurrent chemoradiotherapy versus primary surgical resection.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 80 (2011) 154-160

Boscolo-Rizzo, P., Pawlita, M., Holzinger, D.

From HPV-positive towards HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinomas.

Cancer treatment reviews. 42 (2016) 24-29

Bossi, P., Orlandi, E., Miceli, R., Perrone, F., Guzzo, M., Mariani, L., Granata, R., Locati, L., Fallai, C., Cortelazzi, B., Pilotti, S., Scaramellini, G., Gloghini, A., Licitra, L.

Treatment-related outcome of oropharyngeal cancer patients differentiated by HPV dictated risk profile: a tertiary cancer centre series analysis.

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 25 (2014) 694-699

Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., Coglian, V.

A review of human carcinogens--Part B: biological agents.

The Lancet. Oncology. 10 (2009) 321-322

Braakhuis, B.J., Snijders, P.J., Keune, W.J., Meijer, C.J., Ruijter-Schippers, H.J., Leemans, C.R., Brakenhoff, R.H.

Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus.

Journal of the National Cancer Institute. 96 (2004) 998-1006

Brogli, M.A., Soltermann, A., Rohrbach, D., Haile, S.R., Pawlita, M., Studer, G., Huber, G.F., Moch, H., Stoeckli, S.J.

Impact of p16, p53, smoking, and alcohol on survival in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary intensity-modulated chemoradiation.

Head & neck. 35 (2013) 1698-1706

Bussu, F., Sali, M., Gallus, R., Petrone, G., Zannoni, G.F., Autorino, R., Dinapoli, N., Santangelo, R., Vellone, V.G., Graziani, C., Micciche, F., Almadori, G., Galli, J., Delogu, G., Sanguinetti, M., Rindi, G., Tommasino, M., Valentini, V., Paludetti, G.

Human papillomavirus (HPV) infection in squamous cell carcinomas arising from the oropharynx: detection of HPV DNA and p16 immunohistochemistry as diagnostic and prognostic indicators-a pilot study.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 89 (2014) 1115-1120

Butz, K., Geisen, C., Ullmann, A., Spitkovsky, D., Hoppe-Seyler, F.

Cellular responses of HPV-positive cancer cells to genotoxic anti-cancer agents: repression of E6/E7-oncogene expression and induction of apoptosis.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 68 (1996) 506-513

Carvalho, A.L., Nishimoto, I.N., Califano, J.A., Kowalski, L.P.

- Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 114 (2005) 806-816
- Cerezo, L., Lopez, C., de la Torre, A., Suarez, D., Hervas, A., Ruiz, A., Ballestin, C., Martin, M., Sandoval, P.
Incidence of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer and outcomes after chemoradiation in a population of heavy smokers.
Head & neck. 36 (2014) 782-786
- Chaitanya, N.C., Allam, N.S., Gandhi Babu, D.B., Waghray, S., Badam, R.K., Lavanya, R.
Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer.
Journal of cancer research and therapeutics. 12 (2016) 969-974
- Charfi, L., Jouffroy, T., de Cremoux, P., Le Peltier, N., Thioux, M., Freneaux, P., Point, D., Girod, A., Rodriguez, J., Sastre-Garau, X.
Two types of squamous cell carcinoma of the palatine tonsil characterized by distinct etiology, molecular features and outcome.
Cancer letters. 260 (2008) 72-78
- Chaturvedi, A.K.
Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers.
Head and neck pathology. 6 Suppl 1 (2012) 16-24
- Chaturvedi, A.K., Engels, E.A., Pfeiffer, R.M., Hernandez, B.Y., Xiao, W., Kim, E., Jiang, B., Goodman, M.T., Sibug-Saber, M., Cozen, W., Liu, L., Lynch, C.F., Wentzensen, N., Jordan, R.C., Altekruze, S., Anderson, W.F., Rosenberg, P.S., Gillison, M.L.
Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States.
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 29 (2011) 4294-4301
- Chen, Y.W., Kao, S.Y., Yang, M.H.
Analysis of p16(INK4A) expression of oral squamous cell carcinomas in Taiwan: prognostic correlation without relevance to betel quid consumption.
Journal of surgical oncology. 106 (2012) 149-154
- Chernock, R.D., Zhang, Q., El-Mofty, S.K., Thorstad, W.L., Lewis, J.S., Jr.
Human papillomavirus-related squamous cell carcinoma of the oropharynx: a comparative study in whites and African Americans.
Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 137 (2011) 163-169
- Chien, C.Y., Su, C.Y., Fang, F.M., Huang, H.Y., Chuang, H.C., Chen, C.M., Huang, C.C.
Lower prevalence but favorable survival for human papillomavirus-related squamous cell carcinoma of tonsil in Taiwan.
Oral oncology. 44 (2008) 174-179
- Cohen, M.A., Weinstein, G.S., O'Malley, B.W., Jr., Feldman, M., Quon, H.
Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results.
Head & neck. 33 (2011) 573-580
- Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., Arico, S.
Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis.

Addiction (Abingdon, England). 94 (1999) 1551-1573

Crum, C.P., McLachlin, C.M., Tate, J.E., Mutter, G.L.
Pathobiology of vulvar squamous neoplasia.
Current opinion in obstetrics & gynecology. 9 (1997) 63-69

D'Souza, G., Agrawal, Y., Halpern, J., Bodison, S., Gillison, M.L.
Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection.
The Journal of infectious diseases. 199 (2009) 1263-1269

D'Souza, G., Kreimer, A.R., Viscidi, R., Pawlita, M., Fakhry, C., Koch, W.M., Westra, W.H., Gillison, M.L.
Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer.
The New England journal of medicine. 356 (2007) 1944-1956

Darai, G., Handermann, M., Sonntag, H.-G., Zöller, L.
"Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen"
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2012)

Dayyani, F., Etzel, C.J., Liu, M., Ho, C.H., Lippman, S.M., Tsao, A.S.
Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC).
Head & neck oncology. 2 (2010) 15

De Petrini, M., Ritta, M., Schena, M., Chiusa, L., Campisi, P., Giordano, C., Landolfo, V., Pecorari, G., Landolfo, S.
Head and neck squamous cell carcinoma: role of the human papillomavirus in tumour progression.
The new microbiologica. 29 (2006) 25-33

Deng, Z., Hasegawa, M., Aoki, K., Matayoshi, S., Kiyuna, A., Yamashita, Y., Uehara, T., Agena, S., Maeda, H., Xie, M., Suzuki, M.
A comprehensive evaluation of human papillomavirus positive status and p16INK4a overexpression as a prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma.
International journal of oncology. 45 (2014) 67-76

Deng, Z., Hasegawa, M., Yamashita, Y., Matayoshi, S., Kiyuna, A., Agena, S., Uehara, T., Maeda, H., Suzuki, M.
Prognostic value of human papillomavirus and squamous cell carcinoma antigen in head and neck squamous cell carcinoma.
Cancer science. 103 (2012) 2127-2134

DIMDI, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information,
"Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme"
Deutscher Ärzteverlag, Köln (2018) Kap. 2

Donovan, B., Franklin, N., Guy, R., Grulich, A.E., Regan, D.G., Ali, H., Wand, H., Fairley, C.K.
Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data.
The Lancet. Infectious diseases. 11 (2011) 39-44

- Duray, A., Descamps, G., Decaestecker, C., R Emmelink, M., Sirtaine, N., Lechien, J., Ernoux-Neufcoeur, P., Bletard, N., Somja, J., Depuydt, C.E., Delvenne, P., Saussez, S.
Human papillomavirus DNA strongly correlates with a poorer prognosis in oral cavity carcinoma.
The Laryngoscope. 122 (2012) 1558-1565
- Duray, A., Descamps, G., Decaestecker, C., Sirtaine, N., Gilles, A., Khalife, M., Chantrain, G., Depuydt, C.E., Delvenne, P., Saussez, S.
Human papillomavirus predicts the outcome following concomitant chemoradiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinomas.
Oncology reports. 30 (2013) 371-376
- Dyson, N., Howley, P.M., Munger, K., Harlow, E.
The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product.
Science (New York, N.Y.). 243 (1989) 934-937
- Elango, K.J., Suresh, A., Erode, E.M., Subhadradevi, L., Ravindran, H.K., Iyer, S.K., Iyer, S.K., Kuriakose, M.A.
Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma.
Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 12 (2011) 889-896
- Enzoklop, (2013)
"Polymerase-Kettenreaktion"
(<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=24766511>)
Stand: 18. August 2016, 12:13 UTC
- Ernoux-Neufcoeur, P., Arafa, M., Decaestecker, C., Duray, A., R Emmelink, M., Leroy, X., Herfs, M., Somja, J., Depuydt, C.E., Delvenne, P., Saussez, S.
Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma.
Journal of cancer research and clinical oncology. 137 (2011) 173-181
- Ernster, J.A., Sciotto, C.G., O'Brien, M.M., Finch, J.L., Robinson, L.J., Willson, T., Mathews, M.
Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus.
The Laryngoscope. 117 (2007) 2115-2128
- Evans, M., Newcombe, R., Fiander, A., Powell, J., Rolles, M., Thavaraj, S., Robinson, M., Powell, N.
Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population.
BMC cancer. 13 (2013) 220
- Fakhry, C., Westra, W.H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J.A., Pinto, H., Forastiere, A., Gillison, M.L.
Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial.
Journal of the National Cancer Institute. 100 (2008) 261-269
- Fakhry, C., Zhang, Q., Nguyen-Tan, P.F., Rosenthal, D., El-Naggar, A., Garden, A.S., Soulieres, D., Trotti, A., Avizonis, V., Ridge, J.A., Harris, J., Le, Q.T., Gillison, M.

Human Papillomavirus and Overall Survival After Progression of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 32 (2014) 3365–3373

Fallai, C., Perrone, F., Licitra, L., Pilotti, S., Locati, L., Bossi, P., Orlandi, E., Palazzi, M., Olmi, P.

Oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy or radiochemotherapy: prognostic role of TP53 and HPV status.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 75 (2009) 1053-1059

Fei, J., Hong, A., Dobbins, T.A., Jones, D., Lee, C.S., Loo, C., Al-Ghamdi, M., Harnett, G.B., Clark, J., O'Brien, C.J., Rose, B.

Prognostic significance of vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinomas of the tonsil in relation to human papillomavirus status and epidermal growth factor receptor.

Annals of surgical oncology. 16 (2009) 2908-2917

Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M.

Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 127 (2010) 2893-2917

Fischer, C.A., Kampmann, M., Zlobec, I., Green, E., Tornillo, L., Lugli, A., Wolfensberger, M., Terracciano, L.M.

p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters.

