

DISSERTATION

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei  
5-Jahres-Überlebensraten von oropharyngealen Tumoren  
mit und ohne HPV-Infektion.

Sex-related differences in 5-year survival rates of oropharyn-  
geal tumors with and without HPV infection.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sally Hannah Maria Preißner

Erstbetreuerin: Prof. Dr. med. dent. Susanne Nahles  
Datum der Promotion: 23.03.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Zusammenfassung.....	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Malignome im Kopf-Hals-Bereich.....	3
1.2 Die Rolle des humanen Papilloma-Virus.....	4
1.3 Real World Datenanalyse.....	7
1.4 Fragestellung.....	8
2 Methodik.....	9
2.1 Definition der Kohorten.....	9
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
2.3 HPV-Testung.....	11
2.4 Propensity-Score-Matching (PSM).....	11
2.5 Kaplan-Meier Analysen.....	12
3. Ergebnisse.....	13
4. Diskussion.....	21
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	21
4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	22
4.3 Stärken und Schwächen der Studie.....	23
4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....	23
5. Schlussfolgerungen.....	25
Literaturverzeichnis.....	26
Eidesstattliche Versicherung.....	31
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	32
Druckexemplar(e) der Publikation(en).....	33
Lebenslauf.....	41

Komplette Publikationsliste.....	42
Danksagung .....	43

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Charakteristika der Gesamtkohorte mit Häufigkeiten der Tumorentitäten und Geschlechterverteilung.....	13
<b>Tabelle 2:</b> Überlebensraten oropharyngealer Karzinome nach ICD-10 Code und Geschlecht aufgeschlüsselt.....	15
<b>Tabelle 3:</b> Tonsillenkarcinome – exemplarische multivariate Analyse.....	17

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> <i>Modifiziertes CONSORT Flow Diagramm [52].</i> .....	10
<b>Abbildung 2:</b> <i>Hazard Ratios für HPV-positive Tumoren im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren.</i> .....	16
<b>Abbildung 3:</b> <i>Kaplan-Meier Analysen</i> .....	19

## Zusammenfassung

Oropharyngeale Tumore haben trotz moderner Operationsverfahren und umfangreichen adjuvanten Therapieansätzen, sowie etablierten Präventionsstrategien insgesamt immer noch eine relativ schlechte Prognose. Der Einfluss des humanen Papillomavirus (HPV) als Risikofaktor und prognostischer Faktor wird kontrovers diskutiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 144.969 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 Codes C00-C13), mit einer Subkohorte aus 62.775 Tumoren des Oropharynx (Zungengrund (C01), Tonsillen (C09), Oropharynx (C10)) hinsichtlich HPV-Status analysiert. Hierfür haben wir elektronische Gesundheitsdaten aus 60 Gesundheitsorganisationen aus 30 Ländern verwendet. Kaplan-Meier Analysen und Hazard Ratios (HR) wurden für die Gesamtkohorte, sowie separat für die einzelnen Entitäten des Oropharynx für Männer und Frauen separat und im direkten Vergleich kalkuliert. Die Kohorten wurden hinsichtlich Alter, sowie Nikotin- und Alkoholabhängigkeit über ein Propensity-Score-Matching angeglichen. Für die Gesamtkohorte konnten wir feststellen, dass die 5-Jahres-Überlebensraten für HPV-positive Patienten etwas besser sind als für HPV-negative Patienten, wobei nach 1:1 Matching nach Alter und Geschlecht kein signifikanter Überlebensvorteil besteht (HR: 1,126 (0,897-1,413)). Bei unserer Betrachtung der einzelnen Tumorentitäten des Oropharynx hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede ergab sich ein heterogenes Bild. Während sich bei Tumoren der Tonsillen und des Oropharynx für Frauen ein nicht-signifikanter positiver prognostischer Faktor andeutete, gab es für Männer einen signifikanten positiven prognostischen Faktor für Tumore des Oropharynx. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der HPV-Status für die Prognose bei einigen Tumorentitäten relevant sein kann und dass geschlechtsspezifische Unterschiede in zukünftigen Studien in Betracht gezogen werden sollten.

## Abstract

Oropharyngeal tumors still have a relatively poor prognosis despite modern surgical procedures and extensive adjuvant therapy approaches, as well as established prevention strategies. The influence of human papillomavirus (HPV) as a risk factor and prognostic factor is controversially discussed. In this work, 144,969 patients with head and neck tumors (ICD-10 codes C00-C13), with a subcohort of 62,775 tumors of the oropharynx (base of tongue (C01), tonsils (C09), oropharynx (C10)) were analyzed regarding HPV status. To this end, we used electronic health records from 60 health organizations in 30 countries. Kaplan-Meier analyses and hazard ratios (HR) were calculated for the overall cohort, as well as separately for the individual entities of the oropharynx for men and women separately and in direct comparison. Cohorts were matched for age and nicotine and alcohol dependence via propensity score matching. For the overall cohort, we found that 5-year survival rates were slightly better for HPV-positive patients than for HPV-negative patients, with no significant survival advantage after 1:1 matching for age and sex (HR, 1.126 (0.897-1.413)). Our consideration of the individual tumor entities of the oropharynx concerning sex-specific differences revealed a hetero-genic picture. While there was a non-significant positive prognostic factor for tumors of the tonsil and oropharynx for women, there was a significant positive prognostic factor for tumors of the oropharynx for men, also in direct comparison to women [HR, 1.077 (0.602-1.926)]. Our results indicate that HPV status may be relevant to prognosis in some tumor entities and that sex differences should be considered in future studies.

# 1 Einleitung

## 1.1 Malignome im Kopf-Hals-Bereich

Krebserkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches, von denen 95 % histologisch betrachtet Plattenepithelkarzinome sind, umfassen Krebserkrankungen der Mundhöhle, des Nasopharynx, des Hypopharynx und des Oropharynx [1]. Bei den Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich handelt es sich um die 7. häufigste Tumorentität, jedoch sind Disparitäten sowohl regional, in der Geschlechterverteilung, als auch in der Inzidenz zu verzeichnen [2]. Wichtige Risikofaktoren, die in der Entartung der Zelltransformationen eine Rolle spielen, sind vor allem der chronische Alkoholabusus und Nikotinkonsum [3, 4]. In Kombination verstärkt sich dieser Effekt nennenswert [5], denn Alkohol führt zur Steigerung der Permeabilität der Mukosa, sodass tabakassoziierte Nitrosamine vermehrt aufgenommen werden [6].

Im Jahr 2019 sind knapp 15.000 Neuerkrankungen in Deutschland verzeichnet worden [7]. Vor allem Männer mittleren Alters (55-65-Jährige) sind von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich (ICD-10 C00-C14) betroffen, hinzukommt, dass Männer doppelt so häufig erkranken wie Frauen [8]. Jedoch steigt die Zahl der erkrankten Frauen zunehmend [9, 10]. Ein Anstieg der Erkrankung ist weltweit zu registrieren, die Inzidenz beläuft sich auf 200-350.000 Neuerkrankungen pro Jahr [11, 12].

Oropharynxkarzinome (OPCs) zählen zu den häufigsten Unterformen von Kopf- und Halskrebs Kopf-Hals-Krebses [13]. Der Oropharynx setzt sich aus dem weichen Gaumen, den Tonsillen, der posterioren Pharynxwand und dem Zungengrund zusammen [14].

Häufig bleiben Kopf-Hals-Tumore lange unerkant, da die ersten Symptome oft unspezifisch sind. Dazu gehören Heiserkeit, eine Schwellung am Hals, farblich sich abhebende Flecken in der Mundhöhle oder Schluckstörungen. Vorerst sollte die Anamnese des Patienten erhoben werden und anschließend die klinische Untersuchung durchgeführt werden. Tumore in der Mundhöhle werden am häufigsten anhand von Mundschleimhautveränderungen erkannt [15]. Oftmals kommt es zu Verzögerungen im Behandlungsbeginn, auf Grund von Verkennungen des Befundes, z.B. in Form von Verletzungen oder Druckstellen. Auf Grund dessen ist nicht davon auszugehen, dass Patienten selbstständig Veränderungen ihrer Mundschleimhaut wahrnehmen und richtig interpretieren [16].

