

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

**Der Inzidenztrend des HPV-assoziierten
Oropharynxkarzinoms in den Jahren 2004 bis
2020
—
Eine Kölner Kohorte.**

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

vorgelegt von
Jannik Johannsen
aus Düren

promoviert am 19. September 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. P. Klußmann
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. Nat. B. Akgül

Erklärung

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

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

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Teile der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden im Rahmen der 93. Jahreshauptversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (25. Mai bis 26. Mai 2022) als digitales Poster mit mündlicher Erläuterung präsentiert. Dies geschah nach Rücksprache und im Einvernehmen mit dem Betreuer Herrn Prof. Dr. Klußmann.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch mich zusammengetragen. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus der elektronischen Patientenakte ORBIS und Dokumentationsbögen der interdisziplinären Tumorkonferenzen der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln.

Die histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes erfolgte durch das Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Uniklinik Köln im Rahmen der regelhaften Diagnostik, Therapie und Nachsorge der zugrundeliegenden Erkrankung.

Bei Patienten, wo eine HPV- und p16-Diagnostik nicht vollständig vorlag, wurde, wenn möglich, im Rahmen der Erstellung einer Daten- und Biobank (*Erstellung einer Datenbank sowie Untersuchung und Biobanking von Blut- und Gewebeproben von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen zur Etablierung prognostischer und prädiktiver Biomarker sowie von Zellkulturmodellen*) in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln eine Nachtestung durch das Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Uniklinik Köln durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit wurde auf die im Rahmen dieses Projektes erfolgte histopathologische Diagnostik zurückgegriffen. Dies geschah in Abstimmung und nach Rücksprache mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Die Arbeit erfolgte rein retrospektiv.

Die statistische Auswertung des Datensatzes ist eigenständig durch mich mit dem Programm SPSS (IBM SPSS for Macintosh 26.0, Armonk, NY, USA) und dem Programm GraphPAD Prism (Graphpad Software, Inc. Graphpad Prism 8.3.0, San Diego, USA) erfolgt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 28.02.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Ich danke zunächst Herrn Prof. Dr. Klußmann für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen, und für die entgegengebrachte Unterstützung und Betreuung.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. Nora Würdemann. Ohne ihre hervorragende Betreuung, ihre Unterstützung und Geduld wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke ihr für ein exzellentes Arbeitsklima, konstruktive Anregungen und für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Zudem danke ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mich jederzeit unterstützten, sowie meiner Ehefrau Mareike, die meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte.

Es kommt nicht darauf an, die Zukunft vorauszusagen, sondern darauf, auf die Zukunft vorbereitet zu sein.

Perikles (5. Jahrhundert v. Chr.)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
ZUSAMMENFASSUNG	10
ABSTRACT	11
1. EINLEITUNG	12
1.1 Humane Papillomviren	12
1.1.1. Allgemeines zum Humanen Papillomvirus	12
1.1.2. Klinische Relevanz des Humanen Papillomvirus	12
1.2 Allgemeines zum OPSCC	13
1.2.1. Anatomie	13
1.2.2. Symptome	14
1.2.3. Risikofaktoren	14
1.2.4. Diagnostik	15
1.2.5. Klassifikationen	15
1.2.6. Therapie	18
1.3 HPV-assoziierte OPSCC vs. HPV-negative OPSCC	18
1.3.1. Unterschiede und Gemeinsamkeiten	18
1.3.2. HPV-assoziierte OPSCC: Der Infektionsweg – ist das HPV-assoziierte OPSCC eine sexuell übertragbare Krankheit?	20
1.3.3. Nachweis einer HPV-Assoziation	21
1.3.4. Inzidenzen und Epidemiologie	22
1.3.5. Prognose	25
1.4 Relevanz des Themas und Impfung als Möglichkeit der Prävention	25
1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit	26
2. MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 Material	27
2.1.1. Patientenkollektiv	27
2.1.2. Erfasste Variablen	27
2.2 Methoden	28

2.2.1.	Identifizierung des Patientenkollektives	28
2.2.2.	Datenerhebung: HPV-Diagnostik	28
2.2.3.	Datenerhebung: Klinische Daten	29
2.2.4.	Patienteneinwilligung und Ethikvotum	29
2.2.5.	Statistische Auswertung	29
3.	ERGEBNISSE	31
3.1	Allgemeine Fallzahlen OPSCC	31
3.2	Inzidenztrend HPV-assoziiertes OPSCC	32
3.3	HPV-Subtypen	36
3.4	Lokalisation der OPSCC	36
3.5	Patientenalter	37
3.6	Geschlecht	39
3.7	Risikofaktoren Rauchen und Alkohol	40
3.8	Überleben	41
4.	DISKUSSION	42
4.1	Steigende Inzidenzen der HPV-assoziierten OPSCC und allgemeine Fallzahlen	42
4.2	HPV-Subtypen	43
4.3	Lokalisation der OPSCC im Oropharynx	43
4.4	Der Einfluss der klassischen Risikofaktoren Nikotin und Alkohol	44
4.5	Demographische Daten in der Analyse	44
4.6	Bedeutung für den klinischen Alltag und Relevanz der dichotomen Testung	45
4.7	Prognose und Überleben	45
4.8	Impfung, Prävention und Zukunftsaussichten	46
4.9	Limitationen und weiterer Forschungsbedarf	47
5.	LITERATURVERZEICHNIS	48

6.	ANHANG	53
6.1	Abbildungsverzeichnis	53
6.2	Tabellenverzeichnis	54
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	55

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> (dt. Desoxyribonukleinsäure)
EBV	Eppstein-Barr-Virus
ECS	<i>extracapsular spread</i> (dt. Extrakapsuläre Ausbreitung (einer Lymphknoten-Metastase))
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EHNS-ESMO-ESTRO	<i>European Head and Neck Society, European Society for Medical Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
FDG	Fluordesoxyglucose
HPV	Humane Papillomviren
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i> (dt. Boten-Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPSCC	<i>Oropharyngeal squamous cell carcinoma</i> (dt. Plattenepithelkarzinom des Oropharynx)
p16	Tumorsuppressorprotein p16INK4a
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> (dt. Polymerase-Kettenreaktion)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Rb	Retinoblastom-Protein
RCT	Radiochemotherapie
STIKO	Ständige Impfkommission
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i> (dt. Internationale Vereinigung gegen Krebs)
USA	<i>United States of America</i> (dt. Vereinigte Staaten von Amerika)

Zusammenfassung

Einleitung: Das HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom (OPSCC) wird seit dem Jahr 2016 basierend auf der p16-Expression des Tumors als eigenständige Tumorentität klassifiziert (UICC TNM-Klassifikation; 8. Edition). Mehrere Arbeitsgruppen konnten zudem nachweisen, dass eine ergänzende PCR-Untersuchung auf HPV-DNA zur besseren Stratifizierung sinnvoll ist. Bei weltweit steigenden Inzidenzen hat das HPV-assoziierte OPSCC in den USA das Zervixkarzinom als häufigste HPV-assoziierte Tumorentität abgelöst. Auch für Deutschland sind steigende Inzidenzen beschrieben. Neben starken regionalen Unterschieden bleibt der prozentuale Anteil einer HPV-Assoziation der OPSCC jedoch oftmals ungeklärt.

Material und Methoden: In der HNO-Uniklinik Köln wurden in den Jahren 2004 bis 2020 539 Patienten mit einem OPSCC behandelt. Die Diagnostik bezüglich einer HPV-Assoziation erfolgte sowohl durch Bestimmung des p16-Status mittels Immunhistochemie als auch durch HPV-DNA-Bestimmung mittels PCR. Nur dichotom positive OPSCC wurden in dieser Arbeit als HPV-assoziiert gewertet. Ergänzend erfolgte eine Auswertung demographischer Daten, des Nikotin- und Alkoholkonsums, des HPV-Subtypes und des 5-Jahres-Gesamtüberlebens der Patienten unter Berücksichtigung des HPV-Status.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der HPV-assoziierten OPSCC mit einem Anteil von 73% dichotom positiven Fällen im Jahr 2020. Der Anteil p16-positiver OPSCC lag in fast jedem Jahr über dem der dichotom positiv getesteten Fälle. Im Falle einer HPV-Assoziation war in 87,8% HPV16 nachweisbar. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Risikoprofils (signifikant geringerer Nikotin- und Alkoholkonsum bei Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC) und hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens (71,2% bei Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC vs. 36,3% bei Patienten mit einem HPV-negativen OPSCC). Kein Unterschied ergab sich in Abhängigkeit des HPV-Status bezüglich der Geschlechterverteilung oder des Patientenalters bei Erstdiagnose (61,2 Jahre bei HPV-assoziierten Fällen; 60,8 Jahre bei HPV-negativen Fällen). Während sich keine signifikante Änderung des medianen Patientenalters bei HPV-assoziierten OPSCC ergab, konnte bei den HPV-negativen Fällen ein Anstieg des Patientenalters bei Erstdiagnose beobachtet werden.

Diskussion: Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen den in der Literatur berichteten Inzidenztrend HPV-assoziiierter OPSCC über einen Zeitraum von 17 Jahren. Die Werte an der HNO-Uniklinik Köln sind vergleichbar mit den Inzidenzraten in den USA oder Nordeuropa. Würde nur auf p16-gestest, so läge die Inzidenzrate sogar noch höher. Während für die USA berichtet ist, dass Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC eher jünger seien, war dies in der vorliegenden Auswertung nicht der Fall.

Abstract

Introduction: HPV-associated oropharyngeal carcinoma (OPSCC) has been classified as a distinct tumor entity since 2016 based on the p16 expression of the tumor (UICC TNM classification; 8th edition). Several research groups were also able to demonstrate that additional PCR testing for HPV DNA is useful for better stratification. With rising incidences worldwide, HPV-associated OPSCC has replaced cervical carcinoma as the most common HPV-associated tumor entity in the USA. Rising incidences have also been described for Germany. In addition to strong regional differences, the percentage of HPV-associated OPSCC often remains unclear.

Material and methods: Between 2004 and 2020, 539 patients with OPSCC were treated at the ENT University Hospital in Cologne. Diagnosis regarding an HPV association was carried out both by determining the p16 status by means of immunohistochemistry and by HPV DNA diagnostics through PCR. Only dichotomously positive OPSCC were considered HPV-associated in this study. In addition, demographic data, nicotine and alcohol consumption, HPV subtype and 5-year overall survival of the patients were evaluated, taking HPV status into account.

Results: There was a significant increase in HPV-associated OPSCC with a proportion of 73% dichotomously positive cases in 2020. The proportion of p16-positive OPSCC was higher than that of dichotomously positive cases in almost every year. In the case of HPV association, HPV16 was detectable in 87.8%. Furthermore, there was a significant difference regarding the risk profile (significantly lower nicotine and alcohol consumption in patients with HPV-associated OPSCC) and regarding 5-year overall survival (71.2% in patients with HPV-associated OPSCC vs. 36.3% in patients with HPV-negative OPSCC). There was no difference depending on HPV status with respect to gender distribution or patient age at first diagnosis (61.2 years for HPV-associated cases; 60.8 years for HPV-negative cases). While there was no significant change in median patient age at first diagnosis in HPV-associated OPSCC, an increase was observed in HPV-negative cases.

Discussion: The present results confirm the incidence trend of HPV-associated OPSCC reported in the literature over a period of 17 years. The values at the ENT University Hospital Cologne are comparable to the incidence rates in the USA or Northern Europe. If only p16 was tested, the incidence rate would be even higher. While it is reported for the USA that patients with HPV-associated OPSCC tend to be younger, this was not the case in the present evaluation.

1. Einleitung

1.1 Humane Papillomviren

1.1.1. Allgemeines zum Humanen Papillomvirus

Humane Papillomviren (HPV) gehören zur Familie der *Papillomaviridae* und bilden als unbehüllte doppelsträngige Viren mit DNA-Genom eine Gruppe von über 200 Genotypen. Während *Papillomaviridae* alle Wirbel-/Säugetiere befallen können, bildet der Mensch das einzige Reservoir für Humane Papillomviren. Eine Infektion mit HPV kann über Haut- oder Schleimhautkontakt erfolgen, wobei dann zumeist kleine Verletzungen eine Eintrittspforte für das Virus darstellen. Kommt es zur Integration des Virusgenoms in das Genom der Epithelzellen der Basalzellschicht, so kann dies zu einer gesteigerten Expression der viralen Onkoproteine E6 und E7 führen¹. Dies führt bei persistierender Infektion zur Inaktivierung von Tumorsuppressor-Proteinen und zur Manipulation intrazellulärer Signalwege. Das dadurch bedingte unkontrollierte tumorartige Wachstum von Epithelzell-Verbänden kann folglich von Ausbildung von Läsionen bis zur malignen Entartung von Epithelzellen führen². Basierend auf ihrem karzinogenen Potential lassen sich die über 200 Genotypen des Humanen Papillomvirus in Hochrisiko- und Niedrigrisikotypen unterscheiden³. Niedrigrisikotypen (häufig Typ 6 und 11) rufen vor allem Warzen und Kondylome hervor. Unter den Hochrisikotypen finden sich mindestens 12 Typen mit onkogener Potenz, wobei die Typen 16 und 18 die größte klinische Relevanz besitzen⁴.

1.1.2. Klinische Relevanz des Humanen Papillomvirus

Für das Jahr 2012 wurde ermittelt, dass 15,4% aller Malignome durch Infektionen hervorgerufen wurden. Eine Infektion mit HPV zeigte sich verantwortlich für ca. 640.000 Krebserkrankungen, folglich 4,5% aller neu aufgetretenen Malignome. In Bezug auf karzinogene Infektionen belegte HPV damit den zweiten Platz hinter einer Infektion mit *Helicobacter pylori* (770.000 Fälle) und noch vor einer Infektion mit Hepatitis B (420.000 Fälle), Hepatitis C (170.000 Fälle) und EBV (120.000 Fälle)⁵. Bei der Karzinogenese des Zervixkarzinoms der Frau ist die Rolle von HPV als Risikofaktor hinreichend erforscht und bekannt. Weitere Lokalisationen von HPV-getriebenen Plattenepithelkarzinomen im Anogenitalbereich stellen Vulva, Vagina, Anus und Penis dar.

In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde rufen die Niedrigrisikotypen 6 und 11 die rekurrende respiratorische Papillomatose hervor⁶. HPV spielt aber auch in der Karzinogenese von bösartigen Kopf-Hals-Tumoren eine Rolle, wobei besonders der Oropharynx als Lokalisation betroffen ist. Hier scheint eine lokale, orale Infektion zugrunde zu liegen. Die Tumore treten dann als Plattenepithelkarzinom des Oropharynx (engl. *Oropharyngeal Squamous Cell*

Carcinoma, kurz OPSCC) in Erscheinung. In ca. 90% der Fälle ist bei HPV-assoziiertem OPSCC HPV16 der Auslöser ⁷. Eine mögliche HPV-Assoziation konnte zwar auch bei Tumoren der Mundhöhle und des Larynx gezeigt werden, trat dort allerdings mit einer Rate von unter fünf Prozent vergleichsweise seltener auf ⁸. Allgemein ist eine orale Besiedlung mit onkogener HPV beim Gesunden selten. Im Jahr 2010 konnte im Rahmen eines Review herausgearbeitet werden, dass bei 1,3% von 4581 untersuchten gesunden Personen eine orale Infektion mit HPV16 zu finden war ⁹. Die Lebenszeitprävalenz einer HPV-Infektion unabhängig von Subtyp (Hochrisiko- vs. Niedrigrisikotypen) und von Lokalisation (oral, genital, anal) wird mit 65 - 100% berichtet ¹⁰. Klinisch tritt eine HPV-Infektion eher selten in Erscheinung. In der Regel heilt eine Infektion mit HPV folgenlos aus, wobei die durchschnittliche Dauer einer oralen HPV-Infektion ca. 7 Monate beträgt ¹¹. Eine persistierende orale HPV-Infektion zeigt sich vor allem bei Patienten mit einer Immundefizienz, bei Rauchern und im Alter (hier > 45 Jahre) ¹². Diese Personengruppen stellen folglich, neben Sexualpartnern von HPV-Positiven, Risikogruppen für eine HPV-assoziierte Karzinogenese dar. Im Rahmen einer onkogenen Transformation kann es zu der Integration viraler DNA in das Wirtsgenom kommen. Dies geschieht nach Linearisierung der zirkulären viralen DNA, wobei dies meist im Bereich des E2-Proteins geschieht. Hierdurch kommt es zu einer verminderten Transkriptionskontrolle der viralen Onkoproteine E6 und E7 ¹. Allgemein liegt zwischen persistierender Infektion mit Hochrisiko-HPV und Ausbildung eines invasiven Karzinoms ein Zeitraum von mindestens 20 Jahren. Antikörper gegen HPV werden nur in ungefähr der Hälfte der Infektionen entwickelt. Vorstufen HPV-assoziiierter OPSCC sind, anders als beim HPV-assoziierten Zervixkarzinom der Frau oder beim HPV-negativen OPSCC, nicht bekannt ¹. In den USA hat das HPV-assoziierte OPSCC mittlerweile das Zervixkarzinom hinsichtlich der Fallzahlen überholt und stellt damit das häufigste durch HPV hervorgerufene Malignom dar ¹³.