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 21 (2010a) 1961-1966

Fischer, C.A., Zlobec, I., Green, E., Probst, S., Storck, C., Lugli, A., Tornillo, L., Wolfensberger, M., Terracciano, L.M.

Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality?

International journal of cancer. Journal international du cancer. 126 (2010b) 1256-1262

Friedland, P., Thomas, A., Naran, A., Amanuel, B., Grieu-Iacopetta, F., Carrello, A., Harnett, G., Meyer, C., Phillips, M.

Human papillomavirus and gene mutations in head and neck squamous carcinomas.

ANZ journal of surgery. 82 (2012) 362-366

Garnaes, E., Kiss, K., Andersen, L., Therkildsen, M.H., Franzmann, M.B., Filtenborg-Barnkob, B., Hoegdall, E., Lajer, C.B., Andersen, E., Specht, L., Joenson, L., Frederiksen, K., Friis-Hansen, L., Nielsen, F.C., Kjaer, S.K., Norrild, B., von Buchwald, C.

Increasing incidence of base of tongue cancers from 2000 to 2010 due to HPV: the largest demographic study of 210 Danish patients.

British journal of cancer. 113 (2015) 131-134

Gavid, M., Pillet, S., Pozzetto, B., Oriol, M., Dumollard, J.M., Timoshenko, A.P., Martin, C., Prades, J.M.

Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinomas in the South-East of France: prevalence, viral expression, and prognostic implications.

Acta oto-laryngologica. 133 (2013) 538-543

- Geiger, J.L., Lazim, A.F., Walsh, F.J., Foote, R.L., Moore, E.J., Okuno, S.H., Olsen, K.D., Kasperbauer, J.L., Price, D.L., Garces, Y.I., Ma, D.J., Neben-Wittich, M.A., Molina, J.R., Garcia, J.J., Price, K.A.
Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma.
Oral oncology. 50 (2014) 311-318
- Gillison, M.L., Broutian, T., Pickard, R.K., Tong, Z.Y., Xiao, W., Kahle, L., Graubard, B.I., Chaturvedi, A.K.
Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010.
Jama. 307 (2012a) 693-703
- Gillison, M.L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., Viscidi, R.
Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers.
Journal of the National Cancer Institute. 100 (2008) 407-420
- Gillison, M.L., Koch, W.M., Capone, R.B., Spafford, M., Westra, W.H., Wu, L., Zahurak, M.L., Daniel, R.W., Viglione, M., Symer, D.E., Shah, K.V., Sidransky, D.
Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers.
Journal of the National Cancer Institute. 92 (2000) 709-720
- Gillison, M.L., Zhang, Q., Jordan, R., Xiao, W., Westra, W.H., Trotti, A., Spencer, S., Harris, J., Chung, C.H., Ang, K.K.
Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer.
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 30 (2012b) 2102-2111
- Giuliano, A.R., Palefsky, J.M., Goldstone, S., Moreira, E.D., Jr., Penny, M.E., Aranda, C., Vardas, E., Moi, H., Jessen, H., Hillman, R., Chang, Y.H., Ferris, D., Rouleau, D., Bryan, J., Marshall, J.B., Vuocolo, S., Barr, E., Radley, D., Haupt, R.M., Guris, D.
Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males.
The New England journal of medicine. 364 (2011) 401-411
- Götz, C., Drecoll, E., Straub, M., Bissinger, O., Wolff, K. D., Kolk, A.
Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma.
Oncotarget. 7 (2016) 76704-76712
- Granata, R., Miceli, R., Orlandi, E., Perrone, F., Cortelazzi, B., Franceschini, M., Locati, L.D., Bossi, P., Bergamini, C., Mirabile, A., Mariani, L., Olmi, P., Scaramellini, G., Potepan, P., Quattrone, P., Ang, K.K., Licitra, L.
Tumor stage, human papillomavirus and smoking status affect the survival of patients with oropharyngeal cancer: an Italian validation study.
Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 23 (2012) 1832-1837
- Greene, F.L., Compton, C.C., Fritz, A., Shah, J.P., Winchester, D.P.
"AJCC Cancer Staging Atlas"
Springer, New York (2006)

- Grobe, A., Hanken, H., Kluwe, L., Schollchen, M., Tribius, S., Pohlenz, P., Clauditz, T., Grob, T., Simon, R., Sauter, G., Heiland, M., Blessmann, M.
Immunohistochemical analysis of p16 expression, HPV infection and its prognostic utility in oral squamous cell carcinoma.
Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 42 (2013) 676-681
- Gronhøj Larsen, C., Gyldenlove, M., Jensen, D.H., Therkildsen, M.H., Kiss, K., Norrild, B., Konge, L., von Buchwald, C.
Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review.
British journal of cancer. 110 (2014) 1587-1594
- Guihard, S., Ramolu, L., Macabre, C., Wasylyk, B., Noel, G., Abecassis, J., Jung, A.C.
The NEDD8 conjugation pathway regulates p53 transcriptional activity and head and neck cancer cell sensitivity to ionizing radiation.
International journal of oncology. 41 (2012) 1531-1540
- Hafkamp, H.C., Manni, J.J., Haesevoets, A., Voogd, A.C., Schepers, M., Bot, F.J., Hopman, A.H., Ramaekers, F.C., Speel, E.J.
Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 122 (2008) 2656-2664
- Hafkamp, H.C., Speel, E.J., Haesevoets, A., Bot, F.J., Dinjens, W.N., Ramaekers, F.C., Hopman, A.H., Manni, J.J.
A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 107 (2003) 394-400
- Hama, T., Tokumaru, Y., Fujii, M., Yane, K., Okami, K., Kato, K., Masuda, M., Mineta, H., Nakashima, T., Sugawara, M., Sakihama, N., Yoshizaki, T., Hanazawa, T., Kato, H., Hirano, S., Imanishi, Y., Kuratomi, Y., Otsuki, N., Ota, I., Sugimoto, T., Suzuki, S.
Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan.
Oncology. 87 (2014) 173-182
- Hammarstedt, L., Dahlstrand, H., Lindquist, D., Onelov, L., Ryott, M., Luo, J., Dalianis, T., Ye, W., Munck-Wikland, E.
The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing.
Acta oto-laryngologica. 127 (2007) 988-992
- Hammarstedt, L., Lindquist, D., Dahlstrand, H., Romanitan, M., Dahlgren, L.O., Joneberg, J., Creson, N., Lindholm, J., Ye, W., Dalianis, T., Munck-Wikland, E.
Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 119 (2006) 2620-2623
- Hannisdal, K., Schjolberg, A., De Angelis, P.M., Boysen, M., Clausen, O.P.
Human papillomavirus (HPV)-positive tonsillar carcinomas are frequent and have a favourable prognosis in males in Norway.
Acta oto-laryngologica. 130 (2010) 293-299
- Harris, S.L., Thorne, L.B., Seaman, W.T., Hayes, D.N., Couch, M.E., Kimple, R.J.

Association of p16(INK4a) overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue.
Head & neck. 33 (2011) 1622-1627

Heath, S., Willis, V., Allan, K., Purdie, K., Harwood, C., Shields, P., Simcock, R., Williams, T., Gilbert, D.C.

Clinically significant human papilloma virus in squamous cell carcinoma of the head and neck in UK practice.

Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 24 (2012) e18-23

Heck, J.E., Berthiller, J., Vaccarella, S., Winn, D.M., Smith, E.M., Shan'gina, O., Schwartz, S.M., Purdue, M.P., Pilarska, A., Eluf-Neto, J., Menezes, A., McClean, M.D., Matos, E., Koifman, S., Kelsey, K.T., Herrero, R., Hayes, R.B., Franceschi, S., Wunsch-Filho, V., Fernandez, L., Daudt, A.W., Curado, M.P., Chen, C., Castellsague, X., Ferro, G., Brennan, P., Boffetta, P., Hashibe, M.

Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium.

International journal of epidemiology. 39 (2010) 166-181

Herrero, R., Castellsague, X., Pawlita, M., Lissowska, J., Kee, F., Balaram, P., Rajkumar, T., Sridhar, H., Rose, B., Pintos, J., Fernandez, L., Idris, A., Sanchez, M.J., Nieto, A., Talamini, R., Tavani, A., Bosch, F.X., Reidel, U., Snijders, P.J., Meijer, C.J., Viscidi, R., Munoz, N., Franceschi, S.

Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study.

Journal of the National Cancer Institute. 95 (2003) 1772-1783

Higgins J.P.T., Green S.

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0. (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

Available from <http://handbook.cochrane.org/>

Hildesheim, A., Herrero, R., Wacholder, S., Rodriguez, A.C., Solomon, D., Bratti, M.C., Schiller, J.T., Gonzalez, P., Dubin, G., Porras, C., Jimenez, S.E., Lowy, D.R.

Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial.

Jama. 298 (2007) 743-753

Hof, H., Dörries, R.

"Medizinische Mikrobiologie"

Thieme, Stuttgart (2014)

Hoffmann, M., Gorogh, T., Gottschlich, S., Lohrey, C., Rittgen, W., Ambrosch, P., Schwarz, E., Kahn, T.

Human papillomaviruses in head and neck cancer: 8 year-survival-analysis of 73 patients.

Cancer letters. 218 (2005) 199-206

Hoffmann, M., Tribius, S., Quabius, E.S., Henry, H., Pfannenschmidt, S., Burkhardt, C., Gorogh, T., Halec, G., Hoffmann, A.S., Kahn, T., Rocken, C., Haag, J., Waterboer, T., Schmitt, M.

HPV DNA, E6*I-mRNA expression and p16INK4A immunohistochemistry in head and neck cancer - how valid is p16INK4A as surrogate marker?

Cancer letters. 323 (2012) 88-96

Hoffmann, T.K., Arsov, C., Schirlau, K., Bas, M., Friebe-Hoffmann, U., Klussmann, J.P., Scheckenbach, K., Balz, V., Bier, H., Whiteside, T.L.

T cells specific for HPV16 E7 epitopes in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 118 (2006) 1984-1991

Holzinger, D., Flechtenmacher, C., Henfling, N., Kaden, I., Grabe, N., Lahrmann, B., Schmitt, M., Hess, J., Pawlita, M., Bosch, F.X.

Identification of oropharyngeal squamous cell carcinomas with active HPV16 involvement by immunohistochemical analysis of the retinoblastoma protein pathway.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 133 (2013) 1389-1399

Hong, A., Dobbins, T., Lee, C.S., Jones, D., Jackson, E., Clark, J., Armstrong, B., Harnett, G., Milross, C., O'Brien, C., Rose, B.