Zur Diagnosesicherung gibt es diverse Verfahren, die Anwendung finden können. Befindet sich der Tumor in einem zugänglichen Bereich kann mittels einer Bürstenbiopsie die

erste histopathologische Untersuchung der Zellen erfolgen [17]. Alternativ werden Gewebeproben im Rahmen einer Endoskopie erworben, dies ist vor allem in den Bereichen der Luft- und Speisewege notwendig [18]. Die Sonographie findet Anwendung im Halsbereich und stellt, bei lymphogener Metastasierung des Tumors, vergrößerte Lymphknoten dar. Anhand einer Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) kann die Ausdehnung des Tumors exakt bestimmt werden [19]. Bei einer CT ist zusätzlich die Knochenbeteiligung des umgebenden Gewebes beurteilbar. Für das adäquate Therapiemanagement spielt die Stadieneinteilung eine entscheidende Rolle in der Tumordiagnostik. Hierbei ist die Größe des Primärtumors von Relevanz, die Ausdehnung in lokale Lymphknoten und das Vorliegen von Fernmetastasen. Die Einteilung folgt der internationalen Tumor-, Nodes- und Metastasen-Klassifikation (TNM-Klassifikation) der World Health Organisation. Unterschieden wird in Stadium I/II, welche lokal begrenzt sind und Stadium III/IV, die eine bereits fortgeschrittene Ausdehnung aufweisen [20]. Von diesen Stadien ist sowohl die Therapie als auch die Prognose abhängig. Sofern ein Tumor in der Kopf-Hals-Region frühzeitig festgestellt und therapiert wird, ist die Prognose gut [21]. Die Therapie eines Kopf-Hals-Tumors wird interdisziplinär durchgeführt.

Die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors ist meist der erste Therapieschritt [22]. Die Tumorsektion sollte, sofern möglich, mit einem Sicherheitsabstand von circa 5 mm erfolgen. Abhängig vom Stadium des Tumors wird anschließend eine ein- oder beidseitige Ausräumung der Lymphknoten des Halses, auch Neck Dissection bezeichnet, vorgenommen [23]. Je nach Lokalisation des Tumors müssen verschiedene Bereiche von drainierenden Lymphknoten entfernt werden. Die Tumorausdehnung, Tumorentität und der Allgemeinzustand des Patienten können eine Radiotherapie notwendig machen. Wichtig hierbei ist es, Risikostrukturen, wie Speicheldrüsen und das Rückenmark zu schützen und zahnärztliche Maßnahmen vorab durchzuführen, um das Risiko einer Osteoradionekrose zu minimieren [24].

## **1.2 Die Rolle des humanen Papilloma-Virus**

Trotz der Abnahme der klassischen Risikofaktoren für maligne Transformationen, wie Nikotin- und Alkoholabusus, nimmt die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumore auf Grund der epidemischen Ausbreitung von HPV-positiven Karzinomen insgesamt weiter zu [25]. In den letzten Jahren rückte zunehmend das humane Papillomavirus (HPV) als Risikofaktor für

oropharyngeale Karzinome bei jüngeren Patienten in den Fokus [26], weniger betrifft dies den Bereich der Mundhöhle oder des Nasopharynx [7].

In den USA und in West-Europa sind 70-80 % aller Oropharynxkarzinome mit HPV assoziiert [20], dabei handelt es sich in 90 % der Fälle um den Hochrisiko-Typen HPV-16, die restlichen Fälle werden durch die Hochrisiko-Typen HPV-18 und HPV-33 verursacht [27]. Über 200 Genotypen von HPV wurden identifiziert, von denen insgesamt 15 onkogenes Potenzial aufgewiesen haben und zur Hochrisikogruppe gehören [28].

Innerhalb von ein bis zwei Jahren wird bei 90 % der betroffenen Patienten eine Ausheilung des Virus verzeichnet, jedoch bei 10 % der Betroffenen persistiert das Virus und es besteht ein erhöhtes Risiko der Entstehung einer malignen Transformation [29].

Der Hauptrisikofaktor für die Infektion mit HPV ist das Sexualverhalten, da HPV zu den sexuell übertragbaren Krankheiten zählt, dabei bildet die Anzahl der oralen Geschlechtspartner den stärksten Faktor [30]. Die Patienten sind häufig jünger und gesünder (mittleres Alter bei Diagnose: 54 Jahre), haben einen hohen sozioökonomischen Status und die Betroffenen konsumieren signifikant weniger Tabak und Alkohol [31-33]. Die in der Literatur vorherrschende Ansicht ist, dass HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome eine günstigere Prognose haben als HPV-negative Oropharynxkarzinome [34]. Wiederum ist nicht außer Acht zu lassen, dass in anderen Studien darauf aufmerksam gemacht wird, dass die Patienten mit HPV-assoziierten OPCs zum Zeitpunkt der Diagnose jünger sind und weniger Komorbiditäten aufweisen als die dazu im Vergleich stehenden HPV-negativen OPCs [35].

Bei den HPV handelt es sich um unverhüllte Viren mit doppelsträngiger DNA mit ausgeprägtem Epithelotropismus. Die Viren können traumatisiertes Epithel zum Beispiel durch Geschlechtsverkehr genital oder durch Fellatio intraoral infizieren und die eigene DNA in den Zellkern integrieren und fortan mit der Replikation beginnen [36]. Die Proteine E6 und E7 sind für das onkogene Potenzial verantwortlich. E6 leitet den Abbau von p53 ein, dadurch kommt es zur Hemmung von Apoptose und DNA-Reparatur und folglich zu Genominstabilitäten. Das Onkoprotein E7 ist für die Bindung und Inaktivierung des Retinoblastomproteins verantwortlich, wodurch die Zelle von der G2-Phase in die S-Phase übergeht und proliferiert. Diese dadurch entstehenden unkontrollierten Proliferationen von Zellen können zu malignen Transformationen führen [37]. Als Surrogatmarker eines HPV-Infektes kann das überexprimierte p16 durch Inaktivierung des Retinoblastomproteins dienen [38].

Die klinische Diagnose einer HPV-Infektion ist anspruchsvoll, da sich die meisten HPV-positiven oropharyngealen Karzinome lediglich als kleine Primärtumore, histologisch betrachtet als nicht keratinisierte, basaloide und undifferenzierte Plattenepithelkarzinome darstellen. Deshalb wird die Diagnose oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Trotz der Tatsache, dass das Geschlecht als unabhängiger prognostischer Parameter für die Manifestation von HPV-assoziierten OPC identifiziert wurde [39], liegen bisher keine Studien über den Einfluss des Geschlechts auf die Langzeitüberlebensraten vor.

Der erste Impfstoff gegen HPV (Gardasil®4) wurde 2006 von der FDA in den USA zugelassen, später wurden weitere zwei zugelassen: Cervarix® und Gardasil®9. Sie schützen alle vor den HPV-Typen 16 und 18, die zu den Hochrisikotypen der Zervixkarzinomentstehung gehören. Gardasil®9 zeigt zusätzlich eine protektive Wirkung bei fünf weiteren Hochrisiko-HPV-Typen (31, 33, 45, 52, 58) [40]. Durch die HPV-Vakzination können nahezu 99 % der HPV-Infektionen und kanzerogenen Vorstufen verhindert werden. Die HPV-Impfstoffe sollen auch vor anderen HPV-assoziierten anogenitalen Tumoren und auch Kopf-Halstumoren schützen. Die Ständige Impfkommission empfiehlt seit 2018 die HPV-Impfung für alle ab einem Alter von 9 Jahren, sowohl Mädchen als auch Jungen. Die Impfung von Jungen verringert die Inzidenz des Zervixkarzinoms und anderer anogenitaler Tumorerkrankungen signifikant. Die höchste Wirksamkeit wird nur erzielt bei HPV-naiven zum Zeitpunkt der Impfung. Bei versäumten Impfungen ist es zu empfehlen, diese frühstmöglich nachzuholen, spätestens bis zu einem Alter von 17 Jahren.