1.2 Allgemeines zum OPSCC

1.2.1. Anatomie

Der Oropharynx setzt sich aus mehreren Teilbereichen zusammen: Zungengrund, Tonsille, weicher Gaumen und sonstiger Oropharynx ¹⁴. Jedoch fällt eine klinisch-anatomische Definition des „Oropharynx“ und seiner Teilbereiche in wissenschaftlichen Arbeiten und der Literatur oft nicht einheitlich aus. In der klinischen Praxis kommt hinzu, dass sich die Tumorränder nicht an anatomisch Grenzen orientieren und ein mögliches grenzüberschreitendes Wachstum des Tumors eine Abgrenzung zu anderen Sublokalisationen des Kopf-Hals-Bereichs erschwert. So können fortgeschrittene Karzinome, unter Einschluss von Naso- und/oder Hypopharynx, als große Tumore multipler pharyngealer

Abschnitte klassifiziert werden. Auch kann eine Abgrenzung zum Mundhöhlenkarzinom (insbesondere Zungenrand /-körper und Mundboden) schwierig sein.

Am häufigsten finden sich HPV-assoziierte OPSCC in den Teilbereichen Tonsille und Zungengrund ¹. Beide Regionen (Tonsillae palatinae und Tonsillae linguales) gehören mit ihrem lymphoepithelialen Gewebe dem Waldeyer-Rachenring an und sind bei oraler Infektion mit HPV als Teil des Immunsystems besonders exponiert.

1.2.2. Symptome

Zu den möglichen initialen Symptomen eines OPSCC gehören ein Fremdkörper- oder Globusgefühl, Dysphagie und Odynophagie und Halsschmerzen. Nach erfolgter lymphogener Metastasierung tritt meist eine zervikale Schwellung auf. Gerade bei HPV-assoziierten OPSCC kann diese oftmals das erste Symptom darstellen: Der Primarius eines HPV-assoziierten OPSCC imponiert, verglichen mit einem HPV-negativem OPSCC, oftmals vergleichsweise klein, während schon früh zervikale Metastasen auftreten ¹. Eine Fernmetastasierung äußert sich abhängig von der Lokalisation der Metastase.

1.2.3. Risikofaktoren

Neben den klassischen Risikofaktoren *Alkoholkonsum* und *Rauchen* erlangt die Infektion mit Hochrisiko-Subtypen der HPV als Risikofaktor für ein OPSCC einen immer höheren Stellenwert. Lange wurden HPV und Nikotinabusus als unabhängige Risikofaktoren betrachtet, jedoch konnte eine Studie in den USA nachweisen, dass auch HPV-assoziierte OPSCC vermehrt bei Rauchern auftreten und Nikotinkonsum als Kofaktor die Suszeptibilität für eine orale HPV-Infektion erhöht ¹⁵. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Nikotinabusus die Prognose bei bestehendem OPSCC unabhängig von einer möglichen HPV-Assoziation verschlechtert ¹⁶. Insgesamt scheinen die Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC in Deutschland ein mit Nikotin- und Alkohol-Konsum assoziiertes Mischprofil aufzuweisen ¹⁷. Anzumerken ist, dass der Nikotinkonsum pro Kopf in Staaten mit berichtetem hohem Anteil von HPV-assoziierten OPSCC im Vergleich zu Deutschland niedriger zu sein scheint. Das Robert-Koch-Institut berichtete 2017, dass 18,8% der Frauen und 24,8% der Männer in Deutschland täglich oder gelegentlich rauchen ¹⁸. In der Literatur sind für die USA höhere Inzidenzen von HPV-assoziierten OPSCC berichtet. Interessanterweise hat sich in der US-amerikanischen Bevölkerung der Nikotinkonsum im Zeitraum zwischen 1965 (42%) und 2006 (20,8%) mehr als halbiert, sodass nun, zeitlich versetzt bei gesicherter Latenzzeit der Tumorentstehung, ein Effekt für Neuerkrankungen messbar zu sein scheint ¹⁹.

Auch wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Marihuana-Konsum und dem Auftreten von HPV-assoziierten OPSCC beschrieben ¹.

1.2.4. Diagnostik

Zur histopathologischen Diagnosesicherung erfolgt regelhaft eine Panendoskopie in Intubationsnarkose. Neben Sicherung der Diagnose ermöglicht die Panendoskopie eine Einschätzung der Tumorausdehnung. Dies ist zur Evaluation einer möglichen Operabilität unabdingbar. Da der Noxenabusus der führende Risikofaktor für Kopf-Hals-Karzinome aller Lokalisationen darstellt, soll im Rahmen einer Panendoskopie auch ein synchron vorliegendes Zweitkarzinom ausgeschlossen werden.

Ein Staging wird mittels Schnittbildgebung (CT/MRT) durchgeführt und ergänzt durch eine ¹⁸F-FDG-Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Mittels radioaktivem Fluor F¹⁸ kann im PET die Stoffwechsellage des Tumorgewebes dargestellt und mögliche Lymphknoten- oder Fernmetastasen anhand eines erhöhten FDG-Uptakes detektiert werden. Zur Evaluation möglicher regionärer Lymphknotenmetastasen stellt die Sonographie der Halsweichteile den Goldstandard dar.

Bezüglich der diagnostischen Mittel zur Evaluation einer möglichen HPV-Assoziation eines OPSCC siehe Kapitel 2.2.3.

Eine serologische Untersuchung zur Evaluation des Antikörperstatus ist möglich. Bei hoher HPV-Durchseuchung in der Bevölkerung und hohen falsch-negativen Raten ist ein allgemeines Screening zur Früherkennung eines OPSCC wenig zielführend, könnte jedoch in Zukunft gezielt bei Risikogruppen eingesetzt werden ²⁰. Eine vielversprechende Methode zum frühzeitigen Erkennen eines Therapieversagens ist aktuell die sogenannte Flüssigbiopsie („Liquid biopsy“). Hier sollen mittels Blutentnahme virale DNA und Tumorzellen frühzeitig detektiert werden ²¹.

1.2.5. Klassifikationen

Zur genaueren Klassifikation eines OPSCC und zur Prognoseabschätzung dient, wie bei zahlreichen anderen bösartigen Tumoren, die TNM-Klassifikation.

Das T-Stadium klassifiziert die Ausbreitung des Primärtumors, das N-Stadium klassifiziert das mögliche Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen, das M-Stadium behandelt das mögliche Vorliegen von Fernmetastasen. Bei klinischer Klassifikation gilt das c-Stadium, nach histopathologischer Sicherung (und somit nach erfolgter Operation) gilt das p-Stadium (pathologische Klassifikation).

Die 8. Edition der TNM-Klassifikation von OPSCC erschien im Jahr 2016 und unterscheidet, seit Inkrafttreten am 01.01.2017, erstmals zwischen HPV-negativen OPSCC und HPV-assoziierten OPSCC. Als Surrogatparameter einer HPV-Assoziation wird hier das Tumorsuppressorprotein p16 genutzt, sodass formal zwischen p16-positiven OPSCC und p16-negativen OPSCC unterschieden wird (siehe auch Kapitel 2.3.1). Bei p16-negativen OPSCC ist, bezogen auf das N-Stadium, ein mögliches extrakapsuläres/extranodales Wachstum

(ECS) einer Lymphknotenmetastase von prognostischer Relevanz. Die neue Klassifizierung ermöglicht eine bessere Trennschärfe hinsichtlich der individuellen Prognose der Patienten. Würdemann et al. konnten jedoch nachweisen, dass zwischen den Stadien II und III der HPV-assoziierten OPSCC noch nicht ausreichend differenziert werden kann ²².

Tabelle 1: TNM-Klassifikation OPSCC, 8. Auflage (2016)

OPSCC – TNM 8. Edition (2016)			
p16-negativ		p16-positiv	
T		T	
c/p T1	≤ 2cm	c/p T1	≤ 2cm
c/p T2	> 2cm, ≤ 4cm	c/p T2	> 2cm, ≤ 4cm
c/p T3	> 4 cm o. Ausbreitung auf linguale Epiglottis	c/p T3	> 4 cm o. Ausbreitung auf linguale Epiglottis
c/p T4a	Infiltration Larynx, äußere Zungenmusk., Hartgaumen, Mandibula, Lamina med. Processus pterygoideus	c/p T4	Infiltration Larynx, äußere Zungenmusk., Lamina med./lat. Processus pterygoideus, Hartgaumen, Mandibula, M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, A. carotis interna, lat. Nasopharynx
c/p T4b	Infiltration M. pterygoideus lateralis, Schädelbasis, A. carotis interna		
cN		cN	
c N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	c N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
c N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm	c N1	ipsilateral solitär oder multipel ≤6cm
c N2a	Ipsilateral solitär > 3–6 cm	c N2	kontralateral oder bilateral ≤6cm
c N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm		
c N2c	Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm		
c N3a	Metastasen > 6 cm	c N3	Metastasen > 6 cm
c N3b	ECS		
pN		pN	
p N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen	p N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
p N1	Ipsilateral solitär ≤ 3 cm	p N1	≤ 4 betroffene Lymphknoten

p N2a	Ipsilateral solitär ≤ 3 mit ECS oder ≤ 6 cm ohne ECS	p N2	≥ 5 betroffene Lymphknoten
p N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm, ohne ECS		
p N2c	Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm ohne ECS		
p N3a	Metastasen > 6 cm, kein ECS		
p N3b	Metastasen >3cm mit ECS oder kontra-/bilateral mit ECS		
M		M	
c M0	Keine Fernmetastasen	c M0	Keine Fernmetastasen
c/p M1	Fernmetastasen	c/p M1	Fernmetastasen

Die Änderungen der TNM-Klassifikation basieren auf der Stadieneinteilung der *Union internationale contre le cancer* (UICC):

Tabelle 2: UICC-Klassifikation OPSCC

p16 negativ				p16 positiv			
Stadium				Stadium	Klinisch		
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1, T2	N0, N1	M0
II	T2	N0	M0	II	T1, T2	N2	M0
III	T3	N0	M0		T3	N0, N1, N2	M0
	T1, T2, T3	N1	M0	III	T1, T2, T3, T4	N3	M0
IVA	T4a	N0, N1	M0		T4	Jedes N	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IV	Jedes T	Jedes N	M1
IVB	Jedes T	N3	M0				
	T4b	Jedes N	M0				
IVC	Jedes T	Jedes N	M1	Stadium	Pathologisch		
				0	Tis	N0	M0
				I	T1, T2	N0, N1	M0
				II	T1, T2	N2	M0
					T3	N0, N1	M0
				III	T3, T4	N2	M0
				IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.2.6. Therapie

Therapieoptionen beim OPSCC sind die Resektion des Tumors, gegebenenfalls mit adjuvanter Radio(chemo)therapie (RCT), sowie alternativ die definitive RCT. Im Falle einer definitiven RCT erfolgt per definitionem kein operatives Prozedere. Beide Therapiemodalitäten werden in der Literatur als gleichwertig hinsichtlich des Outcomes angesehen, es finden sich jedoch international große Unterschiede in der praktischen Handhabung. In Deutschland ist die primäre operative Therapie bevorzugt, während in anderen Ländern vorrangig eine definitive RCT erfolgt. Die operative Vorgehensweise ist stark abhängig von der Größe des Primarius: Bei kleineren T-Stadien kann die transorale Laserchirurgie erfolgen. Bei fortgeschrittenen T-Stadien ist oftmals die kombiniert transzervikal-transorale Tumorsektion indiziert. Hier kann gegebenenfalls die Defektdeckung des Pharynx mittels Lappenplastik notwendig sein. Häufig kommt hier zum Beispiel ein mikro-vaskularisierter Radialislappen vom Unterarm des Patienten zum Einsatz. Der Einsatz von roboterassistierter Chirurgie ist möglich, dies gehört zu den moderneren Verfahren. Zur operativen Therapie möglicher Lymphknotenmetastasen erfolgt die Neck Dissection. Das chirurgische Ausmaß der Neck Dissection erfolgt abhängig vom cN-Stadium, es wird unterschieden zwischen einer radikalen Neck Dissection, einer modifiziert radikalen Neck Dissection und einer selektiven Neck Dissection. Bei cN0-Situation erfolgt zumeist bis Vorliegen eines T2-Stadiums die einseitige selektive Neck Dissection. Bei T-Stadium > 2 oder mittellinienüberschreitendem Primarius wird die beidseitige Neck Dissection empfohlen ¹⁷.

Eine adjuvante RCT ist notwendig bei non-in-sano Resektion, bei knappen Resektionsrändern oder bei extrakapsulärem Wachstum einer Lymphknotenmetastase.

Im palliativen Setting können im Rahmen einer Antikörpertherapie Cetuximab, ein monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR), oder Pembrolizumab, ein monoklonaler Antikörper und Immun-Checkpoint-Inhibitor gegen das Promgrammed-Cell-Death-Protein 1, zum Einsatz kommen.

Grundsätzlich sollten OPSCC-Fälle nach Diagnose und vor Therapiebeginn regelhaft in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. Neben dem vorrangigen Ziel der onkologischen Tumortherapie sollten Faktoren wie die Sicherung des Atemweges und die suffiziente Erhaltung der Stimm- und Schluckfunktion beim Therapieentscheid berücksichtigt werden.

1.3 HPV-assozierte OPSCC vs. HPV-negative OPSCC

1.3.1. Unterschiede und Gemeinsamkeiten

HPV-negative OPSCC und HPV-assozierte OPSCC unterscheiden sich schon in der Entstehung des Tumors. Beim HPV-negativen OPSCC führen multiple genetische

Veränderung zu einer Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen beziehungsweise zu einer Aktivierung von Proto-Onkogenen ¹⁹. Unter anderem kann es hier zu einer Inaktivierung des p16-Gens kommen. Bei HPV-assoziiertem OPSCC hingegen führt nach Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom die Expression der viralen Proteine E6 und E7 zu einer Inaktivierung der zellulären Tumorsuppressor-Proteine p53 und Rb ¹⁹. Hier kommt es dann zu einer Überexpression von p16.

Der HPV-Status besitzt eine prognostische und therapeutische Relevanz: So weisen Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC eine um ca. 30% bessere Prognose im Fünfjahresgesamtüberleben im Vergleich zu HPV-negativen OPSCC auf ⁷. Neben einer größeren Strahlensensibilität und besserer Immunantwort des Körpers trägt vermutlich ein günstigerer Allgemeinzustand der Patienten zu dieser besseren Prognose bei ^{23 24}. Aktuell wird deshalb eine mögliche Therapie-Deeskalation bei HPV-assoziierten OPSCC diskutiert ¹. Einige Studien berichten, dass Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC ein jüngerer Alter und einen höheren sozioökonomischen Status als HPV-negative OPSCC-Patienten aufweisen ²⁵. Dies betreffend scheinen jedoch regionale Unterschiede aufzutreten, in Deutschland konnte eine Gießener Kohorte den Altersunterschied nicht reproduzieren ¹. Während HPV-negative OPSCC prä-maligne Veränderungen (Leukoplakien) aufweisen können, sind solche Vorstufen eines Karzinoms für HPV-assoziierte OPSCC nicht beschrieben.

Die Relevanz des HPV-Status spiegelt sich auch in der aktuellen UICC TNM-Klassifikation (8. Edition) wider, welche, basierend auf der Expression des Tumorsuppressorproteins p16, erstmalig zwischen HPV-assoziierten und HPV-negativen OPSCC unterscheidet. Hier erfolgte im Vergleich zu 7. Edition ein „Down-Staging“ von HPV-assoziierten OPSCC. Dies ist aktuell eher von prognostischer Relevanz. Eine Therapie-Deeskalation in Bezug auf eine Reduzierung der Strahlendosis oder eine mögliche Unterlassung einer begleitenden Chemotherapie wird diskutiert, muss jedoch in prospektiven Studien untersucht werden. Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt jedoch schon deintensivierte Therapieverfahren bei HPV-assoziierten OPSCC. In der EHNS-ESMO-ESTRO-Leitlinie (European Head and Neck Society, European Society for Medical Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology) ist dies jedoch noch nicht implementiert ²⁶.