Relationships between epidermal growth factor receptor expression and human papillomavirus status as markers of prognosis in oropharyngeal cancer.

European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 46 (2010a) 2088-2096

Hong, A.M., Dobbins, T.A., Lee, C.S., Jones, D., Harnett, G.B., Armstrong, B.K., Clark, J.R., Milross, C.G., Kim, J., O'Brien, C.J., Rose, B.R.

Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy.

British journal of cancer. 103 (2010b) 1510-1517

Huang, H., Zhang, B., Chen, W., Zhou, S.M., Zhang, Y.X., Gao, L., Xu, Z.G., Qiao, Y.L., Tang, P.Z.

Human papillomavirus infection and prognostic predictors in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 13 (2012a) 891-896

Huang, S.F., Li, H.F., Liao, C.T., Wang, H.M., Chen, I.H., Chang, J.T., Chen, Y.J., Cheng, A.J.

Association of HPV infections with second primary tumors in early-staged oral cavity cancer. Oral diseases. 18 (2012b) 809-815

Huang, X., Gollin, S.M., Raja, S., Godfrey, T.E.

High-resolution mapping of the 11q13 amplicon and identification of a gene, TAOS1, that is amplified and overexpressed in oral cancer cells.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 99 (2002) 11369-11374

IARC, International Agency for Research on Cancer

Human papillomaviruses.

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 90 (2007) 1-636

Isayeva, T., Xu, J., Dai, Q., Whitley, A.C., Bonner, J., Nabell, L., Spencer, S., Carroll, W., Jones, G., Ragin, C., Brandwein-Gensler, M.

African Americans with oropharyngeal carcinoma have significantly poorer outcomes despite similar rates of human papillomavirus-mediated carcinogenesis.

Human pathology. 45 (2014) 310-319

Joo, Y.H., Cho, K.J., Park, J.O., Nam, I.C., Kim, M.S.

Factors influencing the outcomes of primary surgery with postoperative radiotherapy for pN2 oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Oral oncology. 48 (2012a) 90-94

Joo, Y.H., Jung, C.K., Sun, D.I., Park, J.O., Cho, K.J., Kim, M.S.

High-risk human papillomavirus and cervical lymph node metastasis in patients with oropharyngeal cancer.

Head & neck. 34 (2012b) 10-14

Joo, Y.H., Lee, Y.S., Cho, K.J., Park, J.O., Nam, I.C., Kim, C.S., Kim, S.Y., Kim, M.S.

Characteristics and prognostic implications of high-risk HPV-associated hypopharyngeal cancers.

PloS one. 8 (2013) e78718

Jung, A.C., Briolat, J., Millon, R., de Reynies, A., Rickman, D., Thomas, E., Abecassis, J., Clavel, C., Wasylyk, B.

Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 126 (2010) 1882-1894

Junor, E., Kerr, G., Oniscu, A., Campbell, S., Kouzeli, I., Gourley, C., Cuschieri, K.

Benefit of chemotherapy as part of treatment for HPV DNA-positive but p16-negative squamous cell carcinoma of the oropharynx.

British journal of cancer. 106 (2012) 358-365

Kawakami, H., Okamoto, I., Terao, K., Sakai, K., Suzuki, M., Ueda, S., Tanaka, K., Kuwata, K., Morita, Y., Ono, K., Nishio, K., Nishimura, Y., Doi, K., Nakagawa, K.

Human papillomavirus DNA and p16 expression in Japanese patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Cancer medicine. 2 (2013) 933-941

Kayes, O., Ahmed, H.U., Arya, M., Minhas, S.

Molecular and genetic pathways in penile cancer.

The Lancet. Oncology. 8 (2007) 420-429

Kellokoski, J.K., Syrjanen, S.M., Chang, F., Yliskoski, M., Syrjanen, K.J.

Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections.

Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 21 (1992) 459-464

Kim, J.-S., Crooks, H., Foxworth, A., Waldman, T.

Proof-of-Principle: Oncogenic β -Catenin Is a Valid Molecular Target for the Development of Pharmacological Inhibitors 1 Supported by NIH Grants K01 CA87828, R55 CA95736, and R01 CA095736 and the Lombardi Cancer Center Support Grant P30 CA51008. T.W. is a....

American Association for Cancer Research. 1 (2002) 1355-1359

Klozar, J., Koslabova, E., Kratochvil, V., Salakova, M., Tachezy, R.

Nodal status is not a prognostic factor in patients with HPV-positive oral/oropharyngeal tumors.

Journal of surgical oncology. 107 (2013) 625-633

Klozar, J., Kratochvil, V., Salakova, M., Smahelova, J., Vesela, E., Hamsikova, E., Betka, J., Tachezy, R.

HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 265 Suppl 1 (2008) S75-82

Klussmann, J.P., Mooren, J.J., Lehnen, M., Claessen, S.M., Stenner, M., Huebbers, C.U., Weissenborn, S.J., Wedemeyer, I., Preuss, S.F., Straetmans, J.M., Manni, J.J., Hopman, A.H., Speel, E.J.

Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications.

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 15 (2009a) 1779-1786

Klussmann, J.P., Preuss, S.F., Speel, E.J.

[Human papillomavirus and cancer of the oropharynx. Molecular interaction and clinical implications].

Hno. 57 (2009b) 113-122

Koch, A., Hansen, S.V., Nielsen, N.M., Palefsky, J., Melbye, M.

HPV detection in children prior to sexual debut.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 73 (1997) 621-624

Kong, C.S., Narasimhan, B., Cao, H., Kwok, S., Erickson, J.P., Koong, A., Pourmand, N., Le, Q.T.

The relationship between human papillomavirus status and other molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 74 (2009) 553-561

Kozomara, R., Jovic, N., Magic, Z., Brankovic-Magic, M., Minic, V.

p53 mutations and human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas: correlation with overall survival.

Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 33 (2005) 342-348

Kreimer, A.R., Alberg, A.J., Daniel, R., Gravitt, P.E., Viscidi, R., Garrett, E.S., Shah, K.V., Gillison, M.L.

Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus.

The Journal of infectious diseases. 189 (2004) 686-698

Kreimer, A.R., Clifford, G.M., Boyle, P., Franceschi, S.

Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review.

Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 14 (2005) 467-475

Kruger, M., Pabst, A.M., Walter, C., Sagheb, K., Gunther, C., Blatt, S., Weise, K., Al-Nawas, B., Ziebart, T.

The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: A retrospective analysis of 88 patients and literature overview.

Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 42 (2014) 1506-1514

Kumar, B., Cordell, K.G., Lee, J.S., Prince, M.E., Tran, H.H., Wolf, G.T., Urba, S.G., Worden, F.P., Chepeha, D.B., Teknos, T.N., Eisbruch, A., Tsien, C.I., Taylor, J.M., D'Silva, N.J., Yang, K., Kurnit, D.M., Bradford, C.R., Carey, T.E.

Response to therapy and outcomes in oropharyngeal cancer are associated with biomarkers including human papillomavirus, epidermal growth factor receptor, gender, and smoking.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 69 (2007) 109-111

Kumar, B., Cordell, K.G., Lee, J.S., Worden, F.P., Prince, M.E., Tran, H.H., Wolf, G.T., Urba, S.G., Chepeha, D.B., Teknos, T.N., Eisbruch, A., Tsien, C.I., Taylor, J.M., D'Silva, N.J., Yang, K., Kurnit, D.M., Bauer, J.A., Bradford, C.R., Carey, T.E.

EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 26 (2008) 3128-3137

Kuo, K.T., Hsiao, C.H., Lin, C.H., Kuo, L.T., Huang, S.H., Lin, M.C.

The biomarkers of human papillomavirus infection in tonsillar squamous cell carcinoma-molecular basis and predicting favorable outcome.

Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 21 (2008) 376-386

Laco, J., Nekvindova, J., Novakova, V., Celakovsky, P., Dolezalova, H., Tucek, L., Vosmikova, H., Vosmik, M., Neskudlova, T., Cermakova, E., Hacova, M., Sobande, F.A., Ryska, A.

Biologic importance and prognostic significance of selected clinicopathological parameters in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, with emphasis on smoking, protein p16(INK4a) expression, and HPV status.

Neoplasma. 59 (2012) 398-408

Lang, G.

"Histotechnik"

Springer-Verlag, Wien, (2013)

Lassen, P., Eriksen, J.G., Hamilton-Dutoit, S., Tramm, T., Alsner, J., Overgaard, J.

Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 27 (2009) 1992-1998

Lassen, P., Eriksen, J.G., Krogdahl, A., Therkildsen, M.H., Ulhøi, B.P., Overgaard, M., Specht, L., Andersen, E., Johansen, J., Andersen, L.J., Grau, C., Overgaard, J.

The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial.

Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 100 (2011) 49-55

- Lau, H.Y., Brar, S., Klimowicz, A.C., Petrillo, S.K., Hao, D., Brockton, N.T., Kong, C.S., Lees-Miller, S.P., Magliocco, A.M.
Prognostic significance of p16 in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with concurrent cisplatin and radiotherapy.
Head & neck. 33 (2011) 251-256
- Lee, L.A., Huang, C.G., Liao, C.T., Lee, L.Y., Hsueh, C., Chen, T.C., Lin, C.Y., Fan, K.H., Wang, H.M., Huang, S.F., Chen, I.H., Kang, C.J., Ng, S.H., Yang, S.L., Tsao, K.C., Chang, Y.L., Yen, T.C.
Human papillomavirus-16 infection in advanced oral cavity cancer patients is related to an increased risk of distant metastases and poor survival.
PloS one. 7 (2012) e40767
- Lee, L.A., Huang, C.G., Tsao, K.C., Liao, C.T., Kang, C.J., Chang, K.P., Huang, S.F., Chen, I.H., Fang, T.J., Li, H.Y., Yang, S.L., Lee, L.Y., Hsueh, C., Chen, T.C., Lin, C.Y., Fan, K.H., Wang, H.M., Ng, S.H., Chang, Y.L., Lai, C.H., Shih, S.R., Yen, T.C.
Increasing rates of low-risk human papillomavirus infections in patients with oral cavity squamous cell carcinoma: association with clinical outcomes.
Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 57 (2013) 331-337
- Lewis, J.S., Jr., Thorstad, W.L., Chernock, R.D., Haughey, B.H., Yip, J.H., Zhang, Q., El-Mofty, S.K.
p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status.
The American journal of surgical pathology. 34 (2010) 1088-1096
- Li, W., Thompson, C.H., O'Brien, C.J., McNeil, E.B., Scolyer, R.A., Cossart, Y.E., Veness, M.J., Walker, D.M., Morgan, G.J., Rose, B.R.
Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 106 (2003) 553-558
- Li, Y.L., Qiu, X.H., Shen, C., Liu, J.N., Zhang, J.
Vaccination of full-length HPV16 E6 or E7 protein inhibits the growth of HPV16 associated tumors.
Oncology reports. 24 (2010) 1323-1329
- Liang, C., Marsit, C.J., McClean, M.D., Nelson, H.H., Christensen, B.C., Haddad, R.I., Clark, J.R., Wein, R.O., Grillone, G.A., Houseman, E.A., Halec, G., Waterboer, T., Pawlita, M., Krane, J.F., Kelsey, K.T.
Biomarkers of HPV in head and neck squamous cell carcinoma.
Cancer research. 72 (2012) 5004-5013
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P.C., Ioannidis, J.P., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J., Moher, D.
The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.
PLoS medicine. 6 (2009) e1000100
- Licitra, L., Bernier, J., Grandi, C., Merlano, M., Bruzzi, P., Lefebvre, J.L.
Cancer of the oropharynx.