Es ist essenziell, dass Jungen und Mädchen vor dem ersten Sexualkontakt die vollständige Immunisierung erhalten [41]. Der Abstand und die Anzahl der Impfungen, um einen vollständigen Impfschutz zu erlangen, ist abhängig vom Alter des Impflings. Zwischen 9 und 14 Jahren sind zwei Dosen in einem Abstand von mindestens 5 Monaten sinnvoll, bei über 14-Jährigen sind abhängig vom Präparat drei Impfdosen notwendig (Cervarix®: 0-1-6 Monate; Gardasil®9: 0-2-6 Monate). Diese Zeitspanne führt zu dazu, dass eine gute Patientenadhärenz unabdingbar ist.

Die in 106 Ländern eingeführten Impfprogramme (bis 2019) sichern bislang nur ein Drittel der zwischen 9- und 14-jährigen Mädchen weltweit vor Gebärmutterhalskrebs ab [42]. In Schweden wurde von 2006-2017 eine Studie mit weiblichen Teilnehmerinnen von 10-30 Jahren durchgeführt in der gezeigt werden konnte, dass geimpfte Frauen im Vergleich zu ungeimpften Frauen ein deutlich geringeres Risiko für Zervixkarzinome aufwiesen (63 %

niedriger) [43]. Hinsichtlich der Prävention von Genitalwarzen, Krebsvorstufen und Karzinomen sind insgesamt aussichtsreiche Ergebnisse durch die HPV-Impfung zu beobachten. Um einen langfristigen Schutz vor HPV-bedingten Erkrankungen in der Bevölkerung zu gewährleisten, ist eine hohe Impfquote und stetige Aufklärung notwendig [44]. Auch ein regelmäßiges Zervixkarzinomscreening ist unabdinglich und sollte, auf Grund der sich wandelnden Sexualpraktiken, gegebenenfalls standardmäßig auf die Mundhöhle erweitert werden [45].

### 1.3 Real World Datenanalyse

Real World Daten sind Gesundheitsdaten, die nicht in randomisierten klinischen Studien erhoben werden, sondern innerhalb des Versorgungsalltags generiert werden. Die in diesem Rahmen verwendete Plattform heißt TriNetX und ist ein globales, föderiertes Gesundheitsforschungsnetz, das Zugang zu elektronischen Krankenakten (Diagnosen, Therapien, Medikamenten, Laborwerten, genetischen Informationen) aus über 80 großen Gesundheitseinrichtungen weltweit bietet. Zur Bekämpfung der Corona-Pandemie teilten einige Gesundheitsdatenbanken ihre Informationen mit der wissenschaftlichen Community, um schnell Therapiemöglichkeiten eruieren zu können [46, 47]. Generell ergeben sich aus großen Datenmengen diverse Vorteile. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen über 100 Millionen elektronische Patientendaten zur Verfügung, die kostengünstig zum Studiendesign und zur Erforschung von komplexen Zusammenhängen genutzt werden können. Es ist nicht nur möglich Daten nach Diagnosen, sondern auch nach Prozeduren, Medikationen, Laborwerten und genetischen Daten zu filtern. Die Patientendaten können nach allen Kriterien gematched werden, sodass adjustierte Kohorten entstehen. Zur Erhebung klinischer Erkenntnisse sind randomisierte klinische Studien weiterhin der Goldstandard, jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Formulierung von strengen Auswahlkriterien die Anwendbarkeit der Ergebnisse in den Praxisalltag nicht immer oder nur erschwert ermöglicht. Insbesondere die bevorzugte Auswahl junger Männer mit nur einer Erkrankung weicht von der Versorgungsrealität mit multimorbiden älteren Patienten stark ab [48]. Ebenfalls bei Sponsor-finanzierten Zulassungsstudien erfolgt die Kohortenauswahl nach strikten Vorgaben des Sponsors. Demografische Merkmale, Komorbiditäten und Ko-Therapien sind jedoch klinisch relevante Informationen, die in Real World Daten gut nachvollziehbar sind. Des Weiteren stehen weitaus mehr Patientendaten zur Verfügung, so dass es möglich ist, definierte Kohorten exakt zu matchen und in einen direkten Vergleich

zu stellen, um Confounding zu minimieren. Bei Confoundern handelt es sich um Störfaktoren in epidemiologischen Studien, der den Endpunkt einer Studie beeinflusst. Es handelt sich nicht um einen Effekt der Exposition, sodass der Confounder kein Teil der Kausalkette einer Erkrankung ist [49].

Im Zusammenhang mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich konnte beispielsweise herausgefunden werden, dass Syphilis keinen Risikofaktor für die Mortalität von Tumorpatienten darstellt [50]. In der 5-Jahres-Überlebensanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Sterberisikos. Wiederum konnten Aphthen und craniomandibuläre Dysfunktionen als Risikofaktoren für maligne Transformationen benannt werden [50, 51].

Statistische Maßzahlen zur Messung von Kohortenunterschieden sind Odds Ratio und Hazard Ratio mit Angabe von Konfidenzintervallen.

Odds Ratios werden verwendet, um die Stärke des Zusammenhangs eines Risikofaktors mit einer Krankheit auf statistische Signifikanz zu überprüfen. In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang einer Infektion mit HPV und oropharyngealen Karzinomen untersucht. Hazard Ratios berücksichtigen den Zeitverlauf und vergleichen die Sterberaten der Gruppen miteinander.

## **1.4 Fragestellung**

Inhalt dieser Untersuchung bestand in der geschlechts- und altersspezifischen Analyse einzelner Malignomentitäten im Bereich des Oropharynx mit und ohne HPV-Infektion hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensraten.

Dafür wurde die Hypothese aufgestellt, dass es weder signifikante geschlechtsspezifische noch Entitäten basierte Unterschiede in der 5-Jahres-Überlebensrate gibt.

### **Gender-Hinweis**

Zur besseren Lesbarkeit dieser Arbeit wird das generische Maskulin verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

## 2 Methodik

### 2.1 Definition der Kohorten

Diese Arbeit befasst sich mit der retrospektiven Analyse einer internationalen Kopf-Hals-Krebs-Kohorte mit 144.969 Fällen. Patienten mit Kopf- und Halstumoren wurden mittels der international anerkannten Codierung des ICD-10-Codes identifiziert. Die Abkürzung steht für "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems", um weltweit Krankheiten eindeutig zuordnen zu können und Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ICD-10-Codes C00-C13 verglichen und anschließend Subkohorten gebildet. Folgende Diagnosen beinhalten diese ICD-10 Codes:

C00 - Bösartige Neubildung der Lippe

C01 - Bösartige Neubildung des Zungengrundes

C02 - Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge

C03 - Bösartige Neubildung des Zahnfleisches

C04 - Bösartige Neubildung des Mundbodens

C05 - Bösartige Neubildung des Gaumens

C06 - Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes

C07 - Bösartige Neubildung der Parotis

C08 - Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen

C09 - Bösartige Neubildung der Tonsille

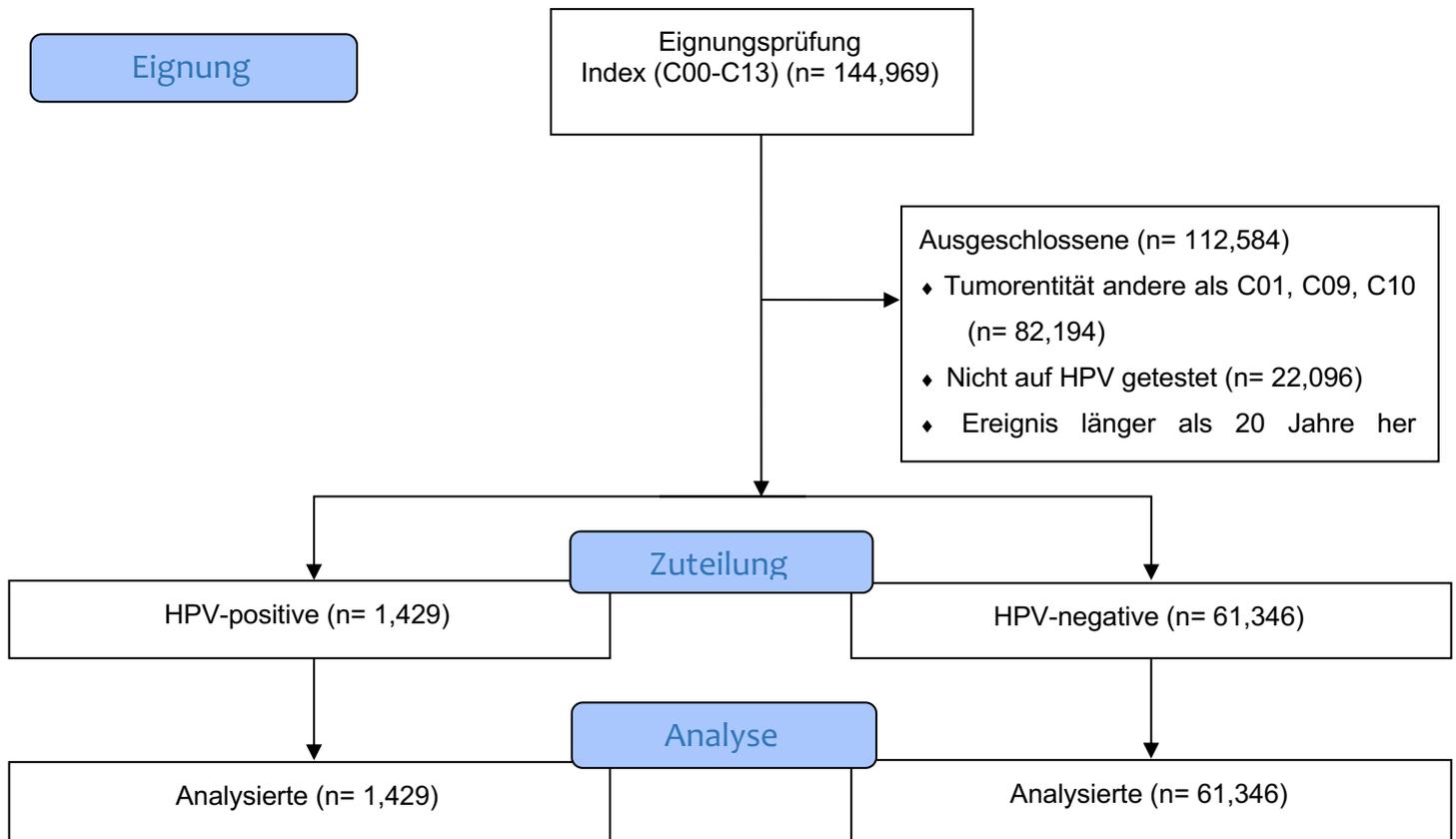
C10 - Bösartige Neubildung des Oropharynx

C11 - Bösartige Neubildung des Nasopharynx

C12 - Bösartige Neubildung des Recessus piriformis

C13 - Bösartige Neubildung des Hypopharynx

Um oropharyngeale Karzinome spezifisch zu untersuchen, sind bösartige Neubildungen des Zungengrundes, der Tonsille und des Oropharynx näher untersucht worden. Darüber hinaus wurden die betrachteten Daten in HPV-positive und HPV-negative Untergruppen sortiert. Zusätzlich wurden die Kohorten geschlechtsspezifisch unterteilt.



**Abbildung 1:** Modifiziertes CONSORT Flow Diagramm [52].

CONSORT ist ein Akronym für Consolidated Standards of Reporting Trials. Dabei handelt es sich um eine Leitlinie zur Darstellung von Studiendesigns [53].

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das wesentliche Einschlusskriterium dieser Analyse ist das Vorliegen einer bösartigen Neubildung im Zungengrund, in den Tonsillen und im Oropharynx. Anhand dessen wurden drei Kohorten eingeteilt und diese wurden jeweils in Subkohorten anhand von positiven oder negativen HPV-Status unterteilt.

### 2.3 HPV-Testung

Die Validität verschiedener Testungen gilt als umstritten [54]. In den verschiedenen Gesundheitseinrichtungen wurden verschiedene Arten der HPV-Testung durchgeführt. Die zwei häufigsten waren der DNA-Nachweis kombiniert mit RNA-Nachweis oder die p16-Immunhistochemie. Diese Kombination von Testungen wird in der S3 Leitlinie Mundhöhlenkarzinom empfohlen [55]. Im Testverfahren des HPV-DNA-Tests werden aus entnommenen Gewebeproben die viralen Nukleinsäuren hybridisiert. Hierbei kann jedoch nicht zwischen den unterschiedlichen Stadien der Karzinogenese unterschieden werden. Die viralen Onkogene E6 und E7 sind anhängig vom Infektionsstatus übermäßig exprimiert, sodass der Nachweis von HPV E6/E7-mRNA ein aussagekräftiger Marker für die Entwicklung von Krebsvorstufen darstellt. RNA-Tests weisen eine höhere Spezifität auf als DNA-Tests [56]. Bei der p16 Immunhistochemie handelt es sich um einen indirekten Nachweis von HPV in entnommenen Geweben. Hierbei wird p16 nachgewiesen, ein Tumorsuppressor, das den Eintritt in die S-Phase des Zellzyklus verhindert. Bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle kommt es zu einer vermehrten Expression von p16, was vermutlich auf das HPV zurückzuführen ist [57]. Die Mutation des Proteins kann zu Funktionsverlust führen, was sich anschließend negativ auf die Wachstumskontrolle der Zellen auswirkt [58].

### 2.4 Propensity-Score-Matching (PSM)

Bei der statistischen Analyse von Beobachtungsdaten wurde das 1:1 PSM ein statistisches Matching-Verfahren genutzt, bei der Störvariablen eliminiert werden. Wenn die Kohorten unterschiedliche Verteilungen in Bezug auf Alter oder Geschlecht aufweisen, kann sich dies verfälschend auf die Ergebnisse auswirken. Diese Kohorten werden beim PSM so angeglichen, dass sie anschließend dieselbe Verteilung in Bezug auf diese Parameter aufweisen. Hierfür wird für jeden Patienten in jeder Kohorte ein Propensity Score mittels logistischer Regression generiert, der zwischen 0 und 1 liegt. Dieser Score beinhaltet die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Patient in der jeweiligen Kohorte A/B befindet in Bezug auf die gewählten Kovarianten. Der „nearest neighbor matching algorithm“ mit einer gepoolten Standardabweichung von 0,1 wurde verwendet und sorgt dafür, dass Patienten mit zu verschiedenen Propensity Scores nicht gematched werden. Im Rahmen dieser Analyse wurde nach Alter, Alkohol- und Nikotinabhängigkeit (und ggf. nach biologischem Geschlecht) adjustiert.

## 2.5 Kaplan-Meier Analysen

Mittels Kaplan-Meier-Kurven lassen sich Überlebensraten grafisch darstellen. Um die Patienten zu berücksichtigen, die während des Analysezeitraums ausgeschieden sind und daher nicht in die Analyse einbezogen werden sollten, wurde eine Zensierung vorgenommen. Anhand der x-Achse der Grafik lässt sich der Zeitraum des Überlebens seit Diagnose ablesen und die y-Achse stellt die Wahrscheinlichkeit für das Überleben dar. Zusätzlich wurde der Log-Rank Test durchgeführt, wobei  $p \leq 0.05$  als signifikant definiert wurde. Außerdem wurden die Hazard Ratios berechnet. Das Zeitfenster der Untersuchung umfasst 1825 Tage vom Indexereignis an. Das Indexereignis umfasst nur Ereignisse, die bis zu 20 Jahre zurückliegen. Patienten, deren Indexereignis 20 Jahre oder länger zurückliegt, werden ausgeschlossen. In dieser Analyse wurden 0 Patienten in Kohorte 1 und 0 Patienten in Kohorte 2 ausgeschlossen, da bei keinem Patienten der Kohorten das Indexereignis mehr als 20 Jahre zurücklag.