Während HPV-assoziierte OPSCC besser auf eine Strahlentherapie ansprechen als HPV-negative OPSCC ²³, konnte beim HPV-assoziierten OPSCC zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption als überlegen identifiziert werden, sodass der HPV-Status aktuell nicht als Marker für ein Therapieregime taugt.

1.3.2. HPV-assoziierte OPSCC: Der Infektionsweg – ist das HPV-assoziierte OPSCC eine sexuell übertragbare Krankheit?

HPV wird vorrangig von Mensch zu Mensch über direkten Schleimhautkontakt übertragen. Als häufigster Infektionsweg beim HPV-assoziierten OPSCC wird in zahlreichen Publikationen der sexuelle Übertragungsweg angegeben. Eine hohe Anzahl von Sexualpartnern und häufiger oraler Geschlechtsverkehr wurden als Risikofaktoren für ein HPV-assoziiertes OPSCC beschrieben²⁷. Eine weitere Studie konnte einen Zusammenhang zwischen oraler HPV-Infektion und der Anzahl an Oralverkehr-Partnern und Zungenküssen aufzeigen²⁸. Eine Metaanalyse von 20 Fall-Kontroll-Studien bezüglich des Sexualverhaltens bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen (hier größtenteils OPSCC) ergab ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Kopf-Hals-Karzinoms in Abhängigkeit der Anzahl der Sexualpartner (Odds Ratio 1,29; 95%-Konfidenzintervall 1,02-1,63) und Anzahl der Oralsexpartner (Odds Ratio 1,69; 95%-Konfidenzintervall 1,00-2,84)²⁹. In Mosambik, einem Land mit hoher Prävalenz HPV-assoziiertes Zervixkarzinome, zeigte eine Studie, dass der prozentuale Anteil HPV-assoziiertes OPSCC ausgesprochen niedrig lag. Als mögliche Erklärung wurde durch die Autoren unter anderem angegeben, dass in Mosambik genital-oraler Geschlechtsverkehr aufgrund kultureller Begebenheiten deutlich seltener als in der westlichen Welt zur Anwendung käme³⁰. Gupta et al. konnten 2018 zeigen, dass das Nutzen einer Schutzbarriere (Kondome, Oral-/Zungenkondome, Mundschutz) bei orogenitalem Geschlechtsverkehr das Risiko einer Infektion mit HPV16 oder HPV18 (hier nachgewiesen durch Mundspüllösung) signifikant verringern konnte³¹.

Erhebungen zum Sexualverhalten im 20. und 21. Jahrhundert haben ergeben, dass es in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts zu einer „sexuellen Revolution“ gekommen ist. Neben veränderten Sexualpraktiken kam es auch nachweisbar zu einer Zunahme der Anzahl der Sexualkontakte³². Aufgrund einer Latenzzeit von geschätzt mindestens 20 Jahren bis zur Karzinomentstehung wäre dies gut vereinbar mit der Inzidenzzunahme der OPSCC seit Anfang der 2000er Jahre.

Insgesamt bleibt jedoch fraglich, ob ein verändertes Sexualverhalten auf gesellschaftlicher Ebene die steigenden Inzidenzraten von HPV-assoziierten OPSCC ausreichend erklären kann. Verschiedene Erhebungen haben gezeigt, dass eine genital-orale Übertragung von HPV bei nachgewiesener HPV-Infektion der Zervix ebenso wie eine Autoinokulation selten auftritt, hier konnte jeweils keine erhöhte orale HPV-Nachweisrate beobachtet werden³². D'Souza et al. konnten nachweisen, dass die oropharyngeale HPV-Nachweisrate bei Partnern von Patienten mit gesichertem HPV-assoziiertem OPSCC nicht über der Quote der Durchschnittsbevölkerung liegt³³. Somit scheint auch das Risiko einer oral-oralen HPV-Übertragung insgesamt moderat auszufallen. Das Risiko einer genital-oralen Übertragung von HPV sollte nicht pauschal überschätzt werden. Innerhofer et al. berichteten, dass die Odds

Ratio hinsichtlich der Entstehung eines OPSCC für Nichtraucher mit Oralsex und mehr als fünf Sexualpartnern im Vergleich zu Nichtrauchern mit maximal fünf Sexualpartnern oder Nichtrauchern ohne Oralsex ca. 1,5 beträgt. Auf einem Populationslevel zeigt sich dies als eher kleiner Effekt ³².

Die Annahme, dass eine sexuelle Revolution in den 1960er und 1970er Jahren des 20. Jahrhunderts bei einer Latenzzeit von ca. 20 Jahren für die steigenden Inzidenzen von HPV-assoziierten OPSCC zu Beginn des 20. Jahrhunderts verantwortlich ist, führt eine interessante Implikation mit sich: Bei aktuell berichteten rückläufigen Frequenzen an Sexualkontakten könnte dies in der Zukunft zu einer rückläufigen Inzidenz von HPV-assoziierten OPSCC im weiteren Verlauf führen ³².

1.3.3. Nachweis einer HPV-Assoziation

Ein Nachweis viraler DNA in Gewebeproben des Tumors ist bei HPV-getriebenem OPSCC möglich und ermöglicht die genaue Typisierung des HPV-Genotyps mit Nachweis einer Hochrisikotyps. Der labortechnische Nachweis der HPV-DNA erfolgt durch PCR-Testung. An einem OPSCC kann jedoch möglicherweise auch HPV-DNA nachgewiesen werden, ohne dass eine onkogene Assoziation besteht (z.B. bei Kontamination, paralleler HPV-Infektion oder biologisch inaktiver HPV-DNA). Das Tumorsuppressorprotein p16INK4a (p16) wird als Surrogatparameter einer HPV-Assoziation gewertet, da es bei HPV-getriebenem Karzinom bedingt durch die Aktivität von viralen Onkoproteinen im Sinne einer epigenetischen Veränderung überexprimiert wird ⁷. Der Nachweis einer p16-Überexpression erfolgt mittels immunhistochemischer Färbung. Die aktuelle UICC TNM-Klassifikation (8. Edition) nutzt allein p16 zur Unterscheidung von HPV-assoziierten und HPV-negativen OPSCC. Dies ist jedoch kritisch zu hinterfragen, da p16 als Seneszenzmarker von Zellen in Einzelfällen auch ohne onkogene HPV-Assoziation in Karzinomen exprimiert werden kann, zum Beispiel bei Mutation von CDKN2A oder RB1 ^{34 35}. Folglich sollte zum Nachweis einer HPV-Assoziation bei OPSCC eine immunhistochemische Untersuchung auf p16 sowie eine simultane HPV-Testung durch DNA-Typisierung (PCR) und in-situ-Hybridisierung im Gewebeschnitt erfolgen ¹. Eine reine Testung auf p16 erscheint nicht suffizient ³⁶. Den Goldstandard zum Nachweis einer HPV-bedingten Karzinogenese stellt der Nachweis viraler mRNA der Onkogene E6 und E7 dar ¹. Diese besitzt zwar eine sehr hohe Spezifität, jedoch aufgrund einer hohen Instabilität der mRNA eine niedrige Sensitivität. Aufgrund dessen und aufgrund der hohen Kosten und des hohen Aufwandes eines mRNA-Nachweises wird in der Praxis der HPV-DNA-Nachweis dem Nachweis viraler Onkogene vorgezogen ¹.

Untersuchungen von Speichelproben (PCR-Testung auf HPV-DNA) und ein HPV-spezifischer Antikörpernachweis in Blutproben sind ebenso möglich. Beide Verfahren verfügen jedoch nicht

über eine ausreichende Spezifität und Sensitivität und sind eher als Früherkennungs- oder Screening-Maßnahmen geeignet.

1.3.4. Inzidenzen und Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom des Oropharynx ist der einzige Kopf-Hals-Tumor mit steigenden Inzidenzraten in entwickelten Ländern ¹. In Industriestaaten verlaufen Inzidenzen von Kopf-Hals-Tumoren parallel zum Tabakkonsum. In diesen Staaten werden, analog zum rückläufigen Tabakkonsum der letzten 20 Jahren, weltweit rückläufige Inzidenzen von Kopf-Hals-Tumoren beschrieben ³⁷. Konträr hierzu werden jedoch in der Literatur steigende Inzidenz von OPSCC in Ländern mit rückläufigem Tabakkonsum beschrieben, wobei hierfür als Auslöser HPV verantwortlich zu sein scheint ³⁸. Eine Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts ergab, dass die Inzidenz von OPSCC in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2017 deutlich angestiegen ist, von 3499 Fällen in 1999 auf 4561 Fälle in 2008 und 4705 Fälle in 2017 ³⁹, siehe Abbildung 1.

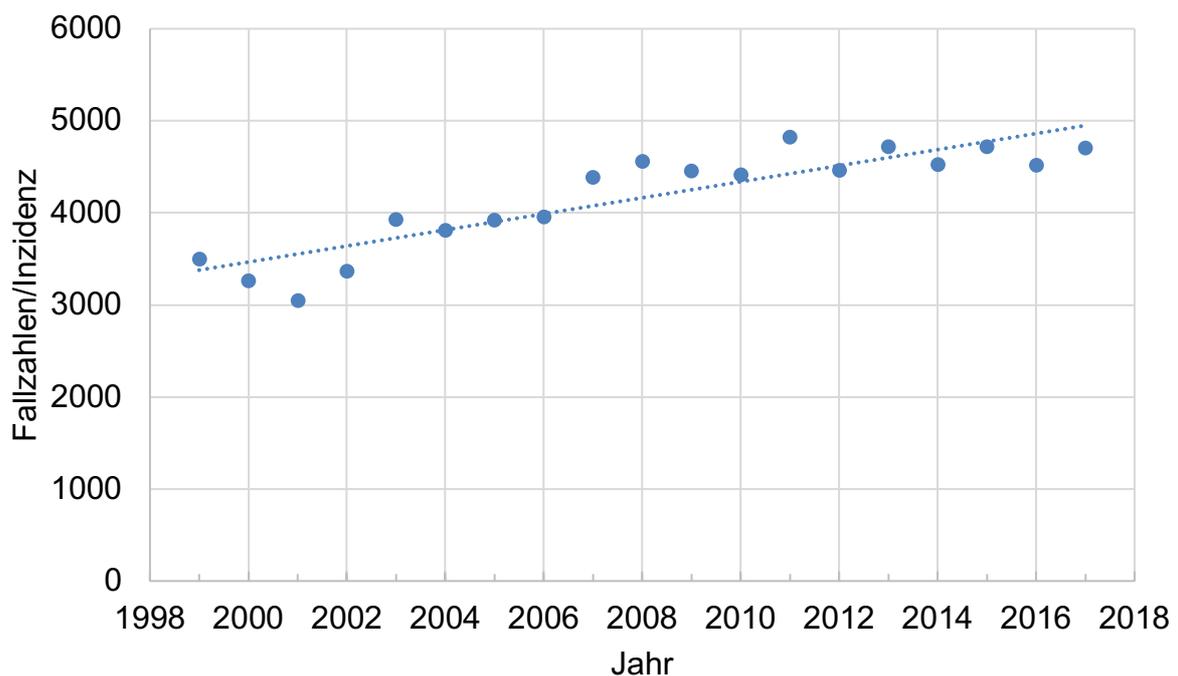


Abbildung 1: Inzidenzraten OPSCC 1997 - 2017 in Deutschland (Zungengrund-, Tonsillen- und Oropharynxkarzinom, basierend auf ICD10-Codes), Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut.

Eine Datenbankabfrage des Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen zeigt, dass auch im Bundesland Nordrhein-Westfalen eine Inzidenzzunahme von OPSCC zu beobachten war, hier lagen Daten für den Zeitraum 2006 bis 2017 vor⁴⁰, siehe Abbildung 2.

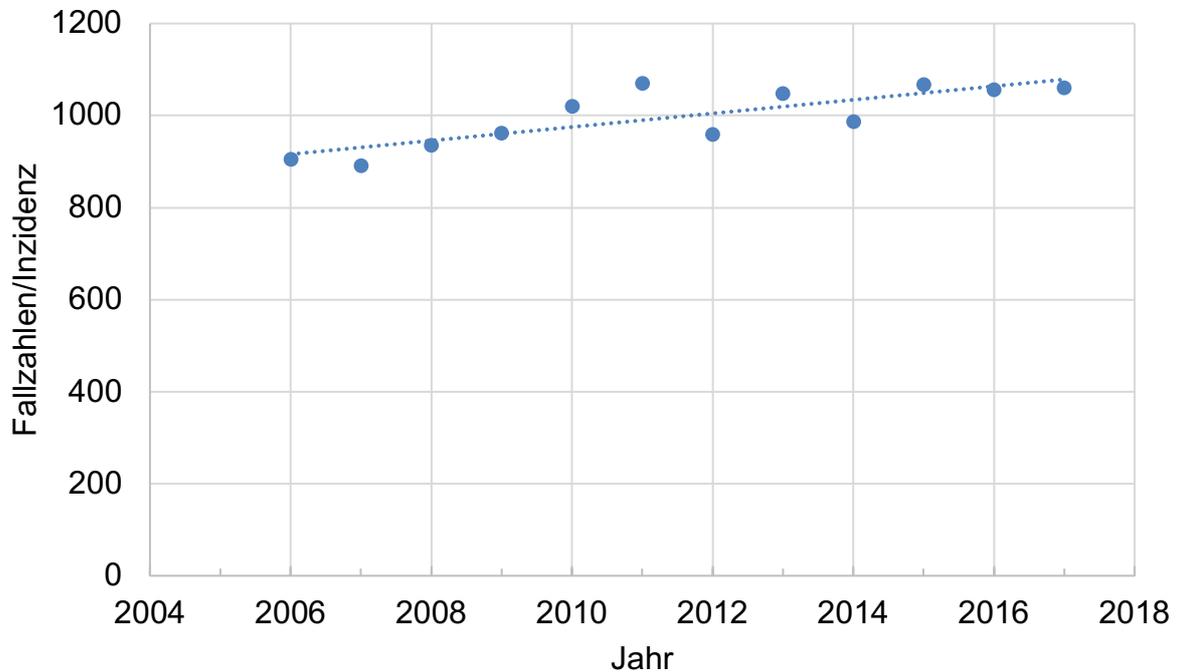


Abbildung 2: Inzidenzraten OPSCC 2006 - 2017 in Nordrhein-Westfalen (Abfrage basierend auf ICD10-Codes), Datenbankabfrage Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen.

Ein korrespondierender Inzidenzanstieg im gleichen Zeitraum zeigte sich in der Datenbankabfrage auch für den Regierungsbezirk Köln⁴⁰, siehe Abbildung 3.

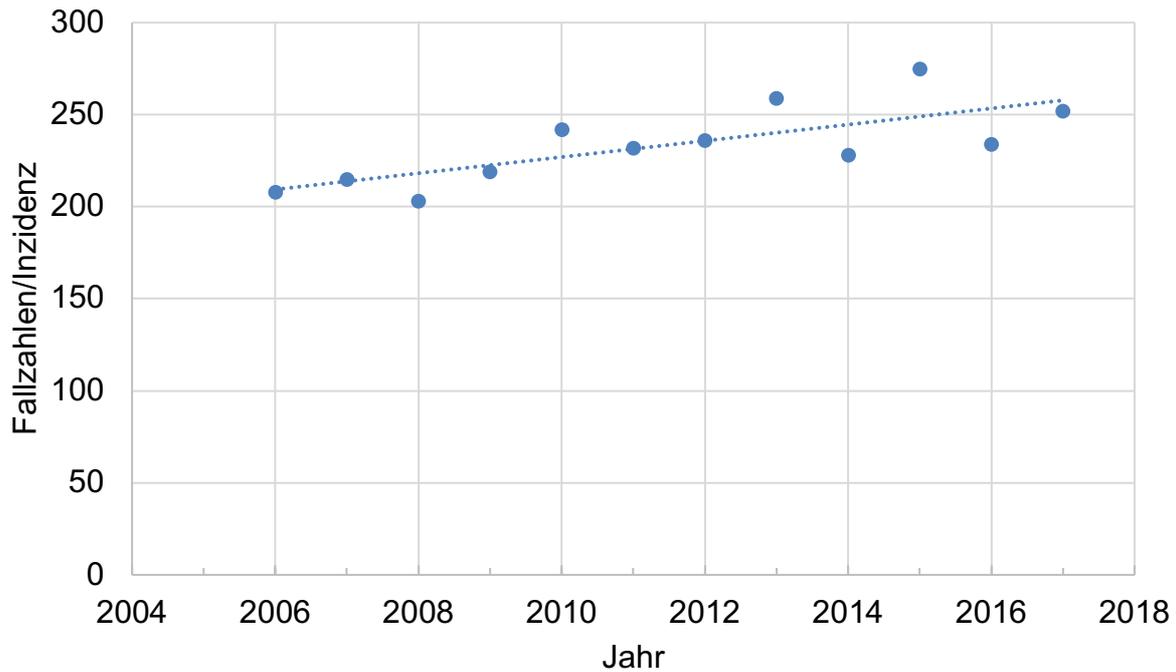


Abbildung 3: Inzidenzraten OPSCC 2006 - 2017 im Regierungsbezirk Köln (Abfrage basierend auf ICD10-Codes), Datenbankabfrage Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen.