Critical reviews in oncology/hematology. 41 (2002) 107-122

Licitra, L., Perrone, F., Bossi, P., Suardi, S., Mariani, L., Artusi, R., Oggionni, M., Rossini, C., Cantu, G., Squadrelli, M., Quattrone, P., Locati, L.D., Bergamini, C., Olmi, P., Pierotti, M.A., Pilotti, S.

High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 24 (2006) 5630-5636

Licitra, L., Zigon, G., Gatta, G., Sanchez, M.J., Berrino, F.

Human papillomavirus in HNSCC: a European epidemiologic perspective.

Hematology/oncology clinics of North America. 22 (2008) 1143-1153

Lin, B.M., Wang, H., D'Souza, G., Zhang, Z., Fakhry, C., Joseph, A.W., Drake, V.E., Sanguineti, G., Westra, W.H., Pai, S.I.

Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Cancer. 119 (2013) 3462-3471

Lindel, K., Beer, K.T., Laissue, J., Greiner, R.H., Aebbersold, D.M.

Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma.

Cancer. 92 (2001) 805-813

Lindquist, D., Ahrlund-Richter, A., Tarjan, M., Tot, T., Dalianis, T.

Intense CD44 expression is a negative prognostic factor in tonsillar and base of tongue cancer.

Anticancer research. 32 (2012) 153-161

Lindquist, D., Romanitan, M., Hammarstedt, L., Nasman, A., Dahlstrand, H., Lindholm, J., Onelov, L., Ramqvist, T., Ye, W., Munck-Wikland, E., Dalianis, T.

Human papillomavirus is a favourable prognostic factor in tonsillar cancer and its oncogenic role is supported by the expression of E6 and E7.

Molecular oncology. 1 (2007) 350-355

Ljokjel, B., Lybak, S., Haave, H., Olofsson, J., Vintermyr, O.K., Aarstad, H.J.

The impact of HPV infection on survival in a geographically defined cohort of oropharynx squamous cell carcinoma (OPSCC) patients in whom surgical treatment has been one main treatment.

Acta oto-laryngologica. 134 (2014) 636-645

Löffler, G.

"Basiswissen Biochemie"

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2008)

Lopez, R.V., Levi, J.E., Eluf-Neto, J., Koifman, R.J., Koifman, S., Curado, M.P., Michaluart-Junior, P., Figueiredo, D.L., Saggiaro, F.P., de Carvalho, M.B., Kowalski, L.P., Abrahao, M., de Gois-Filho, F., Tajara, E.H., Waterboer, T., Boffetta, P., Brennan, P., Wunsch-Filho, V.

Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection.

Cancer causes & control : CCC. 25 (2014) 461-471

- Lukesova, E., Boucek, J., Rotnaglova, E., Salakova, M., Koslabova, E., Grega, M., Eckschlager, T., Rihova, B., Prochazka, B., Klozar, J., Tachezy, R.
High level of Tregs is a positive prognostic marker in patients with HPV-positive oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas.
BioMed research international. 2014 (2014) 303929
- Marklund, L., Nasman, A., Ramqvist, T., Dalianis, T., Munck-Wikland, E., Hammarstedt, L.
Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer.
Cancer medicine. 1 (2012) 82-88
- Marur, S., D'Souza, G., Westra, W.H., Forastiere, A.A.
HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic.
The Lancet. Oncology. 11 (2010) 781-789
- Maxwell, J.H., Kumar, B., Feng, F.Y., Worden, F.P., Lee, J.S., Eisbruch, A., Wolf, G.T., Prince, M.E., Moyer, J.S., Teknos, T.N., Chepeha, D.B., McHugh, J.B., Urba, S.G., Stoerker, J., Walline, H.M., Kurnit, D.M., Cordell, K.G., Davis, S.J., Ward, P.D., Bradford, C.R., Carey, T.E.
Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence.
Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 16 (2010) 1226-1235
- Mehanna, H., Beech, T., Nicholson, T., El-Hariry, I., McConkey, C., Paleri, V., Roberts, S.
Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region.
Head & neck. 35 (2013) 747-755
- Melkane, A.E., Auperin, A., Saulnier, P., Lacroix, L., Vielh, P., Casiraghi, O., Msakni, I., Drusch, F., Temam, S.
Human papillomavirus prevalence and prognostic implication in oropharyngeal squamous cell carcinomas.
Head & neck. 36 (2014) 257-265
- Mellin, H., Dahlgren, L., Munck-Wikland, E., Lindholm, J., Rabbani, H., Kalantari, M., Dalianis, T.
Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 102 (2002) 152-158
- Mellin, H., Friesland, S., Lewensohn, R., Dalianis, T., Munck-Wikland, E.
Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 89 (2000) 300-304
- Mizumachi, T., Kano, S., Sakashita, T., Hatakeyama, H., Suzuki, S., Homma, A., Oridate, N., Fukuda, S.
Improved survival of Japanese patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma.
International journal of clinical oncology. 18 (2013) 824-828

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G.
Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.
PLoS medicine. 6 (2009) e1000097
- Mollenhauer, M., Assmann, G., Zengel, P., Guntinas-Lichius, O., Ihrler, S.
HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome.
In: "Weiterbildung Onkologie: CME-Beiträge aus: Der Onkologe, Januar 2013 - Juni 2014",
Adamietz, I.A., Bechstein, W.O., Christiansen, H., Doehn, C., Hochhaus, A., Hofheinz, R.-D.,
Lichtenegger, W., Schadendorf, D., Untch, M., Wittekind, C.F. (Hrsg.) Springer Berlin
Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2015, 181-194
- Mork, J., Lie, A.K., Glatte, E., Hallmans, G., Jellum, E., Koskela, P., Moller, B., Pukkala, E.,
Schiller, J.T., Youngman, L., Lehtinen, M., Dillner, J.
Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and
neck.
The New England journal of medicine. 344 (2001) 1125-1131
- Na, H., Kang, H.J., Cho, S.Y., Koh, J.S., Lee, J.K., Lee, B.C., Lee, G.H., Lee, Y.S., Yoo, H.J.,
Ryoo, B.Y., Yang, S.H., Shim, Y.S.
EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil.
European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 43 (2007) 520-526
- Namazie, A., Alavi, S., Olopade, O.I., Pauletti, G., Aghamohammadi, N., Aghamohammadi,
M., Gornbein, J.A., Calcaterra, T.C., Slamon, D.J., Wang, M.B., Srivatsan, E.S.
Cyclin D1 amplification and p16(MTS1/CDK4I) deletion correlate with poor prognosis in
head and neck tumors.
The Laryngoscope. 112 (2002) 472-481
- Nasman, A., Nordfors, C., Grun, N., Munck-Wikland, E., Ramqvist, T., Marklund, L.,
Lindquist, D., Dalianis, T.
Absent/weak CD44 intensity and positive human papillomavirus (HPV) status in
oropharyngeal squamous cell carcinoma indicates a very high survival.
Cancer medicine. 2 (2013) 507-518
- Ndiaye, C., Mena, M., Alemany, L., Arbyn, M., Castellsague, X., Laporte, L., Bosch, F.X., de
Sanjose, S., Trottier, H.
HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic
review and meta-analysis.
The Lancet. Oncology. 15 (2014) 1319-1331
- Newcomb, P.A., Carbone, P.P.
The health consequences of smoking. *Cancer*.
The Medical clinics of North America. 76 (1992) 305-331
- Nichols, A.C., Dhaliwal, S.S., Palma, D.A., Basmaji, J., Chapeskie, C., Dowthwaite, S.,
Franklin, J.H., Fung, K., Kwan, K., Wehrli, B., Howlett, C., Siddiqui, I., Salvadori, M.I.,
Winqvist, E., Ernst, S., Kuruvilla, S., Read, N., Venkatesan, V., Todorovic, B., Hammond,
J.A., Koropatnick, J., Mymryk, J.S., Yoo, J., Barrett, J.W.
Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer?
Journal of otolaryngology - head & neck surgery 42 (2013a) 9

- Nichols, A.C., Finkelstein, D.M., Faquin, W.C., Westra, W.H., Mroz, E.A., Kneuertz, P., Begum, S., Michaud, W.A., Busse, P.M., Clark, J.R., Rocco, J.W.
Bcl2 and human papilloma virus 16 as predictors of outcome following concurrent chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer.
Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 16 (2010) 2138-2146
- Nichols, A.C., Palma, D.A., Dhaliwal, S.S., Tan, S., Theuer, J., Chow, W., Rajakumar, C., Um, S., Mundi, N., Berk, S., Zhou, R., Basmaji, J., Rizzo, G., Franklin, J.H., Fung, K., Kwan, K., Wehrli, B., Salvadori, M.I., Winquist, E., Ernst, S., Kuruvilla, S., Read, N., Venkatesan, V., Todorovic, B., Hammond, J.A., Koropatnick, J., Mymryk, J.S., Yoo, J., Barrett, J.W.
The epidemic of human papillomavirus and oropharyngeal cancer in a Canadian population.
Current oncology (Toronto, Ont.). 20 (2013b) 212-219
- O'Sullivan, B., Huang, S.H., Perez-Ordenez, B., Massey, C., Siu, L.L., Weinreb, I., Hope, A., Kim, J., Bayley, A.J., Cummings, B., Ringash, J., Dawson, L.A., Cho, B.C., Chen, E., Irish, J., Gilbert, R.W., Hui, A., Liu, F.F., Zhao, H., Waldron, J.N., Xu, W.
Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation.
Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 103 (2012) 49-56
- O'Sullivan, B., Huang, S.H., Siu, L.L., Waldron, J., Zhao, H., Perez-Ordenez, B., Weinreb, I., Kim, J., Ringash, J., Bayley, A., Dawson, L.A., Hope, A., Cho, J., Irish, J., Gilbert, R., Gullane, P., Hui, A., Liu, F.F., Chen, E., Xu, W.
Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis.
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 31 (2013) 543-550
- Oguejiofor, K.K., Hall, J.S., Mani, N., Douglas, C., Slevin, N.J., Homer, J., Hall, G., West, C.M.
The prognostic significance of the biomarker p16 in oropharyngeal squamous cell carcinoma.
Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 25 (2013) 630-638
- Olshan, A.F.
"Epidemiology, pathogenesis, and prevention of Head and Neck Cancer"
Springer, New York (2010)
- OpenStax (2015)
Organs and Structures of the Respiratory System
(<http://m.cnx.org/content/m46548/1.9/>)
Stand: 08.08.2016
- Pang, E., Delic, N.C., Hong, A., Zhang, M., Rose, B.R., Lyons, J.G.
Radiosensitization of oropharyngeal squamous cell carcinoma cells by human papillomavirus 16 oncoprotein E6 *I.
International journal of radiation oncology, biology, physics. 79 (2011) 860-865
- Park, G.C., Lee, M., Roh, J.L., Yu, M.S., Choi, S.H., Nam, S.Y., Kim, S.Y., Cho, K.J.
Human papillomavirus and p16 detection in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor.