### 3. Ergebnisse

Es wurden 144.969 Fälle von Kopf- und Halskarziomen analysiert und die Fälle von OPC (ICD-10 C01, C09, C10) für eine detailliertere Analyse ausgewählt.

**Tabelle 1:** Charakteristika der Gesamtkohorte mit Häufigkeiten der Tumorentitäten und Geschlechterverteilung modifiziert nach [52].

ICD-10	Region	Anzahl der Fälle	Häufigkeit	Männlich	Weiblich
				[in Prozent]	
C00	Lippe	5,221	4	67	33
C01	Zungengrund	17,544	12	79	21
C02	Andere Zungenanteile	26,345	18	68	32
C03	Gingiva	5,637	4	55	45
C04	Mundboden	8,120	5	67	33
C05	Gaumen	5,763	4	59	41
C06	Wange	22,460	16	63	37
C09	Tonsillen	18,699	13	80	20
C10	Oropharynx	17,731	12	77	23
C11	Nasopharynx	8,388	6	64	36
C12	Sinus	3,109	2	82	18
C13	Hypopharynx	5,942	4	77	23
	Alle Fälle	144,969	100	70	30

Insgesamt wiesen Tumoren des Zungengrundes die höchste Häufigkeit auf, gefolgt von Tumoren der Mundhöhle und der Tonsillen (Tabelle 1). Vergleicht man männliche und weibliche Patienten so fällt auf, dass alle Entitäten bei männlichen Patienten häufiger auftreten.

In Tabelle 1 ist die Gesamtzahl der Fälle, sortiert nach verschiedenen ICD-10-Codes, getrennt nach Männern und Frauen sowie die relative Häufigkeit der einzelnen Tumorentitäten im Vergleich dargestellt.

Die Gesamtzahl der Fälle beläuft sich auf 144.969 mit einer prozentualen Verteilung von 70 % männlichen und 30 % weiblichen Patienten.

Auffallend ist die große Bedeutung der bösartigen Neubildung des Zungengrundes (C01), die mit einer Häufigkeit von 18 % und insgesamt 26.345 Patienten das häufigste Karzinom in dieser Studie darstellt. Gefolgt von Mundhöhlenkrebs (C06) mit einer Häufigkeit von 16 %.

Bei der geschlechtsspezifischen Analyse fällt auf, dass der prozentuale Anteil der männlichen Patienten für jeden ICD-10-Code höher ist als der Anteil der weiblichen Patienten. C12, eine bösartige Neubildung des Sinus pyriformis, weist mit 82 % den höchsten Anteil männlicher Patienten auf, bei einer Gesamthäufigkeit von lediglich 2 %.

Die Geschlechterunterschiede bei der 5-Jahres-Überlebensrate mit und ohne HPV assoziiertem Oropharynxkarzinom sind in Tabelle 2 dargestellt. Hier wird zwischen männlichen und weiblichen Personen mit oropharyngealen Karzinomen (C01, C09, C10) unterschieden, die entweder positiv oder negativ auf HPV getestet wurden. In der mittleren Spalte ist die Hazard Ratio zwischen Männern und Frauen angegeben.

**Tabelle 2:** Überlebensraten oropharyngealer Karzinome nach ICD-10 Code und Geschlecht aufgeschlüsselt modifiziert nach [52].

Oropharyngeal carcinomas (ICD-10 C01, C09, C10)								
	Männlich			♂ vs. ♀ HPV+	Weiblich			
	Überlebensrate [%] nach Propensity Score Matching				Überlebensrate [%] nach Propensity Score Matching			
Tu- morentität	HPV-	Hazard Ratio (CI)	HPV+	Hazard Ratio (CI)	HPV+	Hazard Ratio (CI)	HPV-	Tumorentität
Zungen- grund	79,3	0,971 (0,62- 1,521)	78,8	0,835 (0,457- 1,524)	83,7	0,851 (0,378- 1,918)	81,3	Zungengrund
Tonsillen	87,8	0,8 (0,51- 1,257)	83,8	0,578 (0,262- 1,281)	90,3	2,157 (0,86- 5,408)	75,5	Tonsillen
Oropharynx	66,3	1,871 (1,284- 2,724)	81,5	1,077 (0,602- 1,926)	80,6	2,148 (1,136- 4,062)	61,0	Oropharynx

Vergleicht man Krebserkrankungen anhand unterschiedlicher Lokalisation (C01, C09, C10) bei männlichen Patienten, wird deutlich, dass die Überlebensraten zwischen HPV-positiv und HPV-negativ getesteten Patienten variieren. Personen mit HPV-negativ getesteten Oropharynxkarzinomen (C10) haben nach Propensity-Score-Matching eine Überlebensrate von 66,3 % im Gegensatz zu HPV-positiv getesteten Patienten, die eine signifikant höhere Überlebensrate von 81,5 % aufweisen.

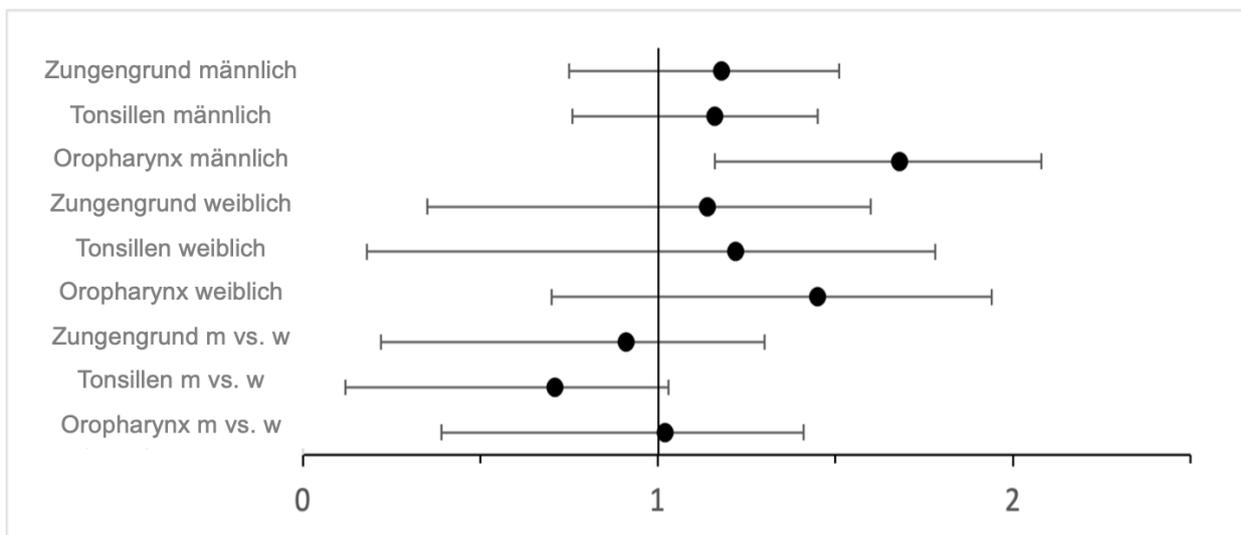
Die Hazard Ratio von 1,077 nach dem Alters-/Geschlechts-Matching zeigt, dass bei dieser Krebsentität eine HPV-Infektion mit einem Überlebensvorteil verbunden ist.

Bei C09, bösartige Neubildung der Tonsillen, haben HPV-negative männliche Patienten eine Überlebensrate von 87,8 %, was 4 % höher ist als bei männlichen HPV-positiv getesteten C09-Patienten.