Eine Erhebung für das Jahr 2021 ergab, dass weltweit ca. 33% aller OPSCC durch HPV hervorgerufen wurden³⁷. Während die Prävalenz onkogener HPV beim OPSCC in Schweden bei 85%⁴¹ und in den USA bei 70% liegt⁴², werden für Deutschland Raten von ca. 20 bis 50% angegeben⁴³. Anhand einer Kohorte in Gießen mit 599 Patienten konnte ein signifikanter Anstieg der HPV-assoziierten OPSCC in den Jahren 2000 bis 2015 nachgewiesen werden: Während im Jahr 2000 noch 21% aller neu aufgetretenen OPSCC eine Assoziation mit HPV aufwiesen, konnte für das Jahr 2015 bei 53% aller neu aufgetretenen OPSCC eine Assoziation mit HPV detektiert werden²². Alle genannten Studien berichten über eine steigende Inzidenz von HPV-assoziierten OPSCC bei zeitgleichem Rückgang HPV-negativer OPSCC. Dieser gegenläufige Trend kann durch den nachlassenden Konsum von Nikotin seit den 1980er Jahren in den genannten Ländern bei zeitgleich steigender Relevanz von HPV als Karzinogen erklärt werden. Auffallend ist, dass ca. 75% der Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC Männer sind¹. Als mögliche Erklärung wird auch hier ein zwischen den Geschlechtern unterschiedliches Sexualverhalten angeführt. Zudem postulieren einige Autorinnen und Autoren, dass die weibliche Genitalschleimhaut über höhere Virusbesiedelung als die männliche Genitalschleimhaut verfügt und folglich Männer durch Oralverkehr stärker einer oralen HPV-Besiedelung ausgesetzt seien¹⁰. Zudem wird angeführt, dass eine Serokonversion nach genitaler HPV-Infektion eine orale Infektion durch den gleichen HPV-Subtyp verhindern kann. Da Frauen im Vergleich zu Männern häufiger eine genitale HPV-

Infektion vorweisen, könnte dies ebenso den Unterschied zwischen den Geschlechtern erklären⁴⁴. Anzumerken ist, dass auch HPV-negative OPSCC verstärkt bei Männern auftreten, am ehesten bedingt durch eine höhere Raucherquote der Männer im Vergleich zu den Frauen. Da Nikotinkonsum eine HPV-Clearance erschwert und folglich die Entstehung eines HPV-assoziierten OPSCC begünstigen kann, könnte dies auch zusätzlich die Geschlechterverteilung bei den HPV-assoziierten OPSCC erklären.

Weiterhin scheinen, neben einem internationalen Nord-Süd-Gefälle, große Unterschiede zwischen urbanen und ländlichen Regionen zu bestehen. In den USA hat im Jahr 2012 das HPV-assoziierte OPSCC das HPV-assoziierte Zervixkarzinom der Frau hinsichtlich der Inzidenzzahlen abgelöst, das OPSCC ist nun das am häufigsten durch HPV getriebene Karzinom in den USA⁴⁵.

1.3.5. Prognose

In der Literatur ist für Patienten mit einem HPV-assoziiertem OPSCC eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 80% beschrieben, Patienten mit HPV-negativem OPSCC haben mit einem 5-Jahres-Überleben von ca. 40 bis 50% eine deutlich schlechtere Prognose¹⁴. Insgesamt ist der HPV-Status der wichtigste Prädiktor bezüglich der weiteren Prognose, noch vor einer Nikotinanamnese oder der Ausdehnung des Primarius⁴⁶. Die Ursache für den Unterschied in der Prognose ist multifaktoriell: Zum einen zeigen sich die Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC oftmals in besserem Allgemeinzustand. Zudem scheint es gesichert, dass HPV-assoziierte OPSCC besser auf eine Strahlentherapie ansprechen als HPV-negative Tumore²³. In der Literatur wird darüber hinaus diskutiert, dass innerhalb der Gruppe der HPV-assoziierten OPSCC verschiedene Subgruppen mit unterschiedlichen molekularbiologischen Veränderungen existieren, welche einen direkten Einfluss auf die Prognose haben^{47 48 24}. Da Patienten mit HPV-negativem OPSCC fast immer einen ausgeprägten Alkohol- und/oder Nikotinabusus aufweisen, ist diese Patientengruppe auch häufiger durch das Auftreten eines Zweitkarzinoms betroffen.

1.4 Relevanz des Themas und Impfung als Möglichkeit der Prävention

Schon die Dynamik der berichteten Inzidenztrends zeigt die Relevanz des Themas auf. Während ein Anstieg der Inzidenz von HPV-assoziierten OPSCC weltweit vielfach berichtet wird, fehlen in Deutschland Daten zur Entwicklung der Inzidenz auf Populationsebene.

Hinzu kommt, dass eine Impfung zur Prophylaxe einer HPV-Infektion ein HPV-assoziiertes OPSCC verhindern könnte. Es existieren bivalente (gegen HPV16 und HPV18) und nonavalente (gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) Impfstoffe. Eine Impfung ist bei Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren in Deutschland seit dem Jahr 2006

aufgrund der besonderen Bedeutung von HPV beim Zervixkarzinom etabliert. Jedoch liegt die Impfquote für eine vollständige Impfserie in Deutschland bei aktuell ca. 30% ⁴⁹. Neben möglichen elterlichen Vorbehalten gegenüber Impfungen scheint hier vor allem ein fehlendes öffentliches Bewusstsein für die Relevanz von HPV als Karzinogen verantwortlich. Die im Jahr 2018 von der *Ständigen Impfkommission* des Robert Koch Instituts ausgesprochene Empfehlung, ab sofort auch Jungen zwischen 9 und 14 Jahren gegen HPV impfen zu lassen, unterstreicht jedoch unter anderem auch die Relevanz von HPV im Rahmen der Karzinogenese von OPSCC ⁵⁰. Ein Einfluss auf die Inzidenz ist zum aktuellen Zeitpunkt allerdings noch nicht zu erwarten, da die Latenz von der Infektion bis zur Entwicklung eines HPV-assoziierten OPSCC auf mindestens zehn bis 20 Jahre geschätzt wird ¹⁴. Eine Studie in den USA konnte dennoch nachweisen, dass die Prävalenz oraler HPV-Infektion in der Impfgruppe signifikant reduziert wurde ⁵¹. Auf eine schon bestehende Tumorerkrankung hat eine Impfung keinen Einfluss.

1.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Obwohl die Relevanz von HPV bei der Entstehung von OPSCC als gesichert angesehen werden darf, fehlen in Deutschland Studien zum nationalen Inzidenztrend HPV-assoziiertes OPSCC. Verschiedene Publikationen haben einen allgemeinen Trend beschrieben, wobei im internationalen und auch im nationalen Vergleich starke regionale Unterschiede zu bestehen scheinen. Für den Zeitraum der Jahre 2004 bis 2020 konnten in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln 539 Patienten erfasst werden, welche aufgrund eines OPSCC behandelt wurden. Hier soll eine Untersuchung des Inzidenztrends HPV-assoziiertes OPSCC erfolgen. Zudem soll unterschieden werden zwischen p16-positiven OPSCC und dichotom positiven OPSCC (HPV-DNA positiv und p16-positiv). Weiterhin sollen die Fälle hinsichtlich der etablierten Risikofaktoren *Nikotin-* und *Alkoholkonsum* genauer charakterisiert werden. Analysiert werden sollen außerdem die Lokalisation der OPSCC, die Verteilung der HPV-Subtypen und Alter und Geschlecht der Patienten. Basierend auf einem erfasstem Zensurdatum soll eine Auswertung der Überlebensfunktion mit Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten zwischen HPV-assoziiertem OPSCC und HPV-negativem OPSCC erfolgen.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1. Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus Patienten mit einem OPSCC, welche im Zeitraum 2004 bis 2020 an der *Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde* der Uniklinik Köln behandelt wurden. Für den angegebenen Zeitraum konnten 539 Patienten mit einem OPSCC erfasst werden. Da für die Promotionsarbeit eine möglichst umfassende und valide HPV-Diagnostik im gewählten Zeitraum gewährleistet sein sollte, fiel nach orientierender Datenerhebung die Wahl auf den Zeitraum ab 2004. Für 471 der 539 Patienten lag eine Testung bezüglich p16-Status und HPV-DNA vor. Basierend auf bestehenden Datenbanken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln ließen sich zusätzlich für die Jahre 1997 und 2001 Daten zur Inzidenz der HPV-Assoziation von OPSCC erheben, sodass eine ergänzende Auswertung unter Berücksichtigung dieser beiden Jahre möglich war.

2.1.2. Erfasste Variablen

Der HPV-Status wurde durch eine immunhistochemische Untersuchung auf p16 sowie eine simultane HPV-Testung durch DNA-Typisierung definiert. Diese Informationen wurden gewonnen durch Untersuchungen am Tumormaterial durch das *Institut für Pathologie* der Uniklinik Köln. Ein OPSCC wurde nur bei dichotom positiver Testung (p16-positiv und Hochrisiko-HPV-DNA-positiv) als HPV-assoziiert klassifiziert. Die in der Auswertung berichteten Prozentwerte beziehen sich auf den Anteil der dichotom positiv auf HPV getesteten Fälle an der Zahl der Fälle mit dichotom erfolgter Diagnostik.

Weiterhin wurden für alle Patienten die klassischen Risikofaktoren *Nikotin- und Alkoholkonsum* unter Berücksichtigung der konsumierten Menge erfasst. Bezüglich des Nikotinkonsums wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Unterschieden wurde zwischen Personen, welche nie bzw. unter zehn Pack Years geraucht hatten und Personen, welche mehr als zehn Pack Years akkumuliert geraucht hatten. Ein Pack Year errechnet sich, indem die Zahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen mit der Zahl der Jahre als Raucher multipliziert wird, wobei eine Zigarettenpackung mit 20 Zigaretten gleichgesetzt wird.

Bezüglich des Alkoholkonsums wurden die Patienten ebenso in zwei Gruppen aufgeteilt: Hier wurde unterschieden zwischen Personen, die weniger beziehungsweise mehr als durchschnittlich zwei Standardgläser Alkohol pro Tag über einen längeren Zeitraum konsumierten. Ein Standardglas Alkohol entspricht circa zehn bis zwölf Gramm reinem Alkohol (Ethanol) und somit circa 0,3 Liter Bier beziehungsweise 0,125 Liter Wein.

Weiterhin wurde die genaue Lokalisation des OPSCC erfasst, wobei als Sublokalisierung die folgenden Regionen klassifiziert wurde: Tonsille, Zungengrund, Vallecula, Uvula und weicher Gaumen. Zudem wurde hinterlegt, wenn Tumore mehrere Teilbereiche des Oropharynx betrafen oder keiner Sublokalisierung klar zuzuordnen waren. Einige Tumor betrafen zudem multiple pharyngeale Abschnitte, also neben dem Oropharynx auch Nasopharynx und/oder Hypopharynx.

Neben dem Geburtsdatum der Patienten wurde ebenso das Datum der Erstdiagnose erfasst, sodass sich aus diesen beiden Variablen das Patientenalter bei Erstdiagnose errechnen lassen konnte. Als Datum der Erstdiagnose wurde im Regelfall das Datum der histopathologischen Diagnose des OPSCC erfasst. Bezogen auf das Alter bei Erstdiagnose wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (< 60 Jahre bei Erstdiagnose vs. > 60 Jahre bei Erstdiagnose).

Ebenso wurde das Geschlecht der Patienten erfasst und in die Auswertung mit einbezogen. Da Patienten nach Erstdiagnose und abgeschlossener Therapie regelhaft zur Tumornachsorge in der *Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde* der Uniklinik Köln angebunden blieben, lagen zudem Daten zum Follow Up vor. Erfasst wurde ein Zensurdatum, welches entweder aus dem Daten der letzten Vorstellung bei lebendem Patienten oder einem etwaigen Sterbedatum bestand.

2.2 Methoden

2.2.1. Identifizierung des Patientenkollektives

Die betroffenen Patienten wurde identifiziert durch die Abfrage der elektronischen Patientenakte ORBIS und Dokumentationsbögen der interdisziplinären Kopf-Hals-Tumorkonferenz der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln.

2.2.2. Datenerhebung: HPV-Diagnostik

Für den Großteil der Patienten erfolgte eine Testung auf HPV und p16 als standardisierte Routinediagnostik im Rahmen der Erstdiagnose des OPSCC. Ein kleinerer Teil der Patienten erhielt keine vollständige HPV- und p16-Diagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, unter anderem da diese in früheren Jahren noch nicht Teil der Routinediagnostik war. Für einige dieser Patienten wurden Nachtestungen im Rahmen der Nachsorge oder bei Diagnose eines Zweitkarzinoms oder Rezidivs durchgeführt. Einige Patienten erhielten die Erstdiagnose alio loco, sodass keine HPV-/p16-Diagnostik vorlag. Wann immer möglich, wurde bei fehlender HPV-Diagnostik eine Nachtestung durchgeführt, dies geschah nach Einverständniserklärung des Patienten im Rahmen der Erstellung einer Daten- und Biobank.

2.2.3. Datenerhebung: Klinische Daten

Das Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten, das Datum der Erstdiagnose, das Zensurdatum (letztes Datum lebend bzw. Sterbedatum) und die Lokalisation des OPSCC wurden erhoben aus der elektronischen Patientenakte ORBIS und Dokumentationsbögen der interdisziplinären Tumorkonferenzen der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Uniklinik Köln. Daten zu Nikotin- und Alkoholkonsum wurden im Rahmen der Anamneseerhebung bei Erstdiagnose standardmäßig erfragt, sodass sich hier ein großes Datenkollektiv mit Informationen zu fast allen Patienten fand.

2.2.4. Patienteneinwilligung und Ethikvotum

Bei Patienten, bei denen eine HPV- und p16-Diagnostik nicht vollständig vorlag, wurde, wenn möglich, im Rahmen der Erstellung einer Daten- und Biobank eine Patienteneinwilligung zur Nachtestung eingeholt. Bei nicht einholbarer Patienteneinwilligung oder Versterben der Patienten wurde keine Nachtestung durchgeführt und die Patienten wurden nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät zu Köln hat über das Projekt *Erstellung einer Datenbank sowie Untersuchung und Biobanking von Blut- und Gewebeproben von Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen zur Etablierung prognostischer und prädiktiver Biomarker sowie von Zellkulturmodellen* beraten und dieses zustimmend bewertet (Aktenzeichen 19-1288). Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit wurde auf einen Teil der im Rahmen dieses Projektes erhobenen Daten zurückgegriffen, die Arbeit erfolgte rein retrospektiv. Dies geschah in Abstimmung und nach Rücksprache mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln. Eine zustimmende Bewertung der Ethikkommission wurde eingeholt

2.2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS for Macintosh 26.0, Armonk, NY, USA). Die Angaben hinsichtlich des Inzidenztrendes erfolgen als prozentuale Angabe des Anteils der dichotom positiven OPSCC an der Gesamtzahl der Fälle mit vollständig erfolgter Diagnostik pro Jahr. Mittels Regressionsanalyse wurde der Inzidenztrend auf eine signifikante Änderung untersucht, neben p-Wert wurden Bestimmtheitsmaß und Regressionskoeffizient berichtet.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Mittels Kreuztabellen wurden die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum und Alkoholkonsum untersucht und hinsichtlich einer HPV-Assoziation mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit geprüft.