Oral oncology. 48 (2012a) 1250-1256

Park, K., Cho, K.J., Lee, M., Yoon, D.H., Kim, J., Kim, S.Y., Nam, S.Y., Choi, S.H., Roh, J.L., Han, M.W., Lee, S.W., Song, S.Y., Back, J.H., Kim, S.B.

p16 immunohistochemistry alone is a better prognosticator in tonsil cancer than human papillomavirus in situ hybridization with or without p16 immunohistochemistry.

Acta oto-laryngologica. 133 (2013) 297-304

Park, W.S., Ryu, J., Cho, K.H., Choi, M.K., Moon, S.H., Yun, T., Chun, B.S., Lee, G.K., Ahn, H.J., Lee, J.H., Vermeer, P., Jung, Y.S.

Human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas in Korea: use of G1 cycle markers as new prognosticators.

Head & neck. 34 (2012b) 1408-1417

Parkin, D.M., Bray, F.

Chapter 2: The burden of HPV-related cancers.

Vaccine. 24 Suppl 3 (2006) 11-25

Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P.

Global cancer statistics, 2002.

CA: a cancer journal for clinicians. 55 (2005) 74-108

Posner, M.R., Lorch, J.H., Goloubeva, O., Tan, M., Schumaker, L.M., Sarlis, N.J., Haddad, R.I., Cullen, K.J.

Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial.

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 22 (2011) 1071-1077

Psychogios, G., Alexiou, C., Agaimy, A., Brunner, K., Koch, M., Mantsopoulos, K., Tomppert, A., Iro, H.

Epidemiology and survival of HPV-related tonsillar carcinoma.

Cancer medicine. 3 (2014) 652-659

Psychogios, G., Mantsopoulos, K., Agaimy, A., Koch, M., Zenk, J., Waldfahrer, F., Iro, H. Prognostic factors in limited (T1-2, N0-1) oropharyngeal carcinoma treated with surgery +/- adjuvant therapy.

Head & neck. 35 (2013) 1752-1758

Pulte, D., Brenner, H.

Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis.

The oncologist. 15 (2010) 994-1001

Rades, D., Seibold, N.D., Gebhard, M.P., Noack, F., Schild, S.E., Thorns, C.

Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN).

Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]. 187 (2011) 626-632

Ragin, C.C., Taioli, E.

- Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 121 (2007) 1813-1820
- Ragin, C.C., Taioli, E., Weissfeld, J.L., White, J.S., Rossie, K.M., Modugno, F., Gollin, S.M.
11q13 amplification status and human papillomavirus in relation to p16 expression defines two distinct etiologies of head and neck tumours.
British journal of cancer. 95 (2006) 1432-1438
- Rahmati, R., Dogan, S., Pyke, O., Palmer, F., Awad, M., Lee, N., Kraus, D.H., Shah, J.P., Patel, S.G., Ganly, I.
Squamous cell carcinoma of the tonsil managed by conventional surgery and postoperative radiation.
Head & neck. 37 (2015) 800-807
- Rampias, T., Pectasides, E., Prasad, M., Sasaki, C., Gouveris, P., Dimou, A., Kountourakis, P., Perisanidis, C., Burtness, B., Zaramboukas, T., Rimm, D., Fountzilias, G., Psyrri, A.
Molecular profile of head and neck squamous cell carcinomas bearing p16 high phenotype.
Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 24 (2013) 2124-2131
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., Deutzmann, R.
"Biochemie"
Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio (2012)
- Rautava, J., Kuuskoski, J., Syrjanen, K., Grenman, R., Syrjanen, S.
HPV genotypes and their prognostic significance in head and neck squamous cell carcinomas.
Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 53 (2012) 116-120
- Reimers, N., Kasper, H.U., Weissenborn, S.J., Stutzer, H., Preuss, S.F., Hoffmann, T.K., Speel, E.J., Dienes, H.P., Pfister, H.J., Guntinas-Lichius, O., Klussmann, J.P.
Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 120 (2007) 1731-1738
- Reuschenbach, M., Kansy, K., Garbe, K., Vinokurova, S., Flechtenmacher, C., Toth, C., Prigge, E.S., Thiele, O.C., Reinert, S., Hoffmann, J., von Knebel Doeberitz, M., Freier, K.
Lack of evidence of human papillomavirus-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in southern Germany.
Oral oncology. 49 (2013) 937-942
- Rietbergen, M.M., Brakenhoff, R.H., Bloemena, E., Witte, B.I., Snijders, P.J., Heideman, D.A., Boon, D., Koljenovic, S., Baatenburg-de Jong, R.J., Leemans, C.R.
Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials.
Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 24 (2013a) 2740-2745
- Rietbergen, M.M., Leemans, C.R., Bloemena, E., Heideman, D.A., Braakhuis, B.J., Hesselink, A.T., Witte, B.I., Baatenburg de Jong, R.J., Meijer, C.J., Snijders, P.J., Brakenhoff, R.H.

Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 132 (2013b) 1565-1571

Rischin, D., Young, R.J., Fisher, R., Fox, S.B., Le, Q.T., Peters, L.J., Solomon, B., Choi, J., O'Sullivan, B., Kenny, L.M., McArthur, G.A.

Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 28 (2010) 4142-4148

Ritchie, J.M., Smith, E.M., Summersgill, K.F., Hoffman, H.T., Wang, D., Klussmann, J.P., Turek, L.P., Haugen, T.H.

Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 104 (2003) 336-344

Ritta, M., De Andrea, M., Mondini, M., Mazibrada, J., Giordano, C., Pecorari, G., Garzaro, M., Landolfo, V., Schena, M., Chiusa, L., Landolfo, S.

Cell cycle and viral and immunologic profiles of head and neck squamous cell carcinoma as predictable variables of tumor progression.

Head & neck. 31 (2009) 318-327

Robert-Koch-Institut

Impfungen gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen und Frauen von 12–17 Jahren – Empfehlung und Begründung.

Epid Bull. 12 (2007) 97-106

Robert-Koch-Institut

Impfungen gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO.

Epid Bull. 32 (2009) 319-338

Robert-Koch-Institut

Krebs in Deutschland 2011/2012

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. , Berlin, 2015

Rodrigo, J.P., Garcia, L.A., Ramos, S., Lazo, P.S., Suarez, C.

EMS1 gene amplification correlates with poor prognosis in squamous cell carcinomas of the head and neck.

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 6 (2000) 3177-3182

Rodrigo, J.P., Heideman, D.A., Garcia-Pedrero, J.M., Fresno, M.F., Brakenhoff, R.H., Diaz Molina, J.P., Snijders, P.J., Hermsen, M.A.

Time trends in the prevalence of HPV in oropharyngeal squamous cell carcinomas in northern Spain (1990-2009).

International journal of cancer. Journal international du cancer. 134 (2014) 487-492

Rosenquist, K., Wennerberg, J., Annertz, K., Schildt, E.B., Hansson, B.G., Bladstrom, A., Andersson, G.

- Recurrence in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: human papillomavirus and other risk factors.
Acta oto-laryngologica. 127 (2007) 980-987
- Sacks, H.S., Berrier, J., Reitman, D., Ancona-Berk, V.A., Chalmers, T.C.
Meta-analyses of randomized controlled trials.
The New England journal of medicine. 316 (1987) 450-455
- Salazar, C.R., Anayannis, N., Smith, R.V., Wang, Y., Haigentz, M., Jr., Garg, M., Schiff, B.A., Kawachi, N., Elman, J., Belbin, T.J., Prystowsky, M.B., Burk, R.D., Schlecht, N.F.
Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 135 (2014a) 2404-2412
- Salazar, C.R., Smith, R.V., Garg, M.K., Haigentz, M., Jr., Schiff, B.A., Kawachi, N., Anayannis, N., Belbin, T.J., Prystowsky, M.B., Burk, R.D., Schlecht, N.F.
Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma survival: a comparison by tumor site and initial treatment.
Head and neck pathology. 8 (2014b) 77-87
- Schache, A.G., Liloglou, T., Risk, J.M., Filia, A., Jones, T.M., Sheard, J., Woolgar, J.A., Helliwell, T.R., Triantafyllou, A., Robinson, M., Sloan, P., Harvey-Woodworth, C., Sisson, D., Shaw, R.J.
Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination.
Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 17 (2011) 6262-6271
- Scheffner, M., Werness, B.A., Huibregtse, J.M., Levine, A.J., Howley, P.M.
The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53.
Cell. 63 (1990) 1129-1136
- Schiffman, M., Castle, P.E., Jeronimo, J., Rodriguez, A.C., Wacholder, S.
Human papillomavirus and cervical cancer.
Lancet. 370 (2007) 890-907
- Schlecht, N.F., Brandwein-Gensler, M., Nuovo, G.J., Li, M., Dunne, A., Kawachi, N., Smith, R.V., Burk, R.D., Prystowsky, M.B.
A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer.
Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 24 (2011) 1295-1305
- Schwartz, S.M., Daling, J.R., Doody, D.R., Wipf, G.C., Carter, J.J., Madeleine, M.M., Mao, E.J., Fitzgibbons, E.D., Huang, S., Beckmann, A.M., McDougall, J.K., Galloway, D.A.
Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection.
Journal of the National Cancer Institute. 90 (1998) 1626-1636
- Schwartz, S.R., Yueh, B., McDougall, J.K., Daling, J.R., Schwartz, S.M.
Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study.

Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 125 (2001) 1-9

Schwenzer, N., Ehrenfeld, M.
"Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie"
Thieme, Stuttgart (2011)

Sedaghat, A.R., Zhang, Z., Begum, S., Palermo, R., Best, S., Ulmer, K.M., Levine, M., Zinreich, E., Messing, B.P., Gold, D., Wu, A.A., Niparko, K.J., Kowalski, J., Hirata, R.M., Saunders, J.R., Westra, W.H., Pai, S.I.
Prognostic significance of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinomas.
The Laryngoscope. 119 (2009) 1542-1549

Semrau, R., Duerbaum, H., Temming, S., Huebbers, C., Stenner, M., Drebber, U., Klussmann, J.P., Muller, R.P., Preuss, S.F.
Prognostic impact of human papillomavirus status, survivin, and epidermal growth factor receptor expression on survival in patients treated with radiochemotherapy for very advanced nonresectable oropharyngeal cancer.
Head & neck. 35 (2013) 1339-1344

Sethi, S., Ali-Fehmi, R., Franceschi, S., Struijk, L., van Doorn, L.J., Quint, W., Albashiti, B., Ibrahim, M., Kato, I.
Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study.
International journal of cancer. Journal international du cancer. 131 (2012) 1179-1186

Settle, K., Posner, M.R., Schumaker, L.M., Tan, M., Suntharalingam, M., Goloubeva, O., Strome, S.E., Haddad, R.I., Patel, S.S., Cambell, E.V., 3rd, Sarlis, N., Lorch, J., Cullen, K.J.
Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients.
Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.). 2 (2009) 776-781

Shi, W., Kato, H., Perez-Ordonez, B., Pintilie, M., Huang, S., Hui, A., O'Sullivan, B., Waldron, J., Cummings, B., Kim, J., Ringash, J., Dawson, L.A., Gullane, P., Siu, L., Gillison, M., Liu, F.F.
Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma.
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 27 (2009) 6213-6221

Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A.
Cancer statistics, 2013.
CA: a cancer journal for clinicians. 63 (2013) 11-30

Singhi, A.D., Westra, W.H.
Comparison of human papillomavirus in situ hybridization and p16 immunohistochemistry in the detection of human papillomavirus-associated head and neck cancer based on a prospective clinical experience.
Cancer. 116 (2010) 2166-2173

Sivars, L., Nasman, A., Tertipis, N., Vlastos, A., Ramqvist, T., Dalianis, T., Munck-Wikland, E., Nordemar, S.

Human papillomavirus and p53 expression in cancer of unknown primary in the head and neck region in relation to clinical outcome.

Cancer medicine. 3 (2014) 376-384

Slaughter, D.P., Southwick, H.W., Smejkal, W.

Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin.

Cancer. 6 (1953) 963-968

Smeets, S.J., Hesselink, A.T., Speel, E.J., Haesevoets, A., Snijders, P.J., Pawlita, M., Meijer, C.J., Braakhuis, B.J., Leemans, C.R., Brakenhoff, R.H.

A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 121 (2007) 2465-2472

Smith, E.M., Ritchie, J.M., Summersgill, K.F., Klussmann, J.P., Lee, J.H., Wang, D., Haugen, T.H., Turek, L.P.

Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 108 (2004) 766-772

Smith, E.M., Rubenstein, L.M., Haugen, T.H., Pawlita, M., Turek, L.P.

Complex etiology underlies risk and survival in head and neck cancer human papillomavirus, tobacco, and alcohol: a case for multifactor disease.

Journal of oncology. 2012 (2012) 571862

Smith, E.M., Rubenstein, L.M., Hoffman, H., Haugen, T.H., Turek, L.P.

Human papillomavirus, p16 and p53 expression associated with survival of head and neck cancer.

Infectious agents and cancer. 5 (2010) 4

Smith, E.M., Wang, D., Kim, Y., Rubenstein, L.M., Lee, J.H., Haugen, T.H., Turek, L.P.

P16INK4a expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer.

Oral oncology. 44 (2008a) 133-142

Smith, E.M., Wang, D., Rubenstein, L.M., Morris, W.A., Turek, L.P., Haugen, T.H.

Association between p53 and human papillomavirus in head and neck cancer survival.

Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 17

(2008b) 421-427

Snietura, M., Jaworska, M., Piglowski, W., Goraj-Zajac, A., Wozniak, G., Lange, D.

High-risk HPV DNA status and p16 (INK4a) expression as prognostic markers in patients with squamous cell cancer of oral cavity and oropharynx.

Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists. 61 (2010) 133-139

Song, J.S., Kim, M.S., Park, J.W., Lee, Y.S., Kang, C.S.

Expression of human papillomavirus-related proteins and its clinical implication in tonsillar squamous cell carcinoma.

Korean journal of pathology. 46 (2012) 177-186

Song, X., Sturgis, E.M., Huang, Z., Li, X., Li, C., Wei, Q., Li, G.

Potentially functional variants of p14ARF are associated with HPV-positive oropharyngeal cancer patients and survival after definitive chemoradiotherapy.
Carcinogenesis. 35 (2014) 62-68

Stein, A.P., Saha, S., Yu, M., Kimple, R.J., Lambert, P.F.
Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma in the United States across time.
Chemical research in toxicology. 27 (2014) 462-469

Stephen, J.K., Chen, K.M., Shah, V., Havard, S., Lu, M., Schweitzer, V.P., Gardner, G., Worsham, M.J.
Human papillomavirus outcomes in an access-to-care laryngeal cancer cohort.
Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 146 (2012) 730-738

Stephen, J.K., Divine, G., Chen, K.M., Chitale, D., Havard, S., Worsham, M.J.
Significance of p16 in Site-specific HPV Positive and HPV Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.
Cancer and clinical oncology. 2 (2013) 51-61

Straetmans, J.M., Olthof, N., Mooren, J.J., de Jong, J., Speel, E.J., Kremer, B.
Human papillomavirus reduces the prognostic value of nodal involvement in tonsillar squamous cell carcinomas.
The Laryngoscope. 119 (2009) 1951-1957

Stransky, N., Egloff, A.M., Tward, A.D., Kostic, A.D., Cibulskis, K., Sivachenko, A., Kryukov, G.V., Lawrence, M.S., Sougnez, C., McKenna, A., Shefler, E., Ramos, A.H., Stojanov, P., Carter, S.L., Voet, D., Cortes, M.L., Auclair, D., Berger, M.F., Saksena, G., Guiducci, C., Onofrio, R.C., Parkin, M., Romkes, M., Weissfeld, J.L., Seethala, R.R., Wang, L., Rangel-Escareno, C., Fernandez-Lopez, J.C., Hidalgo-Miranda, A., Melendez-Zajgla, J., Winckler, W., Ardlie, K., Gabriel, S.B., Meyerson, M., Lander, E.S., Getz, G., Golub, T.R., Garraway, L.A., Grandis, J.R.
The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma.
Science (New York, N.Y.). 333 (2011) 1157-1160

Sturgis, E.M., Ang, K.K.
The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms?
Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 9 (2011) 665-673

Suerbaum, S.H., H.; Burchard, G.-D.; Kaufmann, S.H.E.; Schulz, T.F.
"Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie"
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2012)

Sugiyama, M., Bhawal, U.K., Kawamura, M., Ishioka, Y., Shigeishi, H., Higashikawa, K., Kamata, N.
Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival.
The British journal of oral & maxillofacial surgery. 45 (2007) 116-122

Syrjanen, K.J., Pyrhonen, S., Syrjanen, S.M., Lamberg, M.A.

Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions.

The British journal of oral surgery. 21 (1983) 147-153

Talamini, R., Bosetti, C., La Vecchia, C., Dal Maso, L., Levi, F., Bidoli, E., Negri, E., Pasche, C., Vaccarella, S., Barzan, L., Franceschi, S.

Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer causes & control : CCC. 13 (2002) 957-964

Talamini, R., Vaccarella, S., Barbone, F., Tavani, A., La Vecchia, C., Herrero, R., Munoz, N., Franceschi, S.

Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer.

British journal of cancer. 83 (2000) 1238-1242

Thibaudeau, E., Fortin, B., Coutlee, F., Nguyen-Tan, P., Weng, X., Audet, M.L., Abboud, O., Guertin, L., Christopoulos, A., Tabet, J., Soulieres, D.

HPV Prevalence and Prognostic Value in a Prospective Cohort of 255 Patients with Locally Advanced HNSCC: A Single-Centre Experience.

International journal of otolaryngology. 2013 (2013) 437815

Timmer, A., Richter, B.

Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention.

Arzneimitteltherapie. 26 (2009) 299-303

Tribius, S., Hoffmann, A.S., Bastrop, S., Gorogh, T., Haag, J., Rocken, C., Clauditz, T., Grob, T., Wilczak, W., Tennstedt, P., Borcherdig, A., Petersen, C., Hoffmann, M.

HPV status in patients with head and neck of carcinoma of unknown primary site: HPV, tobacco smoking, and outcome.

Oral oncology. 48 (2012) 1178-1184

Tural, D., Elicin, O., Batur, S., Arslan, D., Oz, B., Serdengeçti, S., Uzel, O.

Human papillomavirus is independent prognostic factor on outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma.

Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 34 (2013) 3363-3369

Ukpo, O.C., Flanagan, J.J., Ma, X.J., Luo, Y., Thorstad, W.L., Lewis, J.S., Jr.

High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by a novel in situ hybridization assay strongly correlates with p16 expression and patient outcomes in oropharyngeal squamous cell carcinoma.

The American journal of surgical pathology. 35 (2011) 1343-1350

Ukpo, O.C., Pritchett, C.V., Lewis, J.E., Weaver, A.L., Smith, D.I., Moore, E.J.

Human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients.

The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 118 (2009) 368-373

Vu, H.L., Sikora, A.G., Fu, S., Kao, J.

HPV-induced oropharyngeal cancer, immune response and response to therapy.

Cancer letters. 288 (2010) 149-155

Wagner, S., Mayer, C., Wittekindt, C., Klusmann, J.P.

[Human papillomavirus (HPV) and head and neck cancer].

Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 63 (2012) 24-29

Wappler, J.C.

"Untersuchung somatischer Chromosomenveränderungen bei amyotropher Lateralsklerose."
Doctor medicinae (Dr.med.), Med. Fak. der Charité, Univ. Med. Berlin. (2006)

Ward, M.J., Mellows, T., Harris, S., Webb, A., Patel, N.N., Cox, H.J., Piper, K., Ottensmeier, C.H., Thomas, G.J., King, E.V.