In den Subkohorten der weiblichen Patienten haben Frauen mit Tonsillen- (C09) und Oropharynxkarzinome (C10) in den HPV-positiven Kohorten eine um 15-20 % höhere Überlebensrate im Vergleich zu den HPV-negativen Frauen mit einer Hazard Ratio größer als 2.

Die Unterschiede treten nicht nur innerhalb eines Geschlechts auf, auch zwischen beiden Geschlechtern sind Unterschiede in der Überlebensrate und der Hazard Ratio festzustellen. Bei bösartigen Neubildungen des Zungengrundes (C01) und der Mandeln (C09) ist die Überlebensrate bei weiblichen Patienten mit einer HPV-Infektion um fast 6-7 % höher. Nur bei bösartigen Neubildungen des Oropharynx unterschieden sich die Überlebensraten von Männern und Frauen kaum voneinander.

Eine weitere Analyse aller Kohorten mit 1:1-Matching hinsichtlich Alkohol- und Nikotinabhängigkeit (Abbildung 2) ergab nur geringfügig unterschiedliche Ergebnisse bei den Hazard Ratios (HR).



**Abbildung 2:** Hazard Ratios für HPV-positive Tumoren im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren modifiziert nach [52].

Legende: Hazard Ratios mit 95 % Konfidenzintervall und im direkten Geschlechtervergleich.

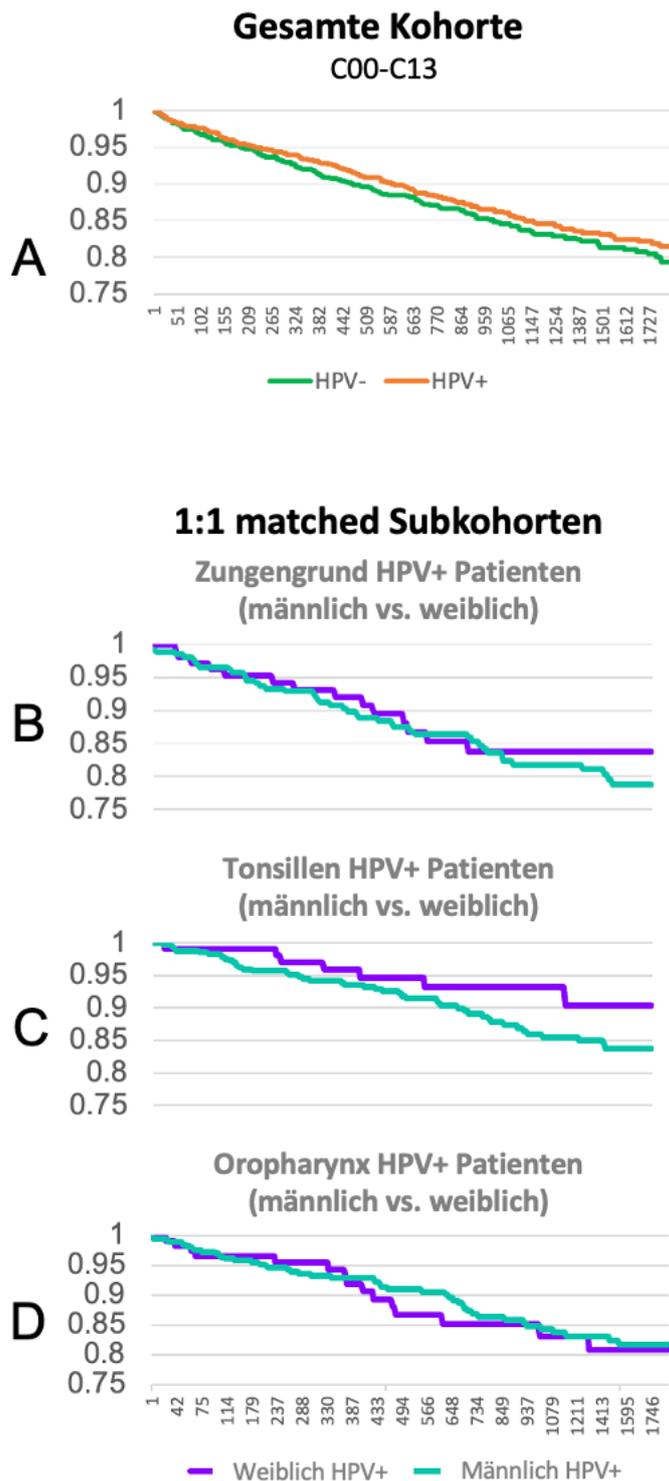
Zusätzlich wurde für Tonsillenkarzinome (C09) unabhängig vom HPV-Status eine exemplarische multivariate Analyse durchgeführt. Hierbei wurden intensivere Signale in der Analyse ausgewählt und separate Überlebensanalysen durchgeführt. Dabei waren Mykosen (ICD B35-B49) und bakterielle Infektionen (ICD B95-B97) Diagnosen, die einen

Einfluss auf die Überlebensrate hatten (Tabelle 3). Leicht erhöhte BMI-Werte (25,9 bis 28,4) beeinflussten die Überlebenswahrscheinlichkeit positiv. Auch ethnische Unterschiede konnten detektiert werden. Bei der Medikation ergab sich ein heterogenes Bild. Während die Einnahme von Antibiotika, Immunsuppressiva, ACE-Inhibitoren und Antihistaminika die Überlebenswahrscheinlichkeit senkte, wurde sie von Virustatika, Vakzinen und Antikoagulantien positiv beeinflusst. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass alle analysierten Signale (-8,2 % bis +6,2 %) weniger Einfluss auf das Überleben haben als der HPV-Status (+14,8 %).

**Tabelle 3:** Tonsillenkarcinome – exemplarische multivariate Analyse.

	<b>Δ Überleben [%] von HPV +/- C09 Patienten</b>
<b>HPV+</b>	<b>+14,8</b>
<b>Andere Diagnosen</b>	<b>Confounder- basierte Deviation des Gesamtwertes</b>
Mykosen <sup>1</sup>	-7,2
Bakterielle Infektionen <sup>2</sup>	-8,2
<b>Laborwerte</b>	
BMI <sup>3</sup>	+2,8
C-reaktives Protein <sup>4</sup>	+1,5
Ethnizität <sup>5</sup>	-8,9
<b>Medikation</b>	
Penicillin	-7,7
Virostatika <sup>6</sup>	+0,6
Vakzine <sup>7</sup>	+6,2
Immunsuppressiva <sup>8</sup>	-0,4
Antikoagulantien <sup>9</sup>	+4,6
ACE-Inhibitoren <sup>10</sup>	-3,6
Antihistaminika <sup>11</sup>	-3,1

Legende: 1: Mykosen (ICD-10: B35-B49), 2: Bakterielle Infektionen (ICD-10: B95-B97), 3: Body mass index (BMI) from 25,9 to 28,4, 4: C-reactive-protein [mass/volume] in serum, plasma, or blood, 5: Ethnizität, 6: Virustatika (National Drug File - Reference Terminology: AM800), 7: Vakzine (National Drug File - Reference Terminology: IM100), 8: Immunsuppressiva (National Drug File - Reference Terminology: IM600), 9: Antikoagulantien (National Drug File - Reference Terminology: BL110), 10: ACE-Inhibitoren (National Drug File - Reference Terminology: CV800), 11: Antihistaminika (National Drug File - Reference Terminology: NT400).



**Abbildung 3:** Kaplan-Meier Analysen modifiziert nach [52].

Legende: A: Kaplan-Meier Analyse zum Vergleich der Gesamtkohorte der Patienten mit und ohne HPV. B-D: Kaplan-Meier Analyse der Subkohorten (Zungengrund-, Tonsillen- und Oropharynxkarzinome) mit HPV im Vergleich zwischen männlichen (grün) und weiblichen (lila) Patienten.