Die Überlebensfunktion wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log Rank Test untersucht. Die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve erfolgte mit dem Programm GraphPAD Prism (Graphpad Software, Inc. Graphpad Prism 8.3.0, San Diego, USA).

Eine statistische Signifikanz wurde angenommen bei $p < 0.05$.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Fallzahlen OPSCC

Für den Zeitraum der Jahre 2004 bis 2020 konnten 539 Patienten erfasst werden, welche aufgrund eines OPSCC in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde behandelt wurden ($M = 31,7$; $SD = 7,4$). In einer Regressionsanalyse zeigte sich keine signifikante Änderung der Fallzahlen ($p = 0,726$; $b = 0,092$; $R^2 = 0,008$; siehe Abbildung 4).

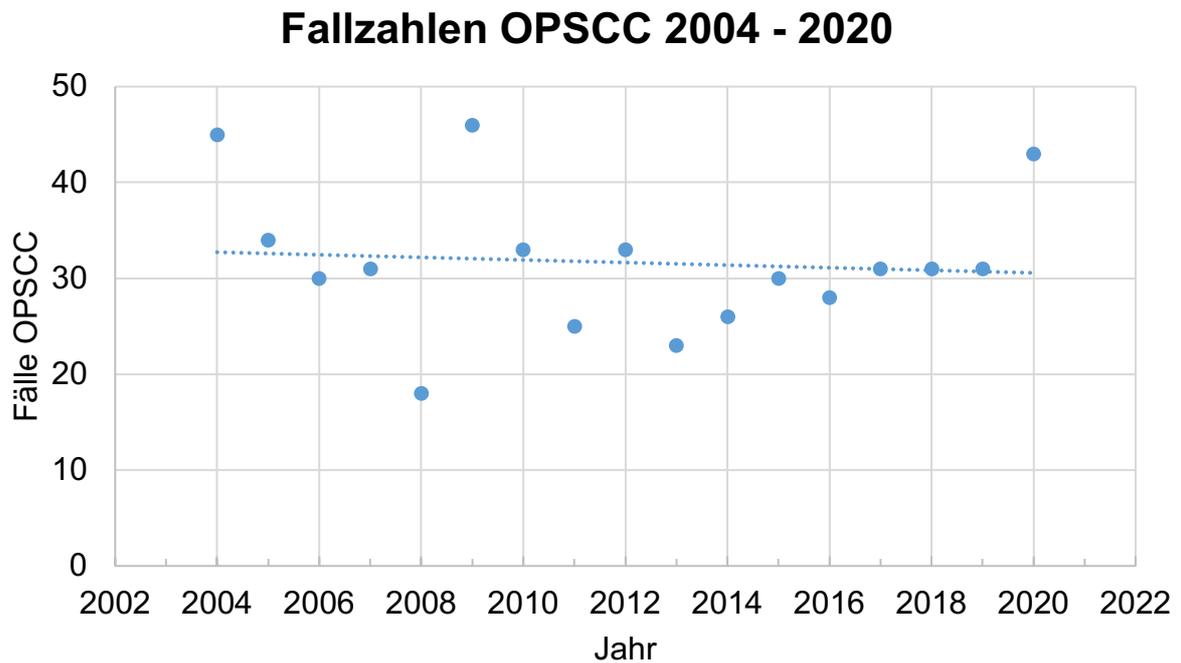


Abbildung 4: Allgemeine Fallzahlen OPSCC 2004 - 2020 ($n = 539$; $p = 0,726$; $b = 0,092$; $R^2 = 0,008$)

3.2 Inzidenztrend HPV-assoziiertes OPSCC

Für 471 der 539 Patienten (87,4%) erfolgte eine dichotome HPV-Diagnostik (Testung auf p16-Status und HPV-DNA). In 34 der 471 Fälle mit vollständig erfolgter Diagnostik (7,2%) zeigte sich widersprüchliche Testergebnisse (p16-Positivität bei negativer HPV-DNA oder p16-Negativität bei nachweisbarer HPV-DNA). Diese Fälle wurden nicht als HPV-assoziierte OPSCC klassifiziert. Insgesamt konnten 229 Fälle (48,6%) bei dichotom positiver Diagnostik als HPV-assoziiert klassifiziert werden. 208 Fälle zeigten sich dichotom negativ (44,1%).

Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Anteils der HPV-assoziierten OPSCC an den Fällen mit dichotom erfolgter Diagnostik im Zeitraum zwischen 2004 und 2020 ($p = 0.042$; $b = 0.50$; $R^2 = 0.25$; siehe Abbildung 5).

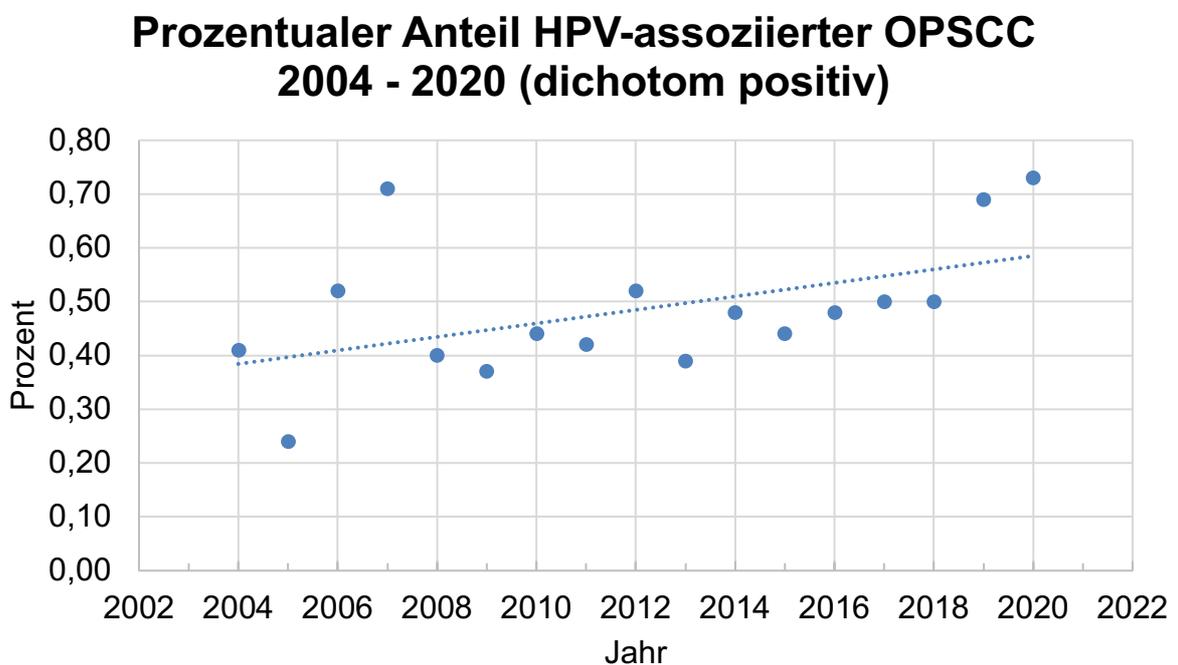


Abbildung 5: Prozentualer Anteil HPV-assoziiertes OPSCC 2004 - 2020 (dichotom positiv) ($p = 0.042$; $b = 0.50$; $R^2 = 0.25$)

Aufgrund aktenanamnestisch schwacher Datenlage für die Jahre 2004 bis 2008 und unplausibel erscheinender Werte für das Jahr 2007 (71% HPV-assoziierte Fälle) erfolgte eine weitere Auswertung unter Berücksichtigung des Zeitraums 2009 bis 2020. Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Anteils der HPV-assoziierten OPSCC ($p = 0.002$; $b = 0.79$; $R^2 = 0.63$; siehe Abbildung 6).

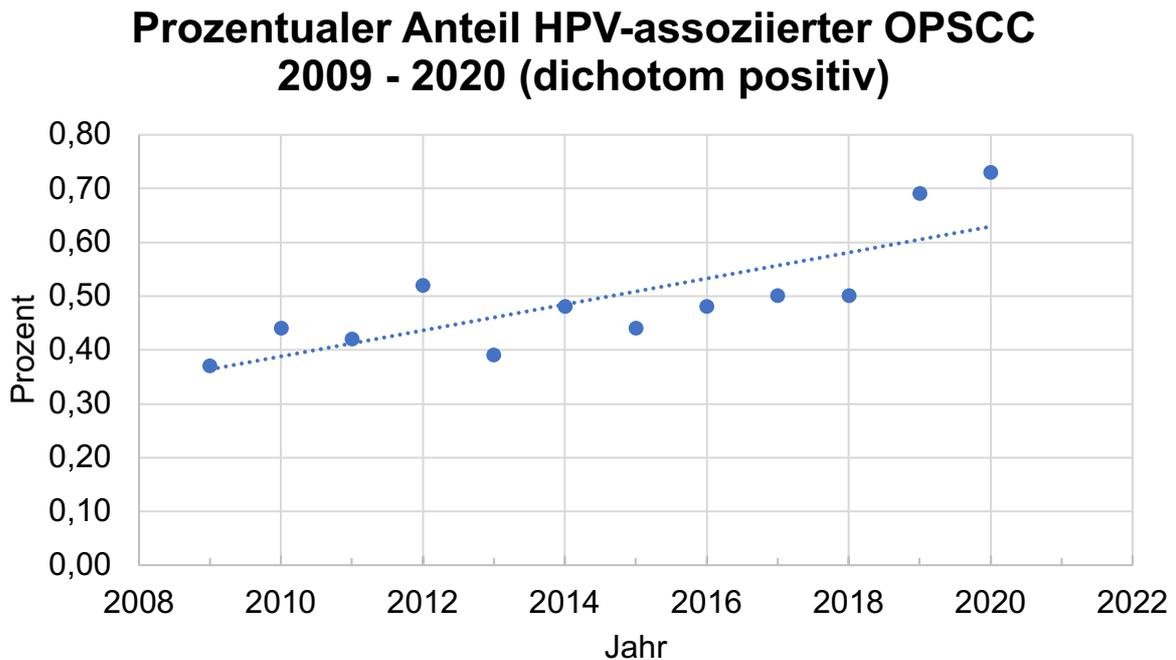


Abbildung 6: Prozentualer Anteil HPV-assoziiierter OPSCC 2009 - 2020 (dichotom positiv) ($p = 0.002$; $b = 0.79$; $R^2 = 0.63$)

Basierend auf bestehenden Datenbanken ließen sich zusätzlich für die Jahre 1997 (22%) und 2001 (24%) Daten zur HPV-Assoziation von OPSCC erheben, sodass eine ergänzende Auswertung unter Berücksichtigung dieser beiden Jahre möglich war. Hier bestätigte sich der gezeigte Inzidenztrend ($p = 0.002$; $b = 0.68$; $R^2 = 0.46$; siehe Abbildung 7).

Prozentualer Anteil HPV-assoziiertes OPSCC 1997, 2001, 2004 - 2020 (dichotom positiv)

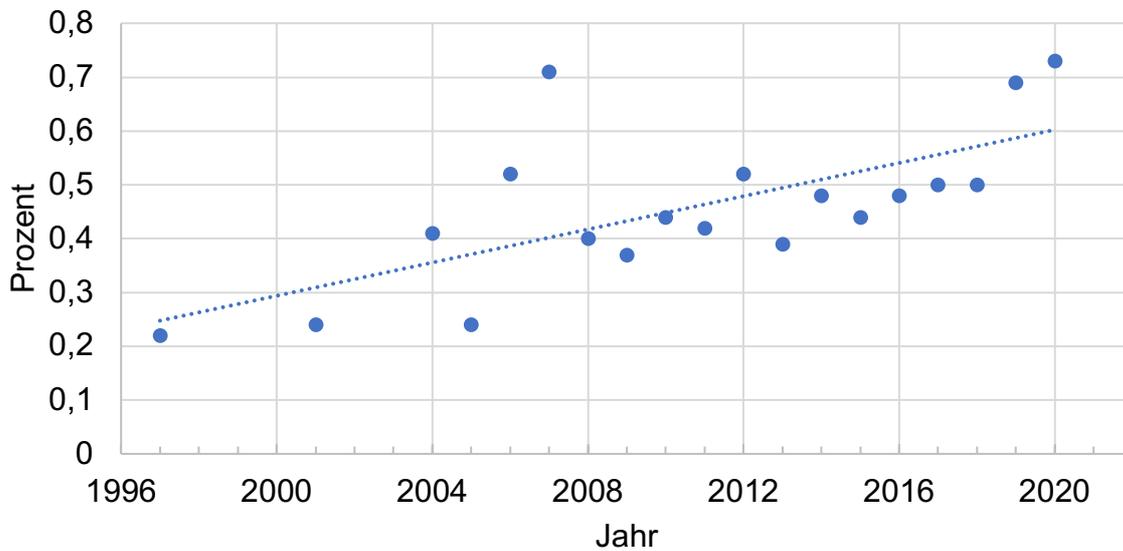


Abbildung 7: Prozentualer Anteil HPV-assoziiertes OPSCC 1997, 2001, 2004 - 2020 (dichotom positiv) ($p = 0.002$; $b = 0.68$; $R^2 = 0.46$)

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung unter ausschließlicher Berücksichtigung des p16-Status der OPSCC, ungeachtet des HPV-DNA-Status ($p = 0.042$; $b = 0.50$; $R^2 = 0.25$; siehe Abbildung 8). Diese Auswertung steht im Sinne der aktuellen TNM-Klassifikation, welche ausschließlich p16 als Marker einer HPV-Assoziation nutzt.

Prozentualer Anteil p16-positiver OPSCC 2004 - 2020

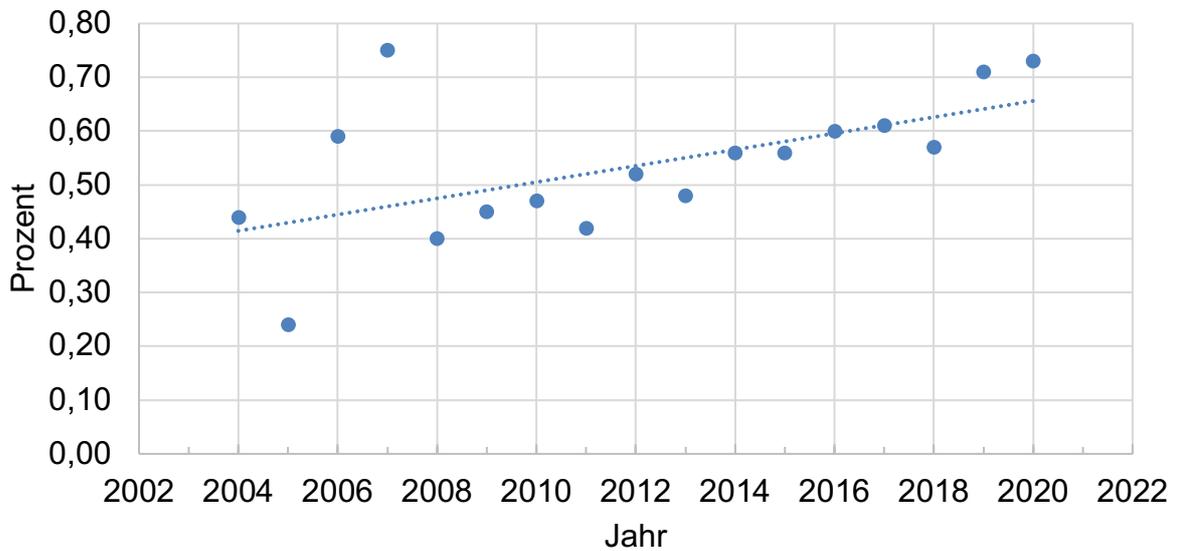


Abbildung 8: Prozentualer Anteil p16-positiver OPSCC 2004 - 2020 ($p = 0.014$; $b = 0.58$; $R^2 = 0.34$)

Abbildung 9 zeigt einen grafischen Vergleich der Inzidenzen von dichotom positiver OPSCC (orange) und p16-positiver OPSCC (blau) im Zeitraum 2004 bis 2020.