Staging and treatment of oropharyngeal cancer in the human papillomavirus era.
Head & neck. 37 (2015) 1002-1013.

Ward, M.J., Thirdborough, S.M., Mellows, T., Riley, C., Harris, S., Suchak, K., Webb, A., Hampton, C., Patel, N.N., Randall, C.J., Cox, H.J., Jogai, S., Primrose, J., Piper, K., Ottensmeier, C.H., King, E.V., Thomas, G.J.

Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer.
British journal of cancer. 110 (2014) 489-500

Watts, D.H., Koutsky, L.A., Holmes, K.K., Goldman, D., Kuypers, J., Kiviat, N.B., Galloway, D.A.

Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study.

American journal of obstetrics and gynecology. 178 (1998) 365-373

Weinberger, P.M., Merkley, M.A., Khichi, S.S., Lee, J.R., Psyrrri, A., Jackson, L.L., Dynan, W.S.

Human papillomavirus-active head and neck cancer and ethnic health disparities.
The Laryngoscope. 120 (2010) 1531-1537

Weinberger, P.M., Yu, Z., Haffty, B.G., Kowalski, D., Harigopal, M., Brandsma, J., Sasaki, C., Joe, J., Camp, R.L., Rimm, D.L., Psyrrri, A.

Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 24 (2006) 736-747

Weiss, D., Koopmann, M., Rudack, C.

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 (2011) 856-862

Wittekind, C.

"TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage"

Wiley-VCH, Weinheim (2017)

Wolff, K.-D., Bootz, F., Beck, J., Bikowski, K., Böhme, P., Budach, W., Burkhardt, A., Danker, H., Eberhardt, W., Engers, K., Fietkau, R., Frerich, B., Gauler, T., Germann, G., Gittler-Hebestreit, N., Grötz, K., Horch, R., Ihrler, S., Keilholz, U., Lell, M., Lübke, A., Mantey, W., Nusser-Müller-Busch, R., Pistner, H., Paradies, K., Reichert, T., Reinert, S., Schliephake, H., Schmitter, M., Singer, S., Westhofen, M., Wirz, S., Wittlinger, M.

Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms.

Leitlinienprogramm Onkologie. (2012)

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLl_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf

AWMF-Register-Nummer (007-100OL)

Worden, F.P., Kumar, B., Lee, J.S., Wolf, G.T., Cordell, K.G., Taylor, J.M., Urba, S.G., Eisbruch, A., Teknos, T.N., Chepeha, D.B., Prince, M.E., Tsien, C.I., D'Silva, N.J., Yang, K., Kurnit, D.M., Mason, H.L., Miller, T.H., Wallace, N.E., Bradford, C.R., Carey, T.E.

Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 26 (2008) 3138-3146

Worsham, M.J., Stephen, J.K., Chen, K.M., Mahan, M., Schweitzer, V., Havard, S., Divine, G.

Improved survival with HPV among African Americans with oropharyngeal cancer.

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 19 (2013) 2486-2492

Young, R.J., Rischin, D., Fisher, R., McArthur, G.A., Fox, S.B., Peters, L.J., Corry, J., Lim, A., Waldeck, K., Solomon, B.

Relationship between epidermal growth factor receptor status, p16(INK4A), and outcome in head and neck squamous cell carcinoma.

Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 20 (2011) 1230-1237

Young, R.J., Urban, D., Angel, C., Corry, J., Lyons, B., Vallance, N., Kleid, S., Iseli, T.A., Solomon, B., Rischin, D.

Frequency and prognostic significance of p16(INK4A) protein overexpression and transcriptionally active human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma.

British journal of cancer. 112 (2015) 1098-1104

Zhao, D., Xu, Q.G., Chen, X.M., Fan, M.W.

Human papillomavirus as an independent predictor in oral squamous cell cancer.

International journal of oral science. 1 (2009) 119-125

Znaor, A., Brennan, P., Gajalakshmi, V., Mathew, A., Shanta, V., Varghese, C., Boffetta, P. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men.

International journal of cancer. Journal international du cancer. 105 (2003) 681-686

Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G.

Überlebenszeitanalyse.

Dtsch Arztebl International. 108 (2011) 163-169

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation Primärtumor	7
Tabelle 2: Klassifikation Lymphknoten.....	8
Tabelle 3: Klassifikation Lymphknoten OPSCC p16+.....	8
Tabelle 4: Klassifikation Fernmetastasen	8
Tabelle 5: Einteilung in Stadien.....	9
Tabelle 6: Einteilung in Stadien OPSCC p16+	9
Tabelle 7: Vergleich HPV-induziert/Noxen-induziert.....	14
Tabelle 8: Merkmale durch HPV-Infektionen hervorgerufener HNSCC	17
Tabelle 9: Übersicht der Inzidenzraten	36
Tabelle 10: Übersicht der Inzidenzraten bei genauerer Auftrennung nach Lokalisation.....	39
Tabelle 11: Übersicht der Inzidenzraten je nach Nachweismethode	40
Tabelle 12: Übersicht der Inzidenzraten je nach Nachweismethode und genauerer Auftrennung nach Lokalisation.....	49
Tabelle 13: Übersicht der nachgewiesenen Untertypen.....	52
Tabelle 14: Übersicht der Patientenzahlen aufgegliedert nach vorhandenem TNM-Stadium.....	57
Tabelle 15: Übersicht der Inzidenz des Alkoholkonsums	58
Tabelle 16: Übersicht der Inzidenz des Tabakkonsums.....	60
Tabelle 17: Übersicht der Patientenzahlen aufgegliedert nach Geschlecht	61

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die 3 Ebenen des Pharynx.....	5
Abbildung 2: Humanes Papillomavirus.....	11
Abbildung 3: Noxen-induzierte/HPV-induzierte Karzinogenese 1.....	15
Abbildung 4: Noxen-induzierte/HPV-induzierte Karzinogenese 2.....	16
Abbildung 5: Polymerasekettenreaktion, modifiziert nach.....	18
Abbildung 6: In-Situ-Hybridisierung modifiziert nach.....	19
Abbildung 7: Immunohistochemie.....	20
Abbildung 8: Flussdiagramm zur Auswahl der Publikationen.....	32
Abbildung 9: Übersicht allgemein verfügbarer Patienten.....	33
Abbildung 10: Überblick der verwendeten Nachweismethoden.....	34
Abbildung 11: Überblick der Kombinationen verwendeter Nachweismethoden.....	34
Abbildung 12: Vergleich der HPV-Assoziation bei OPSCC und OSCC.....	36
Abbildung 13: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome.....	37
Abbildung 14: Übersicht verfügbarer Patienten bei genauerer Auftrennung nach Lokalisationen.....	38
Abbildung 15: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome bei genauerer Auftrennung nach Lokalisationen.....	39
Abbildung 16: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode.....	40
Abbildung 17: Vergleich der der mittleren Anteile HPV-assoziierter Karzinome je nach Nachweismethode.....	41
Abbildung 18: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei OPSCC.....	42
Abbildung 19: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OPSCC je nach Nachweismethode.....	42
Abbildung 20: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei OSCC.....	43
Abbildung 21: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OSCC je nach Nachweismethode.....	43
Abbildung 22: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei OPSCC/OSCC.....	44
Abbildung 23: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OPSCC/OSCC je nach Nachweismethode.....	45

Abbildung 24: Übersicht verfügbarer Patienten je nach Nachweismethode bei HNSCC	46
Abbildung 25: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter HNSCC je nach Nachweismethode.....	46
Abbildung 26: Vergleich PCR und ISH	49
Abbildung 27: Vergleich IHC und PCR.....	50
Abbildung 28: Vergleich IHC und ISH.....	51
Abbildung 29: Inzidenz der HPV-16 Assoziation.....	53
Abbildung 30: Inzidenz der HPV-18 Assoziation.....	53
Abbildung 31: Altersunterschied: sind HPV+ Patienten jünger oder älter als HPV- Patienten?.....	55
Abbildung 32: Vergleich des durchschnittlichen Alters HPV+/HPV- Patienten.....	55
Abbildung 33: Vergleich der vorhandenen TNM-Stadien bei HPV+/HPV- Patienten.	57
Abbildung 34: Vergleich des Alkoholkonsums HPV+/HPV- Patienten	59
Abbildung 35: Vergleich des Tabakkonsums HPV+/HPV- Patienten	60
Abbildung 36: Vergleich der HPV-Assoziation je nach Geschlecht.....	62
Abbildung 37: Übersicht der in dieser Metaanalyse inkludierten Studien je nach Kontinent	63
Abbildung 38: Vergleich der mittleren Anteile HPV-assoziierter OPSCC je nach Kontinent.....	63
Abbildung 39: Adjusted HR für OS bei OPSCC.....	65
Abbildung 40: Adjusted HR für OS bei nonoropharyngealen Karzinomen.....	65

9.3 Auflistung aller in der Metaanalyse verwendeten Studien

Autor/Datum	Journal
Al-Swiahb et al. (2010)	Arch Otolaryngol Head Neck Surg.
Alos et al. (2009)	Cancer
Ang et al. (2010)	N Engl J Med.
Ankola et al. (2013)	Oral Oncol.
Annertz et al. (2014)	Acta Otolaryngol.
Badaracco et al. (2007)	Oncol Rep.
Báez et al. (2007)	Head Neck.
Baumeister et al. (2014)	J Cancer Res Clin Oncol.
Bledsoe et al. (2013)	Radiat Oncol.
Bossi et al. (2014)	Ann Oncol.
Broglie et al. (2013)	Head Neck.
Bussu et al. (2014)	Int J Radiat Oncol Biol Phys.
Cerezo et al. (2014)	Head Neck.
Charfi et al. (2008)	Cancer Lett.
Chaturvedi et al. (2011)	J Clin Oncol.
Chen et al. (2012)	J Surg Oncol.
Chernock et al. (2011)	Arch Otolaryngol Head Neck Surg.
Chien et al. (2008)	Oral Oncol.
Cohen et al. (2011)	Head Neck.
D'Souza et al. (2007)	N Engl J Med.
Deng et al. (2012)	Cancer Sci.
Deng et al. (2014)	Int J Oncol.
Duray et al. (2012)	Laryngoscope.
Duray et al. (2013)	Oncol Rep.
Elango et al. (2011)	Asian Pac J Cancer Prev.
Ernoux-Neufcoeur et al. (2011)	J Cancer Res Clin Oncol.
Ernster et al. (2007)	Laryngoscope.
Evans et al. (2013)	BMC Cancer.
Fakhry et al. (2008)	J Natl Cancer Inst.
Fakhry et al. (2014)	J Clin Oncol.
Fallai et al. (2009)	Int J Radiat Oncol Biol Phys.
Fei et al. (2009)	Ann Surg Oncol.
Fischer et al. (2010)a	Ann Oncol.
Fischer et al. (2010)b	Int J Cancer.
Friedland et al. (2012)	ANZ J Surg.
Gavid et al. (2013)	Acta Otolaryngol.
Geiger et al. (2014)	Oral Oncol.
Gillison et al. (2012)	J Clin Oncol.
Gröbe et al. (2013)	J Oral Pathol Med.
Hafkamp et al. (2008)	Int J Cancer.
Hama et al. (2014)	Oncology
Hannisdal et al. (2010)	Acta Otolaryngol.
Heath et al. (2012)	Clin Oncol (R Coll Radiol).
Hoffmann et al. (2005)	Cancer Lett.
Hong et al. (2010)a	Eur J Cancer.