Betrachtet man die Kaplan-Meier Analyse (Abbildung 3A), in der die Überlebensrate von HPV-negativen (grün) mit HPV-positiven (orange) getesteten OPC-Patienten, verglichen wird, ist erkennbar, dass HPV-positive Patienten eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit haben über 5 Jahre hinweg zu überleben (HR: 1,126 (0,897-1,413); OR: 0,97 (0,716-1,236)). Im Vergleich aller bösartigen Neubildungen im Kopf-Hals-Bereich (C00-C13) scheinen HPV-positive Kohorten einen Vorteil zu haben.

Für HPV-positive OPC (C01, C09, C10) wurden die Kaplan-Meier-Analysen in Abbildung 3B, C und D separat und geschlechtsspezifisch erstellt.

Bei Zungengrundkarzinomen (C01) zeigen männliche (grün) und weibliche (violett) Patienten in den ersten 2,5 Jahren einen ähnlichen Trend. In den folgenden Jahren ist eine Abweichung zwischen der Überlebensrate von Frauen und Männern zu erkennen. Weibliche Patienten überleben mit höherer Wahrscheinlichkeit als HPV-positive männliche Patienten (HR: 0,835 (0,457- 1,524); OR: 0,744 (0,39-1,419)).

Während die Divergenz für C01 erst nach 2,5 Jahren auftritt, weicht die Überlebensrate der Subkohorte der Neoplasien der Tonsillen (C09) der beiden Geschlechter bereits nach 114 Tagen ab. Die Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 3C) zeigt eine signifikante Disparität der Verläufe, die Kurve der weiblichen Patienten weist einen langsamen Abfall auf und hält nach 1.211 Tagen ein stabiles Niveau von 0,9, während die Kurve der männlichen Unterkohorte kontinuierlich bis auf 0,83 sinkt (HR: 0,8 (0,262-1,281); OR: 0,789 (0,386-1,613)).

Die Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 3D), bösartige Neoplasien des Oropharynx (C10) zeigt eine ähnliche Entwicklung zwischen der Überlebensrate von weiblichen und männlichen Patienten (HR: 1,007 (0,602-1,926); OR: 1,013 (0,544-1,886)).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HPV ein stärkerer positiver prognostischer Marker für weibliche Patienten mit Zungengrund- und Tonsillenkarzinomen ist als für HPV-positive männliche Patienten, während bei Oropharynxkarzinomen starke HPV-abhängige, aber keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Überleben gefunden wurden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie verglich eine Reihe von verschiedenen Faktoren, die das Überleben von Patienten mit oropharyngealen Karzinomen beeinflussen. Es wurde festgestellt, dass der Einfluss von Nikotin- und Alkoholabhängigkeit eine geringere Rolle spielt als der HPV-Status, trotz der Tatsache, dass beide zu den wesentlichen Risikofaktoren in der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen zählen.

Für OPC wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und einer günstigeren Prognose der Erkrankung festgestellt. Vergleicht man die verschiedenen Entitäten (C01, C09, C10) innerhalb der männlichen Kohorten, fällt auf, dass die Überlebensraten abhängig vom HPV-Status variieren. Besonders prägnant stellte sich dies anhand von bösartigen Neubildungen der Tonsillen und des Oropharynx dar. Während bei den Oropharynxkarzinomen ein Überlebensvorteil von HPV-positiv Getesteten um 15,2 % sichtbar wurde, schnitten die HPV-negativ Getesteten in Kombination mit einem Tonsillenkarzinom mit 4 % besserer Überlebensrate ab.

Bei weiblichen Patientinnen mit OPC erwies sich die Infektion mit HPV in jeder betrachteten Tumorentität als prognostisch günstig. Insbesondere für Frauen mit einem Zungengrund- oder Tonsillenkarzinom wirkte sich die Infektion mit HPV positiv auf das OS aus. Beim Vergleich der HPV-positiven Kohorten intergeschlechtlich zeigte sich, dass Frauen mit Zungengrund- und Tonsillenkarzinomen eine um 6-7 % höhere 5-Jahres-Überlebensrate haben.

Es konnte gezeigt werden, dass Frauen bei den hier untersuchten Tumorentitäten insgesamt eine bessere Überlebensrate aufweisen als Männer, vor allem in Kombination mit einer HPV-Infektion. Zusätzlich ist eine HPV-Infektion insgesamt als ein positiver prognostischer Faktor bezüglich des 5-Jahres-Überlebens anzusehen, jedoch unter Berücksichtigung der Entität und des Geschlechtes. Daraus lässt sich schließen, dass in der Risikobeurteilung und Prognose zusätzliche Parameter, insbesondere das Geschlecht, zu berücksichtigen sind.

## 4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die in dieser Studie erhobenen Daten decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der bereits vorhandenen Literatur, in der beschrieben wird, dass HPV-positive OPC eine deutlich bessere Prognose als HPV-negative OPC haben. Die Bestimmung des HPV-Status wird inzwischen routinemäßig zur Risikostratifizierung eingesetzt. Ang et al. beschreiben ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 82,4 % bei HPV-positiver bzw. 57,1 % bei HPV-negativer Erkrankung. Bei HPV-positiven OPC-Patienten ohne Raucheranamnese und ohne Lymphknotenbefall scheinen 3-Jahres-Überlebensraten von 93 % realistisch, wobei die Studiengröße mit 266 als überschaubar gelten muss [8]. Dies gilt auch für die langfristige Nachbeobachtung, denn Posner und Kollegen berichten von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 82 % für HPV-positive gegenüber 35 % für HPV-negative OPC-Patienten bei einer ebenfalls mittleren Studiengröße von 264 [59]. Die letztgenannte Zahl erscheint erschreckend niedrig und dürfte mit ungünstigen Confoundern in Zusammenhang stehen. In der hier vorgestellten Studie fanden wir Überlebensraten von 82,4 % für HPV-positive und 77 % für HPV-negative Patienten. Für HPV-positive Patienten entspricht diese Zahl (82,4 %) fast exakt der Literatur (82,4 %; 82 %), während die hier ermittelten Zahlen für HPV-negative Patienten relativ hoch ausfallen – 77 % im Vergleich zu 57,1 % und 35 % aus den oben genannten Studien. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in der hier vorliegenden Studie nach Alter, Rauchen und Alkoholkonsum adjustiert wurde, was in relativ kleinen Studien i.d.R. nicht möglich ist. Außerdem fanden wir deutliche Überlebensunterschiede zwischen den Sub-Diagnosen – die größten Unterschiede bei Oropharynx, kleiner bei Tonsillen und geringer bei Zungengrund. Der verschiedene Anteil der Sub-Diagnosen an den Studienpopulationen kann also eine weitere Möglichkeit für die diesbezüglich unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Als zusätzlicher Parameter in Überlebens-Analysen von HPV-positiven Kopf-Hals-Karzinomen wurde in mehreren Studien der ethnische Hintergrund der Patienten ermittelt. So unterscheiden sich nicht nur die Raten von HPV-Infektionen zwischen schwarzen und weißen Studienpopulationen, sondern auch die Überlebensraten. Diese sind bei Afroamerikanern mit HPV-positivem OPC besser [60, 61]. Der Einfluss des Geschlechts auf die Überlebensrate bei OPC wurde in einer kleineren Studienpopulation von Fakhry et al. im Jahr 2017 veröffentlicht [62]. Es zeigte sich, dass Frauen mit HPV-positivem OPC einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Männern haben, was in dieser Studie bestätigt

werden konnte. Obwohl die Inzidenz von HPV-positiven OPC bei Frauen niedriger ist als bei Männern, ist der Großteil der OPC bei Frauen HPV-positiv [62].