Vergleich dichotom positiver OPSCC vs. p16-positiver OPSCC 2004 - 2020

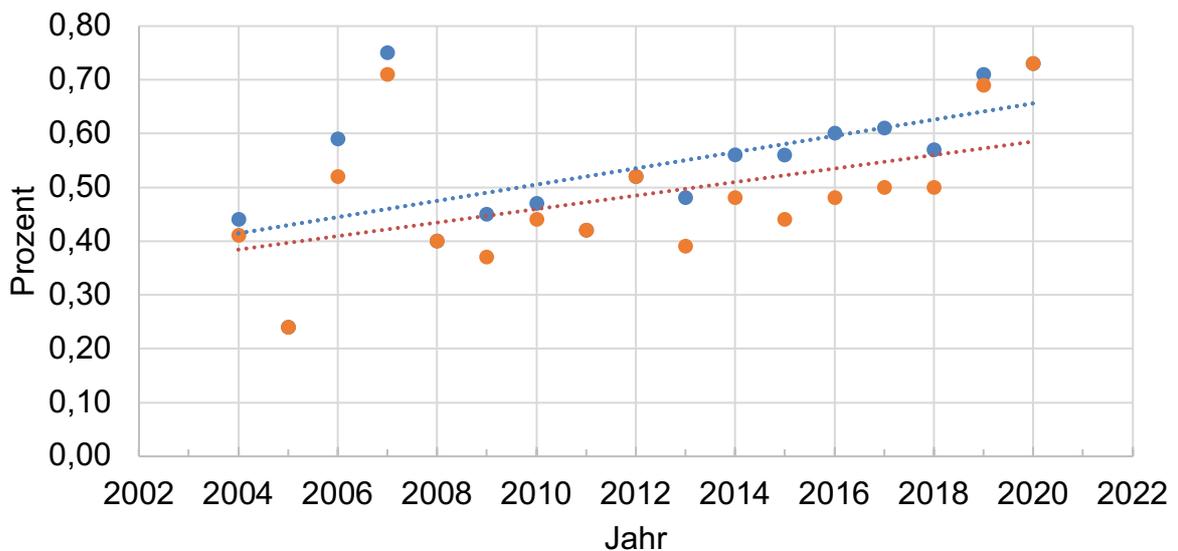


Abbildung 9: Vergleich des prozentualen Anteils dichotom positiver OPSCC (orange) und p16-positiver OPSCC (blau) nach Jahren 2004 - 2020. Anmerkung: Bei grafischer Darstellung von nur einem Datenpunkt liegen deckungsgleiche Werte vor.

3.3 HPV-Subtypen

In der Testung auf HPV-DNA ergab sich in 201 Fällen (87,8%) der Nachweis von HPV16. In fünf Fällen (2,2%) konnte HPV18 nachgewiesen werden. In weiteren sechs Fällen (2,6%) wurde HPV33 nachgewiesen, davon in 4 Fällen zusammen mit HPV31. In vier Fällen (1,8%) wurde HPV35 und in einem Fall (0,4%) wurden HPV52 und HPV58 nachgewiesen. In 12 Fällen (5,2%) war der HPV-Subtyp nicht bekannt.

3.4 Lokalisation der OPSCC

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergab sich eine Aufteilung der OPSCC in folgende Sublokalisationen des Oropharynx:

Tabelle 3: Sublokalisationen der OPSCC (n = 539)

Lokalisation	Häufigkeit (absolut)	Häufigkeit (relativ (%))
Tonsille	208	38,6
Zungengrund	126	23,4
Vallecula	8	1,5
Uvula	13	2,4
Weicher Gaumen	31	5,8
Mehrere Teilbereiche Oropharynx	70	13,0
Tumor multipler pharyngealer Abschnitte	72	13,4
unbekannt	11	2,0

Unter Berücksichtigung des HPV-Status zeigte sich die folgende Verteilung:

Tabelle 4: Sublokalisationen der OPSCC in Abhängigkeit vom HPV-Status ($n = 437$; $p < 0.001$)

Lokalisation	HPV-assoziiert 229 (52,4%)	HPV-negativ 208 (47,6%)
Tonsille ($n = 174$)	122 (70,1%)	52 (29,9%)
Zungengrund ($n = 100$)	54 (54,0%)	46 (46,0%)
Vallecula ($n = 6$)	2 (33,3%)	4 (66,6%)
Uvula ($n = 10$)	0	10 (100%)
Weicher Gaumen ($n = 22$)	2 (9,1%)	20 (90,9%)
Mehrere Teilbereiche Oropharynx ($n = 58$)	27 (46,6%)	31 (53,4%)
Tumor multipler pharyngealer Abschnitte ($n = 59$)	19 (32,2%)	40 (67,8%)
Unbekannt ($n = 8$)	3 (37,5%)	5 (62,5%)

Die statistische Auswertung hinsichtlich der Sublokalisationen ergab einen hochsignifikanten Unterschied in der Verteilung in Abhängigkeit vom HPV-Status ($p < 0.001$).

3.5 Patientenalter

Das mediane Patientenalter bei Erstdiagnose der gesamten Kohorte betrug 61,2 Jahre. Das mediane Patientenalter der männlichen Patienten ($n = 414$) betrug 61,2 Jahre, das mediane Patientenalter der weiblichen Patienten ($n = 125$) betrug 61,3 Jahre.

Bezogen auf den HPV-Status zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Altersstruktur der Patienten bei Erstdiagnose ($p = 0.596$; siehe Tabelle 5). Das mediane Patientenalter der HPV-assoziierten Fälle ($n = 229$) betrug 61,2 Jahre, das mediane Patientenalter der HPV-negativen Fälle ($n = 208$) betrug 60,8 Jahre. Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Anstieg des medianen Patientenalters bei Erstdiagnose im Zeitraum der Jahre 2004 bis 2020 ($p = 0.05$; siehe Abbildung 10). Während sich keine signifikante Änderung des medianen Patientenalters der HPV-assoziierten OPSCC ergab, konnte ein Anstieg des Patientenalters bei Erstdiagnose der HPV-negativen OPSCC beobachtet werden ($p = 0.038$; siehe Abbildung 11).

Medianes Alter bei Erstdiagnose (gesamt)

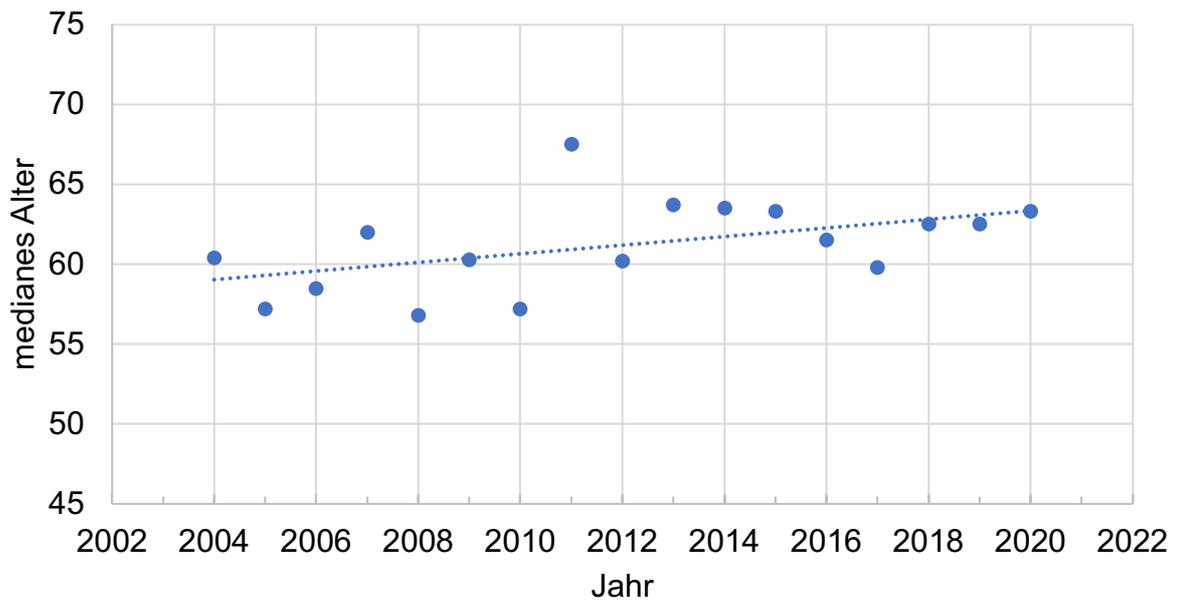


Abbildung 10: Medianes Patientenalter bei Erstdiagnose nach Jahren 2004 - 2020 ($p = 0.05$; $b = 0.48$; $R^2 = 0.23$)

Medianes Patientenalter bei Erstdiagnose nach HPV-Status

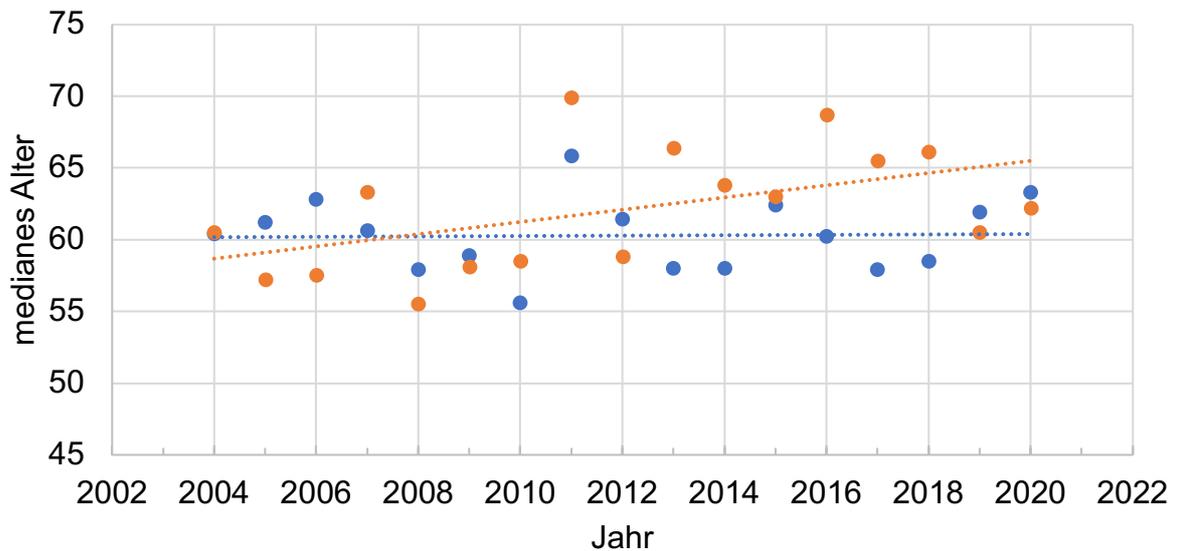


Abbildung 11: Medianes Patientenalter bei Erstdiagnose in den Jahren 2004 - 2020 nach HPV-Status (blau: HPV-assoziiert; $p = 0.92$; $b = 0.03$; $R^2 = 0.00$; orange: HPV-negativ; $p = 0.038$; $b = 0.51$; $R^2 = 0.26$)

3.6 Geschlecht

In der Gesamtkohorte der 539 Kölner OPSCC-Patienten waren 414 Patienten männlich (76,8%) und 125 Patienten weiblich (23,2%). Eine signifikante Veränderung des Geschlechterverhältnisses konnte nicht beobachtet werden (siehe Abbildung 12). Ebenso zeigte sich keine Abhängigkeit einer möglichen HPV-Assoziation vom Geschlecht ($p = 0.50$; siehe Tabelle 5).

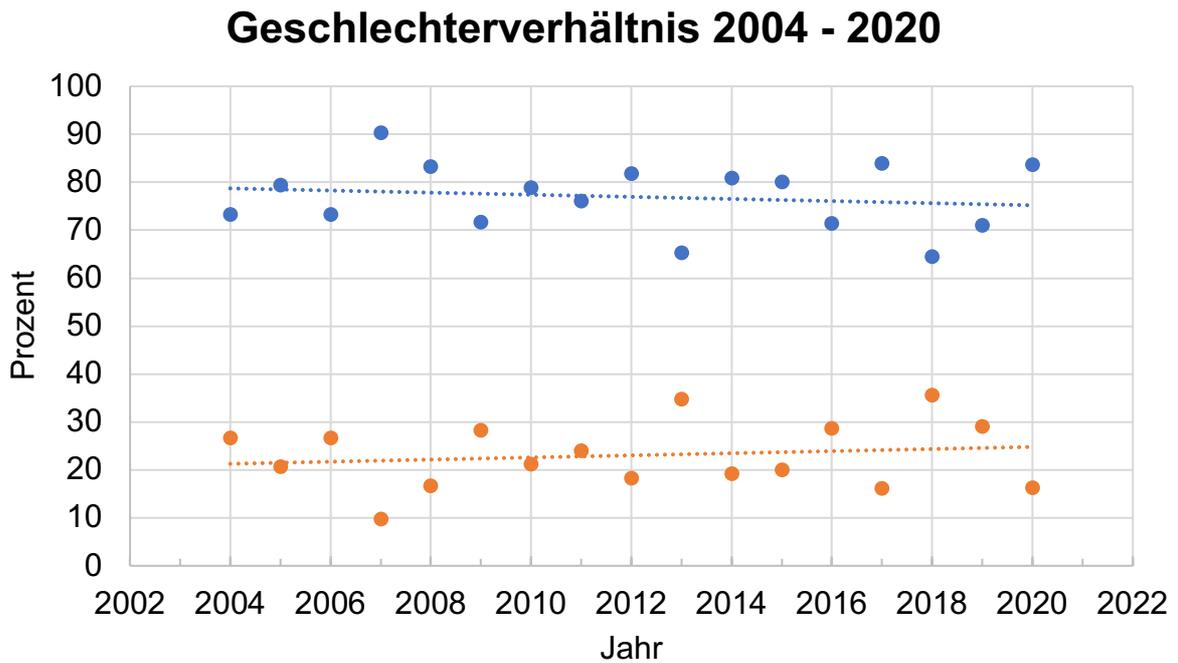


Abbildung 12: Anteil der männlichen Patienten (blau) und weiblichen Patienten (orange) nach Jahren 2004 - 2020 ($p = 0.542$; $b = 0.16$; $R^2 = 0.03$)

3.7 Risikofaktoren Rauchen und Alkohol

Die statistische Auswertung des Alkohol- und Nikotinkonsums ergab, dass Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC signifikant weniger Pack Years akkumuliert hatten und signifikant weniger Alkohol konsumiert hatten (in beiden Fällen $p < 0.001$, siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Risikofaktoren der OPSCC in Abhängigkeit vom HPV-Status

		HPV-assoziiert 229 (52,4 %)	HPV-negativ 208 (47,6 %)	p-Wert
Geschlecht	Männlich 334 (76,4%)	178 (53,3%)	156 (46,7%)	0.502
	Weiblich 103 (23,6%)	51 (49,5%)	52 (50,5%)	
Alter	Jung (< 60 Jahre) 198 (45,3%)	101 (51,0%)	97 (49,0%)	0.596
	Alt (> 60 Jahre) 239 (54,7%)	128 (53,6%)	111 (46,4%)	
Rauchen	< 10 Pack Years 117 (26,8%)	92 (78,6%)	25 (21,4%)	<0.001
	> 10 Pack Years 226 (51,7%)	95 (42,0%)	131 (58,0%)	
	Unbekannt 94 (21,5%)	42 (44,7%)	52 (55,3%)	
Alkohol	< 2 standard drinks 263 (60,2%)	176 (67,0%)	87 (33,0%)	<0.001
	> 2 standard drinks 123 (28,1%)	30 (24,4%)	93 (75,6%)	
	Unbekannt 51 (11,7%)	23 (45,1%)	28 (54,9%)	

3.8 Überleben

Das 5-Jahres-Überleben für Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC betrug 71,2%. Für Patienten mit HPV-negativem OPSCC betrug das 5-Jahres-Überleben 36,3%. Im Log Rank Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebensfunktion zwischen HPV-assoziierten und HPV-negativen OPSCC ($p < 0.001$; siehe Abbildung 13).