Hong et al. (2010)b	Br J Cancer.
Huang et al. (2012)a	Asian Pac J Cancer Prev.
Huang et al. (2012)b	Oral Dis.
Isayeva et al. (2014)	Hum Pathol.
Joo et al. (2012)a	Oral Oncol.
Joo et al. (2012)b	Head Neck.
Joo et al. (2013)	PLoS One
Jung et al. (2010)	Int J Cancer.
Junor et al. (2012)	Br J Cancer.
Kawakami et al. (2013)	Cancer Med.
Klozar et al. (2008)	Eur Arch Otorhinolaryngol.
Klozar et al. (2013)	J Surg Oncol.
Klussmann et al. (2009)	Clin Cancer Res.
Kong et al. (2009)	Int J Radiat Oncol Biol Phys.
Kozomara et al. (2005)	J Craniomaxillofac Surg.
Krüger et al. (2014)	Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery
Kuo et al. (2008)	Mod. Pathol.
Laco et al. (2012)	Neoplasma.
Lassen et al. (2009)	J Clin Oncol.
Lassen et al. (2011)	Radiother Oncol.
Lau et al. (2011)	Head Neck.
Lee et al. (2012)	PLoS One.
Lee et al. (2013)	J Clin Virol.
Lewis et al. (2010)	Am J Surg Pathol.
Li et al. (2003)	Int J Cancer.
Licitra et al. (2006)	J Clin Oncol.
Lin et al. (2013)	Cancer
Lindquist et al. (2007)	Mol. Oncol.
Lindquist et al. (2012)	Anticancer Res.
Ljøkjel et al. (2014)	Acta Otolaryngol.
López et al. (2014)	Cancer Causes Control.
Lukesova et al. (2014)	Biomed Res Int.
Marklund et al. (2012)	Cancer Med.
Maxwell et al. (2010)	Clin Cancer Res.
Melkane et al. (2014)	Head Neck.
Mizumachi et al. (2013)	Int J Clin Oncol.
Na et al. (2007)	Eur J Cancer.
Näsman et al. (2013)	Cancer Med.
Nichols et al. (2010)	Clin Cancer Res.
Nichols et al. (2013)a	J Otolaryngol Head Neck Surg.
Nichols et al. (2013)b	Curr Oncol.
O'Sullivan et al. (2012)	Radiother Oncol.
O'Sullivan et al. (2013)	J Clin Oncol.
Oguejiofor et al. (2013)	Clin Oncol (R Coll Radiol).
Park et al. (2012)	Head Neck.
Park et al. (2013)	Acta Otolaryngol.
Posner et al. (2011)	Ann Oncol.
Psychogios et al. (2013)	Head Neck.

Psychogios et al. (2014)	Cancer Med.
Rades et al. (2011)	Strahlenther Onkol.
Rahmati et al. (2014)	Head Neck.
Rampias et al. (2013)	Ann Oncol.
Rautava et al. (2012)	J Clin Virol.
Reimers et al. (2007)	Int J Cancer.
Reuschenbach et al. (2013)	Oral Oncol.
Rietbergen et al. (2013)	Ann Oncol.
Rischin et al. (2010)	J Clin Oncol.
Ritchie et al. (2003)	Int J Cancer.
Rittá et al. (2009)	Head Neck.
Rodrigo et al. (2014)	Int J Cancer.
Rosenquist et al. (2007)	Acta Otolaryngol.
Salazar et al. (2014)a	Head Neck Pathol.
Salazar et al. (2014)b	Int J Cancer.
Schache et al. (2011)	Clin Cancer Res.
Sedaghat et al. (2009)	Laryngoscope.
Semrau et al. (2013)	Head Neck.
Sethi et al. (2012)	Int J Cancer.
Settle et al. (2009)	Cancer Prev Res (Phila).
Shi et al. (2009)	J Clin Oncol.
Sivars et al. (2014)	Cancer Med.
Smith et al. (2008)	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
Smith et al. (2010)	Infect Agent Cancer.
Smith et al. (2012)	J Oncol.
Snietura et al. (2010)	Pol J Pathol.
Song et al. (2012)	Korean J Pathol.
Song et al. (2014)	Carcinogenesis.
Stephen et al. (2012)	Otolaryngol Head Neck Surg.
Stephen et al. (2013)	Cancer Clin Oncol.
Straetmans et al. (2009)	Laryngoscope.
Sugiyama et al. (2007)	Br J Oral Maxillofac Surg.
Thibaudeau et al. (2013)	Int J Otolaryngol.
Tribius et al. (2012)	Oral Oncol.
Tural et al. (2013)	Tumour Biol.
Ukpo et al. (2009)	Ann Otol Rhinol Laryngol.
Ukpo et al. (2011)	Am J Surg Pathol.
Ward et al. (2014)	Br J Cancer.
Ward et al. (2015)	Head Neck.
Weinberger et al. (2006)	J Clin Oncol.
Weinberger et al. (2010)	Laryngoscope.
Weiss et al. (2011)	Head Neck.
Worden et al. (2008)	J Clin Oncol.
Worsham et al. (2013)	Clin Cancer Res.
Young et al. (2011)	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.
Zhao et al. (2009)	Int J Oral Sci.

[Al-Swiahb et al., 2010, Alos et al., 2009, Ang et al., 2010, Ankola et al., 2013, Annertz et al., 2014, Badaracco et al., 2007, Baez et al., 2004, Baumeister et al., 2014, Bledsoe et al., 2013, Bossi et al., 2014, Broglie et al., 2013, Bussu et al., 2014, Cerezo et al., 2014, Charfi et al., 2008, Chaturvedi et al., 2011, Chen et al., 2012, Chernock et al., 2011, Chien et al., 2008, Cohen et al., 2011, D'Souza et al., 2007, Deng et al., 2014, Deng et al., 2012, Duray et al., 2012, Duray et al., 2013, Elango et al., 2011, Ernoux-Neufcoeur et al., 2011, Ernster et al., 2007, Evans et al., 2013, Fakhry et al., 2008, Fakhry et al., 2014, Fallai et al., 2009, Fei et al., 2009, Fischer et al., 2010a, Fischer et al., 2010b, Friedland et al., 2012, Gavid et al., 2013, Geiger et al., 2014, Gillison et al., 2012b, Grobe et al., 2013, Hafkamp et al., 2008, Hama et al., 2014, Hannisdal et al., 2010, Heath et al., 2012, Hoffmann et al., 2005, Hong et al., 2010a, Hong et al., 2010b, Huang et al., 2012a, Huang et al., 2012b, Isayeva et al., 2014, Joo et al., 2012a, Joo et al., 2012b, Joo et al., 2013, Jung et al., 2010, Junor et al., 2012, Kawakami et al., 2013, Klozar et al., 2013, Klozar et al., 2008, Klusmann et al., 2009a, Kong et al., 2009, Kozomara et al., 2005, Kruger et al., 2014, Kuo et al., 2008, Laco et al., 2012, Lassen et al., 2009, Lassen et al., 2011, Lau et al., 2011, Lee et al., 2012, Lee et al., 2013, Lewis et al., 2010, Li et al., 2003, Licitra et al., 2006, Lin et al., 2013, Lindquist et al., 2012, Lindquist et al., 2007, Ljokjel et al., 2014, Lopez et al., 2014, Lukesova et al., 2014, Marklund et al., 2012, Maxwell et al., 2010, Melkane et al., 2014, Mizumachi et al., 2013, Na et al., 2007, Nasman et al., 2013, Nichols et al., 2013a, Nichols et al., 2010, Nichols et al., 2013b, O'Sullivan et al., 2012, O'Sullivan et al., 2013, Oguejiofor et al., 2013, Park et al., 2013, Park et al., 2012b, Posner et al., 2011, Psychogios et al., 2014, Psychogios et al., 2013, Rades et al., 2011, Rahmati et al., 2014, Rampias et al., 2013, Rautava et al., 2012, Reimers et al., 2007, Reuschenbach et al., 2013, Rietbergen et al., 2013a, Rischin et al., 2010, Ritchie et al., 2003, Ritta et al., 2009, Rodrigo et al., 2014, Rosenquist et al., 2007, Salazar et al., 2014a, Salazar et al., 2014b, Schache et al., 2011, Sedaghat et al., 2009, Semrau et al., 2013, Sethi et al., 2012, Settle et al., 2009, Shi et al., 2009, Sivars et al., 2014, Smith et al., 2012, Smith et al., 2010, Smith et al., 2008b, Snietura et al., 2010, Song et al., 2012, Song et al., 2014, Stephen et al., 2012, Stephen et al., 2013, Straetmans et al., 2009, Sugiyama et al., 2007, Thibaudeau et al., 2013, Tribius et al., 2012, Tural et al., 2013, Ukpo et al., 2011, Ukpo et al., 2009, Ward et al., 2014, Ward et al., 2015, Weinberger et al., 2010, Weinberger et al., 2006, Weiss et al., 2011, Worden et al., 2008, Worsham et al., 2013, Young et al., 2011, Zhao et al., 2009]

10 Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Kolk für die Überlassung des interessanten Themas und seine Unterstützung.

Weiterer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. dent. Carolin Götz für die vielzähligen Anregungen und ihre Unterstützung bei der Erstellung und Einreichung der Publikation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus Dietrich Wolff, Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der TU München, dass ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Auch den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, insbesondere Frau Dr. Lynne Stecher, danke ich recht herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zuletzt danke ich von Herzen meinen Schwestern und Eltern für die ständige (Re-)Motivation, den Rückhalt und die immerwährende Ermutigung während der Erstellung dieser Arbeit und des gesamten Studiums.