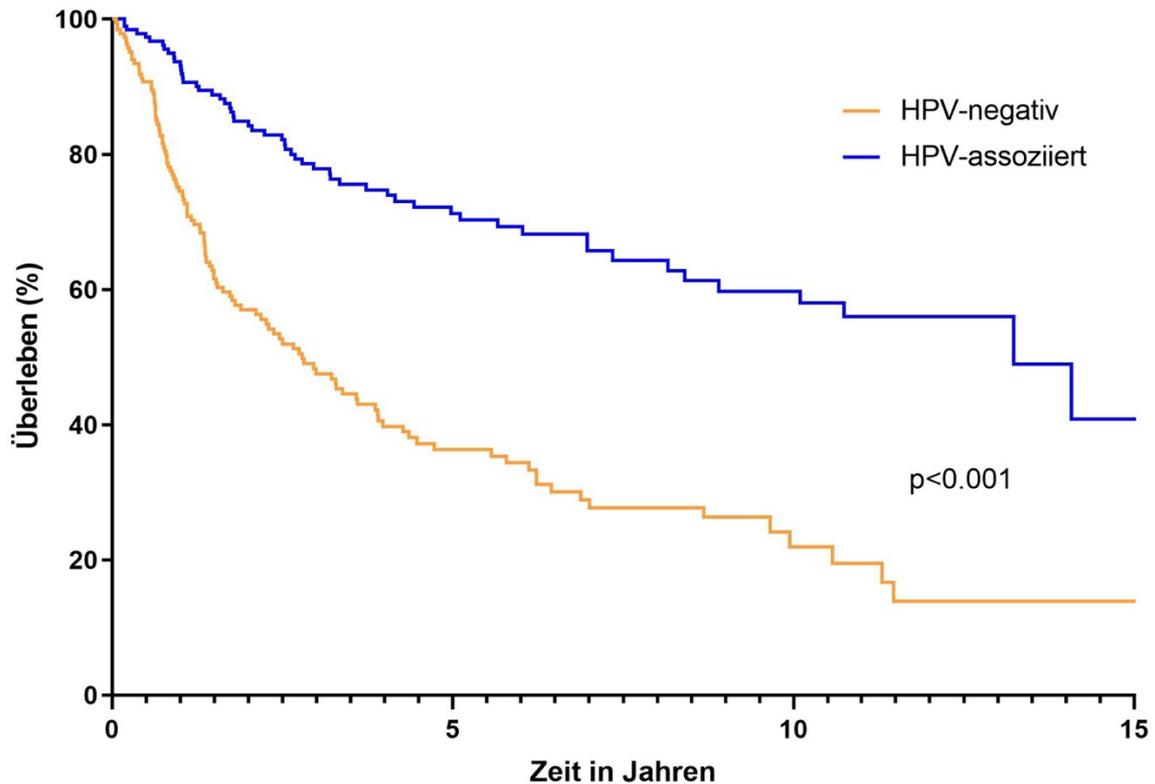


Abbildung 13: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des HPV-Status (orange: HPV-negativ; blau: HPV-assoziiert; $p < 0.001$)

4. Diskussion

4.1 Steigende Inzidenzen der HPV-assoziierten OPSCC und allgemeine Fallzahlen

Die vorliegende Arbeit ergänzt bestehende Erkenntnisse zum Inzidenztrend HPV-assoziiierter OPSCC basierend auf einer großen Kohorte von Patienten über einen Zeitraum von 17 Jahren. Der hier gezeigte signifikante Anstieg HPV-assoziiierter OPSCC bestätigt den in zahlreichen Veröffentlichungen beschriebenen Inzidenztrend.

Zu beachten ist, dass sich die berichteten Ergebnisse auf eine einzelne Klinik beziehen. In der Literatur zeigen sich große Unterschiede bezüglich des Anteils der HPV-Assoziation, nicht nur international, sondern auch in Hinsicht auf urbane und ländliche Regionen. Die Uniklinik Köln fällt diesbezüglich eher in eine städtische Region. Insgesamt liegen für die Bundesrepublik Deutschland keine ausreichenden Daten bezüglich des Inzidenztrends von HPV-assoziierten OPSCC vor. Daten der Uniklinik Gießen bekräftigen den berichteten Inzidenztrend. Zwischen 2000 und 2017 kam es hier so einer Verdopplung des Anteils der HPV-assoziierten OPSCC an der Gesamtzahl der behandelten OPSCC ⁵². Im jährlichen Vergleich der Jahre 2004 bis 2017 liegt der Prozentsatz der HPV-assoziierten OPSCC in Köln jeweils einige Prozentpunkte über dem Prozentsatz der HPV-assoziierten OPSCC in Gießen. Während Köln als urbane Region betrachtet werden kann, fällt Gießen eher in eine ländliche Region.

Ein allgemeiner Anstieg der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. Hier muss angemerkt werden, dass die retrospektive Datenerhebung an einer einzelnen Klinik mit durchschnittlich ca. 35 Erstdiagnosen pro Jahr nicht als repräsentativ hinsichtlich des absoluten Inzidenztrends gelten kann. Ein allgemeiner Anstieg der Inzidenz von OPSCC darf jedoch als gesichert betrachtet werden und konnte für den Regierungsbezirk Köln, das Bundesland Nordrhein-Westfalen und die Bundesrepublik Deutschland (vergleiche Kapitel 2.3.4) gezeigt werden.

Im internationalen Vergleich zeigten sich die Werte an der Uniklinik Köln vergleichbar mit den Inzidenzraten in den USA oder Nordeuropa.

Bezüglich der HPV-Diagnostik konnte in der vorliegenden Arbeit eine durchaus zufriedenstellende Quote an dichotom erfolgter Diagnostik erreicht werden. Somit konnte eine valide Aussage zum relativen Anteil der HPV-assoziierten OPSCC an den OPSCC mit erfolgter HPV-Diagnostik ermöglicht werden. Da in der vorliegenden Arbeit nur dichotom-positive OPSCC als HPV-assoziiert klassifiziert wurden, sollte hier zudem eine hohe Sensitivität vorliegen. Wäre eine Testung nur bezüglich p16 erfolgt, so wären die Inzidenzen noch höher zu verordnen (siehe Abbildung 9). Da international die UICC-Klassifikation zur Anwendung kommt und hier nur p16 als Marker einer HPV-Assoziation genutzt wird, könnte dies auch die berichteten hohen Inzidenzraten in den USA teilweise erklären.

4.2 HPV-Subtypen

Wie in der Literatur vorbeschrieben, zeigt sich in der vorliegenden Auswertung HPV16 führend bei HPV-assoziierten OPSCC. In 87,8% der HPV-assoziierten OPSCC konnte HPV16 nachgewiesen werden. Mit nur 2,2% fällt der Anteil von HPV18 deutlich geringer aus.

Zu beachten ist, dass in der Literatur auch Unterschiede der Verteilung der HPV-Subtypen bei HPV-assoziiertem OPSCC hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit beschrieben sind. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 konnte aufzeigen, dass HPV18 deutlich häufiger bei dunkelhäutigen Patienten (in der Literatur als *Blacks* bezeichnet) auftritt. Hier wurde ein Anteil von 14,8% bei HPV-assoziiertem OPSCC berichtet, während HPV18 bei als *Whites* klassifizierten Patienten nur in 1,1% der HPV-assoziierten OPSCC auftrat⁵³. In der vorliegenden Arbeit wurde die ethnische Zugehörigkeit der Patienten nicht erfasst. Es ist jedoch mit großer Sicherheit davon auszugehen, dass im vorliegenden Patientenkollektiv nur wenige dunkelhäutige Patienten zu finden waren.

Beim Zervixkarzinom der Frau zeigt sich HPV16 ebenso führend. Für HPV18 wird hier ein Anteil von ca. 15% berichtet⁵⁴.

4.3 Lokalisation der OPSCC im Oropharynx

Wie erwartet waren die meisten OPSCC entweder in Tonsille (38,6%) oder dem Zungengrund (23,4%) lokalisiert. Ein gewisser Teil der OPSCC betraf entweder mehrere Teilbereiche des Oropharynx (13,0%) oder trat als Tumor multipler pharyngealer Abschnitte auf (13,4%). Es ist davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil dieser Fälle initial von der Tonsille oder dem Zungengrund ausgegangen sind, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch so weit vorgeschritten waren, dass die primäre Lokalisation nicht mehr zu bestimmen war.

Unter Berücksichtigung des HPV-Status zeigte sich, dass HPV-assoziierte OPSCC vorrangig in der Tonsille oder dem Zungengrund auftraten (vergleiche Kapitel 4). Es erscheint auf den ersten Blick nicht zielführend für das Virus, sich in einer Region mit einer hohen Immunzellendichte niederzulassen. Die Literatur berichtet jedoch, dass das Kryptenepithel des lymphoepithelialen Gewebes anfällig für eine Infektion mit HPV ist, da hier eine lückenhafte Basalmembran vorliegt, welche eine virale Infektion begünstigt⁴⁵. Der Großteil der OPSCC, welche im Bereich der Vallecula, der Uvula und dem weichen Gaumen auftraten, waren HPV-negativ. Weiterhin zeigte sich, dass die Mehrheit der OPSCC, welche mehrere Teilbereiche des Oropharynx oder des Pharynx betrafen, HPV-negativ waren. In der Literatur ist vorbeschrieben, dass der Primarius eines HPV-assoziierten OPSCC bei Erstdiagnose oftmals ein kleineres T-Stadium aufweist als bei HPV-negativem OPSCC, was die vorliegenden Daten bestätigen⁵⁵.

4.4 Der Einfluss der klassischen Risikofaktoren Nikotin und Alkohol

Es zeigte sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied hinsichtlich Nikotin- und Alkoholkonsum zwischen Patienten mit HPV-assoziiertem und HPV-negativem OPSCC.

Der beschriebene Anstieg des Anteils HPV-assoziiierter OPSCC geht bei insgesamt weitgehend gleichbleibenden Fallzahlen der OPSCC an der Kölner Uniklinik einher mit weniger häufigem Auftreten HPV-negativer OPSCC. Dies lässt sich plausibel erklären mit dem seit vielen Jahren rückläufigem Konsum von Nikotin und Alkohol in Deutschland.

4.5 Demographische Daten in der Analyse

Mit ca. 75% männlichen Patienten zeigte sich die Geschlechterverteilung in der vorliegenden Kohorte analog zu den in der Literatur berichteten Werten. Wie in Kapitel 2.3.4. angeführt, scheinen verschiedene Faktoren inklusive des Sexualverhaltens hierfür verantwortlich. Aktuell wird in der Literatur diskutiert, dass auch hormonelle und molekularbiologische Faktoren die Suszeptibilität hinsichtlich der Entstehung eines HPV-assoziiertem OPSCC beeinflussen können ⁵⁶. Östrogen und Progesteron scheinen hier zum Beispiel protektiv zu wirken. Während eine multifaktorielle Genese anzunehmen ist, könnte eine prospektive Datenerfassung inklusive der Erhebung einer Sexual-Anamnese hier weitere Erkenntnisse bringen.

Eine Änderung der Geschlechterverteilung war auch im Laufe der Jahre nicht nachzuweisen. Eine Abhängigkeit der Geschlechterverteilung vom HPV-Status zeigte sich nicht. Eine gut klassifizierte Gießener Kohorte ($n = 396$, Zeitraum 2000 – 2009) konnte ebenso keine Unterschiede diesbezüglich nachweisen ¹.

Ähnliches gilt für das Patientenalter bei Erstdiagnose: Auch hier zeigte sich, wie in der Gießener Kohorte vorbeschrieben, kein Unterschied im medianen Patientenalter bei Erstdiagnose unter Berücksichtigung des HPV-Status. Dies steht im Kontrast zu Daten aus den USA, denn hier wurde berichtet, dass Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC bei Erstdiagnose jünger als Patienten mit HPV-negativem OPSCC seien ²⁵. Interessanterweise war jedoch ein Anstieg des medianen Patientenalters bei Erstdiagnose von 60,4 Jahren im Jahr 2004 auf 63,3 Jahre im Jahr 2020 nachzuweisen. Bei einer Auswertung unter Berücksichtigung des HPV-Status zeigte sich dann, dass dieser Anstieg auf einen signifikanten Anstieg des Patientenalters der HPV-negativen OPSCC-Patienten zurückzuführen war. Ebenso wie die rückläufige Inzidenz HPV-negativer OPSCC könnte dies durch den rückläufigen Nikotinkonsum in Deutschland in den letzten Jahren zu erklären sein. Keine Veränderung des Patientenalters zeigte sich wiederum bei den HPV-assoziierten OPSCC. Eine Auswertung unter Berücksichtigung des Alters bei begonnenem Nikotinkonsum war auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

4.6 Bedeutung für den klinischen Alltag und Relevanz der dichotomen Testung

In der Uniklinik Köln erfolgt seit einigen Jahren bei histopathologischer Erstdiagnose eines OPSCC standardmäßig eine Untersuchung auf p16 und HPV-DNA. Zum aktuellen Zeitpunkt hat dies in Deutschland, wie in anderen europäischen Staaten, jedoch ausschließlich eine prognostische Relevanz und keine unmittelbare Konsequenz für die weitere Therapie. Aufgrund einer relativ hohen 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate und der hohen Nebenwirkungsrate unter Standardtherapie wird eine Therapie-Deeskalation bei HPV-Assoziation diskutiert. Dies wird im angloamerikanischen Raum schon angewandt. Es ist davon auszugehen, dass dies in Zukunft im klinischen Alltag eine Umsetzung erfahren wird. Anzumerken ist, dass die Einstufung basierend auf der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation allein durch Nachweis von p16 als Surrogatmarker für eine HPV-Assoziation erfolgt. Dies liegt in der vergleichsweise kostengünstigen und einfachen Durchführung der p16-Testung begründet. Die in verschiedenen Studien gezeigte Diskrepanz zwischen Nachweis von p16 und HPV-DNA findet sich jedoch auch in der Kölner Kohorte: Ein nicht unerheblicher Teil der OPSCC-Fälle (7,2%) zeigte widersprüchliche Testergebnisse (p16-Positivität bei negativer HPV-DNA oder p16-Negativität bei nachweisbarer HPV-DNA). Besonders die Analyse der Fälle, welche eine p16-Positivität bei zeitgleich fehlendem Nachweis der HPV-DNA aufweisen, ist von großem Interesse, da sie unter Berücksichtigung der 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation als HPV-assoziierte OPSCC klassifiziert worden wären. Diese Fälle wurden in der vorliegenden Arbeit bei dichotomer Testung nicht als HPV-assoziierte OPSCC klassifiziert. Da hier nur Fälle mit dem Nachweis von HPV-DNA und positiver Testung auf p16 als HPV-assoziiert klassifiziert wurden, ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Arbeit eine valide Diskrimination zwischen HPV-Assoziation und HPV-Negativität vorliegt. Abbildung 9 in Kapitel 4.2 zeigt einen grafischen Vergleich der Inzidenzen von dichotom positiver OPSCC (orange) und p16 positiver OPSCC (blau) nach Jahren für den Zeitraum 2004 bis 2020. Neben den berichteten Fällen mit widersprüchlicher Diagnostik (7,2% aller Fälle) können Fälle mit erfolgter p16-Diagnostik und unklarer bzw. nicht erfolgter HPV-Diagnostik die vorliegende Diskrepanz erklären. Auf den ersten Blick zeigt sich eine hohe Übereinstimmung der jährlichen Inzidenz. Auffallend ist, dass in fast jedem Jahr die berichteten Werte für p16-Positivität höher ausfallen als für die dichotom positiv getesteten Fälle.

4.7 Prognose und Überleben

In der Kölner Kohorte zeigte sich hinsichtlich der Prognose ein ähnliches Bild wie in der Literatur: Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC hatten eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit HPV-negativem OPSCC (5-Jahres-Überleben 71,2% vs. 36,3%, siehe

Kapitel 4.8). Bei signifikant höherem Nikotin- und Alkoholkonsum der Patienten mit HPV-negativem OPSCC sollten zudem Komorbiditäten und Zweitkarzinome eine Rolle hinsichtlich der schlechteren Prognose spielen, diesbezüglich lagen in der vorliegenden Kohorte jedoch keine Daten vor.

4.8 Impfung, Prävention und Zukunftsaussichten

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch Instituts hat im Juni 2018 eine Empfehlung zur Ausweitung der HPV-Impfung auf Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren ausgesprochen. Auch wenn dies in der öffentlichen Wahrnehmung oftmals vermehrt in Zusammenhang mit dem Zervixkarzinom der Frau assoziiert wird, ist dies auch unter Berücksichtigung des Inzidenztrends der HPV-assoziierten OPSCC und der hier vorliegenden Geschlechterverteilung (ca. 75% männliche Patienten) als sinnvoll zu bewerten. Anzumerken ist jedoch, dass die Impfquote äußerst niedrig ausfällt: Eine Erhebung im Jahr 2020 ergab, dass nur 31% der 15-jährigen Jugendlichen eine HPV-Impfung erhielten ⁵⁷.

Sowohl die Literatur als auch die vorliegende Arbeit zeigen, dass ca. 75% der Patienten mit HPV-assoziiertem OPSCC männlich sind, folglich erscheint eine Impfung von Jungen hier wichtig und sinnvoll. Während es für das Zervixkarzinom der Frau bereits nachgewiesen ist, dass die Impfung wirksam ein HPV-assoziiertes Zervixkarzinom verhindern kann, so liegen beim OPSCC hier noch keine Daten vor. Eine Zulassung des Impfstoffes zur Prävention eines OPSCC existiert zudem nicht. Dies liegt vorrangig an den folgenden zwei Problemen: Zum einen fehlen beim OPSCC, anders als beim Zervixkarzinom, prä-maligne Tumorstufen, welche im Rahmen einer Impfstudie als Endpunkt dienen könnten. Zum anderen spielt die ausgeprägte Latenzzeit zwischen Infektion und Auftreten eines OPSCC eine Rolle. Ein Rückgang der Inzidenz von HPV-assoziierten OPSCC bedingt durch den Effekt einer Impfung wäre erst mit einer Latenz von mindestens zehn bis 20 Jahren zu erwarten. Hierzu liegen noch keine Daten vor und vorerst ist kein Effekt durch die Impfung hinsichtlich des Inzidenztrends zu erwarten. Da die HPV-Subtypen (vorrangig HPV16 und HPV18) und die Mechanismen der Karzinogenese bei Zervixkarzinom und OPSCC gleich sind, ist davon auszugehen, dass eine HPV-Impfung auch OPSCC wirksam verhindern kann. Es existieren zudem Daten, welche nachweisen, dass eine orale Infektion mit HPV-Hochrisiko-Subtypen durch eine Impfung signifikant reduziert werden kann ⁵¹. Auf eine schon bestehende oder zurückliegende Infektion hat eine HPV-Impfung keinen Einfluss.

Weitere präventive Maßnahmen stellen bewährte Mittel zum Schutz vor einer Geschlechtskrankheit dar (Kondome, Oral-/Zungenkondome, Mundschutz). Zudem erscheint es sinnhaft, dass weitere Mittel der Primärprävention ausgeschöpft werden sollten, zum Beispiel Kampagnen zur Aufklärung der Bevölkerung.

4.9 Limitationen und weiterer Forschungsbedarf

Hervorzuheben sind die Limitationen einer retrospektiven Datenerhebung. Zweifelsohne kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine unvollständige Datenlage vorliegt. Anzuführen ist hier am ehesten der Zeitraum der Jahre 2004 bis 2009: Auch nach ausführlicher Aktenanamnese, inklusive Abfragen des elektronischen Patienten-Dokumentationssystems ORBIS, und Durchgehen bestehender Datenbanken zeigten sich in der deskriptiven Datenanalyse am ehesten unvollständige Patientenzahlen. Unabhängig davon zeigte sich auch unter Berücksichtigung dieses Zeitraums ein signifikanter Anstieg der HPV-Assoziation. Der Vollständigkeit halber erfolgte jedoch eine erneute Auswertung bezogen auf den Zeitraum der Jahre 2009 bis 2020.

Bezüglich des weiteren Forschungsbedarfs lässt sich festhalten, dass mittels prospektiver Datenerfassung in der Zukunft zum einen eine möglichst vollständige Datenlage erreicht werden könnte. Zum anderen könnte mittels strukturierter Fragebögen eine noch genauere Erfassung und Auswertung epidemiologischer Faktoren (z.B. sozioökonomischer Natur, Sexualverhalten) erfolgen. Im Rahmen einer prospektiven Datenerfassung wäre dann auch eine genauere Analyse von Überlebensdaten möglich, besonders in Hinsicht auf den berichteten Überlebensvorteil von Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC.

Da mittlerweile die p16- und HPV-Diagnostik regelhaft bei Erstdiagnostik eines OPSCC erfolgt, sollte die vorliegende Arbeit in den nächsten Jahren um ein valides Kollektiv bereichert werden. Es muss sich zeigen, ob sich der Inzidenztrend weiterhin fortsetzt, oder ob bezüglich des Anteils der HPV-assoziierten OPSCC ein gewisses Plateau erreicht wird.

Zur besseren Einschätzung sollten zudem Erhebungen zum nationalen Inzidenztrend der HPV-assoziierten OPSCC erfolgen, da Köln als urbane Region und einzelnes Zentrum hier nicht repräsentativ sein könnte.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Wittekindt C, Wagner S, Sharma S, *et al.* HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otol* 2018; **97**: S48–113.
- 2 RKI - RKI-Ratgeber - Humane Papillomviren. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HPv.html;jsessionid=98FBF569B02EB8921F610E07713314C3.internet121#doc11064408bodyText5 (accessed June 25, 2021).
- 3 de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; **324**: 17–27.
- 4 Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018; **47**: 14–26.
- 5 Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health* 2016; **4**: e609–16.
- 6 Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; **24**: S35–41.
- 7 Wuerdemann N, Doescher J, Laban S, Hoffmann TK, Klusmann JP. Humane Papillomaviren und das Oropharynxkarzinom: Frequently asked questions. *Onkologie* 2019; **25**: 224–31.
- 8 Martel C de, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer* 2017; **141**: 664–70.
- 9 Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral Human Papillomavirus in Healthy Individuals: A Systematic Review of the Literature. *Sexually Transmitted Diseases* 2010; **37**: 386–91.
- 10 Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2014; **50**: 380–6.
- 11 Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin H-Y, *et al.* Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *The Lancet* 2013; **382**: 877–87.
- 12 D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, *et al.* Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *International Journal of Cancer* 2007; **121**: 143–50.
- 13 Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; **67**: 918–24.
- 14 Wagner S, Reder H, Sharma SJ, Würdemann N, Wittekindt C, Klusmann JP. Das HPV-getriebene Oropharynxkarzinom – Inzidenz, Trends, Diagnose und Therapie. *Urologe* 2018;

57: 1457–63.

- 15 Chaturvedi AK, D'Souza G, Gillison ML, Katki HA. Burden of HPV-positive oropharynx cancers among ever and never smokers in the U.S. population. *Oral Oncology* 2016; **60**: 61–7.
- 16 Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, *et al.* Tobacco Smoking and Increased Risk of Death and Progression for Patients With p16-Positive and p16-Negative Oropharyngeal Cancer. *JCO* 2012; **30**: 2102–11.
- 17 Dietz A, Pirlich M, Wiegand S. Aktueller Status der Therapie und Prophylaxe des Oropharynxkarzinoms. *Laryngo-Rhino-Otol* 2018; **97**: 123–37.
- 18 RKI. Gesundheitsverhalten in Europa – Vergleich ausgewählter Indikatoren für Deutschland und die Europäische Union. 2017. DOI:10.17886/RKI-GBE-2017-024.
- 19 Wittekindt C, Wagner S, Mayer C, Klußmann J. Grundlagen der Tumorentstehung und die Bedeutung Humaner Papillomaviren (HPV) bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2012; **91**: S1–26.
- 20 Waterboer T, Brenner N, Gallagher R, *et al.* Early Detection of Human Papillomavirus–Driven Oropharyngeal Cancer Using Serology From the Study of Prevention of Anal Cancer. *JAMA Oncol* 2020; **6**: 1806.
- 21 Wuerdemann N, Jain R, Adams A, *et al.* Cell-Free HPV-DNA as a Biomarker for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma—A Step Towards Personalized Medicine? *Cancers* 2020; **12**: 2997.
- 22 Würdemann N, Wagner S, Sharma SJ, *et al.* Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol* 2017; **7**: 129.
- 23 Arenz A, Ziemann F, Mayer C, *et al.* Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines due to cell cycle dysregulation and induction of apoptosis. *Strahlenther Onkol* 2014; **190**: 839–46.
- 24 Saber CN, Grønhøj Larsen C, Dalianis T, von Buchwald C. Immune cells and prognosis in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: Review of the literature. *Oral Oncology* 2016; **58**: 8–13.
- 25 Gillison ML, D'Souza G, Westra W, *et al.* Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16–Positive and Human Papillomavirus Type 16–Negative Head and Neck Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2008; **100**: 407–20.
- 26 Suchan M, Wuerdemann N, Sharma SJ, Klusmann JP. Das HPV-positive Oropharynxkarzinom – eine Entität mit steigender Inzidenz. *HNO* 2021; **69**: 599–608.
- 27 D'Souza G, Pawlita M, Westra WH. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *n engl j med* 2007; : 13.
- 28 Pickard RKL, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML. The Prevalence and Incidence of

Oral Human Papillomavirus Infection Among Young Men and Women, Aged 18–30 Years. *Sexually Transmitted Diseases* 2012; **39**: 559–66.

29 Farsi NJ, El-Zein M, Gaided H, *et al.* Sexual behaviours and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology* 2015; **39**: 1036–46.

30 Blumberg J, Monjane L, Prasad M, Carrilho C, Judson BL. Investigation of the presence of HPV related oropharyngeal and oral tongue squamous cell carcinoma in Mozambique. *Cancer Epidemiology* 2015; **39**: 1000–5.

31 Gupta A, Perkins RB, Ortega G, Feldman S, Villa A. Barrier use during oro-genital sex and oral Human Papillomavirus prevalence: Analysis of NHANES 2009-2014. *Oral Dis* 2019; **25**: 609–16.

32 Innerhofer V, Kofler B, Riechelmann H. High-Risk-HPV-Infektionen im Kopf-Hals-Bereich – Welche Bedeutung hat das Sexualverhalten? *Laryngorhinotologie* 2020; **99**: 647–57.

33 D'Souza G, Gross ND, Pai SI, *et al.* Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients With Oropharyngeal Cancer and Their Partners. *JCO* 2014; **32**: 2408–15.

34 Prigge E-S, Toth C, Dyckhoff G, *et al.* p16INK4a/Ki-67 co-expression specifically identifies transformed cells in the head and neck region. *International Journal of Cancer* 2015; **136**: 1589–99.

35 Lechner M, Chakravarthy AR, Walter V, *et al.* Frequent HPV-independent p16/INK4A overexpression in head and neck cancer. *Oral Oncology* 2018; **83**: 32–7.

36 Wagner S, Prigge E-S, Wuerdemann N, *et al.* Evaluation of p16INK4a expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation. *Br J Cancer* 2020; **123**: 1114–22.

37 Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; published online Feb 1. DOI:10.1038/s41571-022-00603-7.

38 Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncology* 2014; **50**: 387–403.

39 Zentrum Für Krebsregisterdaten (ZfKD) Im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2019_2, verfügbare Diagnosejahre bis 2017 (für die neuen Bundesländer nur bis Diagnosejahr 2016). 2020. DOI:10.18444/5.03.01.0005.0015.0002.

40 Landeskrebsregister NRW gGmbH. Interaktive Datenbankabfrage Landeskrebsregister NRW gGmbH. <https://www.landeskrebsregister.nrw/krebs-in-nrw/interaktive-datenbankabfrage/> (accessed Aug 20, 2021).

41 Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, *et al.* Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma?

International Journal of Cancer 2009; **125**: 362–6.

42 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, *et al.* Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *JCO* 2011; **29**: 4294–301.

43 Reuschenbach M, Tinhofer I, Wittekindt C, Wagner S, Klussmann JP. A systematic review of the HPV-attributable fraction of oropharyngeal squamous cell carcinomas in Germany. *Cancer Med* 2019; **8**: 1908–18.

44 Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JCO* 2015; **33**: 3235–42.

45 Pan C, Issaeva N, Yarbrough WG. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018; **3**: 12.

46 Wagner S, Wittekindt C, Sharma SJ, *et al.* Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. *Br J Cancer* 2017; **116**: 1604–11.

47 Reuschenbach M, Wagner S, Würdemann N, *et al.* Humane Papillomviren bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregion: Relevanz für Prognose, Therapie und Prophylaxe. *HNO* 2016; **64**: 450–9.

48 Welters MJP, Ma W, Santegoets SJAM, *et al.* Intratumoral HPV16-Specific T Cells Constitute a Type I–Oriented Tumor Microenvironment to Improve Survival in HPV16-Driven Oropharyngeal Cancer. *Clin Cancer Res* 2018; **24**: 634–47.

49 Koch-Institut R. Epidemiologisches Bulletin 1/2017. *Robert Koch* 2017; : 16.

50 RKI - 2018 - HPV-Impfempfehlung für Jungen veröffentlicht. https://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2018/07_2018.html (accessed April 29, 2021).

51 Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, *et al.* Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *JCO* 2018; **36**: 262–7.

52 Wittekindt C, Wagner S, Bushnak A, *et al.* Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res* 2019; **12**: 375–82.

53 Ragin C, Liu JC, Jones G, *et al.* Prevalence of HPV infection in racial–ethnic subgroups of head and neck cancer patients. *Carcinogenesis* 2017; **38**: 218–29.

54 Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2013; **382**: 889–99.

55 Stenmark MH, Shumway D, Guo C, *et al.* Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States: HPV-Related Oropharynx Cancer in the U.S. *The Laryngoscope* 2017; **127**: 2270–8.

56 Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers.

Br J Cancer 2020; **122**: 306–14.

57 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Lücken bei HPV-Impfquote von Jugendlichen. Deutsches Ärzteblatt. 2020; published online April 21. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/112123/Luecken-bei-HPV-Impfquote-von-Jugendlichen> (accessed June 28, 2021).

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Seite 22	Abbildung 1: Inzidenzraten OPSCC 1997 - 2017 in Deutschland (Zungengrund-, Tonsillen- und Oropharynxkarzinom, basierend auf ICD10-Codes), Datenbankabfrage Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut.
Seite 23	Abbildung 2: Inzidenzraten OPSCC 2006 - 2017 in Nordrhein-Westfalen (Abfrage basierend auf ICD10-Codes), Datenbankabfrage Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen.
Seite 24	Abbildung 3: Inzidenzraten OPSCC 2006 - 2017 im Regierungsbezirk Köln (Abfrage basierend auf ICD10-Codes), Datenbankabfrage Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen.
Seite 31	Abbildung 4: Allgemeine Fallzahlen OPSCC 2004 - 2020
Seite 32	Abbildung 5: Prozentualer Anteil HPV-assoziiertes OPSCC 2004 - 2020 (dichotom positiv)
Seite 33	Abbildung 6: Prozentualer Anteil HPV-assoziiertes OPSCC 2009 - 2020 (dichotom positiv)
Seite 34	Abbildung 7: Prozentualer Anteil HPV-assoziiertes OPSCC 1997, 2001, 2004 - 2020 (dichotom positiv)
Seite 35	Abbildung 8: Prozentualer Anteil p16-positives OPSCC 2004 - 2020
Seite 35	Abbildung 9: Vergleich des prozentualen Anteils dichotom positiver OPSCC (orange) und p16-positiver OPSCC (blau) nach Jahren 2004 - 2020.
Seite 38	Abbildung 10: Medianes Patientenalter bei Erstdiagnose nach Jahren 2004 - 2020

Seite 38	Abbildung 11: Medianes Patientenalter bei Erstdiagnose in den Jahren 2004 - 2020 nach HPV-Status
Seite 39	Abbildung 12: Anteil der männlichen Patienten (blau) und weiblichen Patienten (orange) nach Jahren 2004 - 2020
Seite 41	Abbildung 13: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier unter Berücksichtigung des HPV-Status

6.2 Tabellenverzeichnis

Seite 16	Tabelle 1: TNM-Klassifikation OPSCC, 8. Auflage (2017)
Seite 17	Tabelle 2: UICC-Klassifikation OPSCC
Seite 36	Tabelle 3: Sublokalisationen der OPSCC ($n = 539$)
Seite 37	Tabelle 4: Sublokalisationen der OPSCC in Abhängigkeit vom HPV-Status
Seite 40	Tabelle 5: Risikofaktoren der OPSCC in Abhängigkeit vom HPV-Status

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teile der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit wurden im Rahmen der 93. Jahreshauptversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (25. Mai bis 26. Mai 2022) als digitales Poster mit mündlicher Erläuterung präsentiert. Dies geschah nach Rücksprache und im Einvernehmen mit dem Betreuer Herrn Prof. Dr. Klußmann.