### **4.3 Stärken und Schwächen der Studie**

Als eine der wesentlichen Stärken dieser Studie ist die Größe der Kohorte (144.969) zu nennen. Bisherige Studien verglichen zwischen 30 und 2.000 Patienten miteinander. Die Qualität und Zuverlässigkeit der Daten aus prospektiven Studien dürfte tendenziell höher sein, aber die große Anzahl der Patienten bei Real World Evidence Studien (RWE) erlaubt ein Filtern, Matchen und Adjustieren von Patientenkohorten, das den erstgenannten Vorteil aufwiegt. Als Schwäche von RWE Daten muss die nicht durchgängige Verfügbarkeit von Staging- und Grading-Daten der Tumore betrachtet werden. Als weitere Limitation ist zu nennen, dass Rauchen und Alkoholkonsum Patienten-reported sind, was die Zuverlässigkeit der Daten vermindert. Insbesondere die iterative Anpassung des Studiendesigns ist bei prospektiven Studien nicht möglich. Jedoch können retrospektive Analysen nicht allein zur Evidenzsicherung genutzt werden, sondern müssen in Zusammenhang mit prospektiven klinischen Studien zur Anwendung kommen. Auf Grund der großen Kohorten liefern RWE-Studien in der Regel nützliche Daten zur Erkennung von Trends, aber ihre Validierung durch prospektive, randomisierte klinische Studien als Goldstandard ist von entscheidender Bedeutung, um die Qualität der Daten zu sichern. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe von Odds Ratios, Hazard Ratios, Relative Risks und deren Konfidenzintervallen, anschließend die Einbettung dessen in Kaplan-Meyer Analysen.

### **4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Notwendigkeit von HPV-Tests, um Patienten zu identifizieren, die ein Risiko für ein Wiederauftreten der Krankheit haben. Außerdem sollte – unterstrichen durch die Ergebnisse dieser Arbeit - das biologische Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor berücksichtigt werden. Es wird deutlich, dass eine flächendeckende, geschlechtsübergreifende Impfung im Jugendalter gegen HPV empfehlenswert ist, da diese die Prävalenz von Karzinomen sowohl im genitalen als auch im oralen Bereich senkt. Die HPV-Diagnostik sollte in Zukunft an Relevanz gewinnen, insbesondere für oropharyngeale Tumorentitäten und – für Frauen – auch im Bereich der Tonsillen. Zur Absicherung dieser Befunde sind weitere klinische Studien erforderlich.

Es gibt weitere Tumorentitäten, bei denen eine virale Beteiligung in der Genese diskutiert wird (Lippenkarzinom; pers. communication Prof. Dr. Dr. Heiland), sodass sich eine vergleichbare Analyse dieser Tumore als gewinnbringend erweisen könnte.

Die HPV-Impfung und der damit verbundene Schutz gegen kanzerogene Viren spielt in der Krebsprävention eine zunehmend größere Rolle. Eine Studie von 2019 ergab, dass die HPV-Impfung bei Frauen das Risiko für oropharyngeale Karzinome um bis zu 88 % senken kann. Auch bei Männern wurde eine signifikante Reduktion des Risikos für oropharyngeale Karzinome durch die HPV-Impfung beobachtet [63].

Um einen optimalen Schutz in der Bevölkerung zu gewährleisten, muss sich jedoch die bundesweite Impfquote, die Ende 2019 noch bei 47,2 % für 15-jährige Mädchen und bei 5,1 % für 15-jährige Jungen lag [64], zeitnah erhöhen – vor allem geschlechtsübergreifend. Wichtig hierfür ist die Aufklärung über die Erkrankung und deren Folgen. Ein Augenmerk sollte auch auf mögliche Recall/Erinnerungssysteme gerichtet werden, zur Wahrnehmung von mehreren Impfterminen, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Impfschutz erreicht wird.

Nicht nur die Zervixuntersuchung, sondern auch die Mundschleimhautuntersuchung müssen daher regelmäßig erfolgen, von Frauenärzten und Zahnärzten. Auch durch Hausärzte, HNO-Ärzte und Dermatologen sollte die Früherkennung und das Tumorscreening routinemäßig durchgeführt werden.

## **5. Schlussfolgerungen**

Geschlechtsspezifische Unterschiede, Unterschiede zwischen Tumorentitäten und HPV-Diagnosen führen zu unterschiedlichen Überlebensraten und machen die Notwendigkeit maßgeschneiderter, patientenspezifischer Prognosen und Therapien deutlich. Die Ursachen für diese Unterschiede erfordern weitere Untersuchungen und rechtfertigen eine Neubewertung der Therapiestrategien, um die klinischen Praxisleitlinien zu verbessern und eine optimale Behandlung für Patienten mit Oropharynxkarzinomen zu ermöglichen.

## Literaturverzeichnis

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136 (5): E359-386 DOI 10.1002/ijc.29210
- 2 Lo WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RC (2003) Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 61 (7): 751-758 DOI 10.1016/s0278-2391(03)00149-6
- 3 Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M (2000) [Results of the DOSAK tumor register]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1: S216-225 DOI 10.1007/PL00014543
- 4 Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, Negri E, Pasche C, Vaccarella S, Barzan L, Franceschi S (2002) Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 13 (10): 957-964 DOI 10.1023/a:1021944123914
- 5 Petti S (2009) Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 45 (4-5): 340-350 DOI 10.1016/j.oraloncology.2008.05.018
- 6 Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G (2001) Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health* 25 (4): 263-270
- 7 Gesellschaft RK-IHud, Berlin deKiDeVH (2021) Krebs in Deutschland für 2017/18. In: ed.
- 8 Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363 (1): 24-35 DOI 10.1056/NEJMoa0912217
- 9 Infante-Cossio P, Duran-Romero AJ, Castano-Seiquer A, Martinez-De-Fuentes R, Pereyra-Rodriguez JJ (2022) Estimated projection of oral cavity and oropharyngeal cancer deaths in Spain to 2044. *BMC Oral Health* 22 (1): 444 DOI 10.1186/s12903-022-02487-6
- 10 Wittekindt C, Wagner S, Bushnak A, Prigge ES, von Knebel Doeberitz M, Wurdemann N, Bernhardt K, Pons-Kuhnemann J, Maulbecker-Armstrong C, Klusmann JP (2019) Increasing Incidence rates of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Germany and Significance of Disease Burden Attributed to Human Papillomavirus. *Cancer Prev Res (Phila)* 12 (6): 375-382 DOI 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0098
- 11 Figuero Ruiz E, Carretero Pelaez MA, Cerero Lapiedra R, Esparza Gomez G, Moreno Lopez LA (2004) Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral* 9 (1): 14-23
- 12 La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E (1997) Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 33 (5): 302-312 DOI 10.1016/s1368-8375(97)00029-8
- 13 Tang KD, Baeten K, Kenny L, Frazer IH, Scheper G, Punyadeera C (2019) Unlocking the Potential of Saliva-Based Test to Detect HPV-16-Driven Oropharyngeal Cancer. *Cancers (Basel)* 11 (4) DOI 10.3390/cancers11040473
- 14 Nasman A, Du J, Dalianis T (2020) A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer - potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine. *J Intern Med* 287 (2): 134-152 DOI 10.1111/joim.13010

- 15 Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM (2013) Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 (11): CD004150 DOI 10.1002/14651858.CD004150.pub4
- 16 Humphris GM, Ireland RS, Field EA (2001) Randomised trial of the psychological effect of information about oral cancer in primary care settings. *Oral Oncol* 37 (7): 548-552 DOI 10.1016/s1368-8375(01)00017-3
- 17 Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, Steinstraesser L, Nieberler M, Baurecht H, Wolff KD, Loeffelbein DJ, Mucke T (2009) Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (8): 1649-1655 DOI 10.1016/j.joms.2009.04.061
- 18 Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT (2010) Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 42 (8): 613-619 DOI 10.1055/s-0030-1255514
- 19 Christensen A, Wessel I, Charabi BW, Juhl K, Kiss K, Lelkaitis G, Mortensen J, Kjaer A, von Buchwald C, Tvedskov JF (2023) Diagnostic accuracy of combined optical- and radio-guided SNB for neck staging of oral squamous cell carcinoma lesions in the anterior oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* DOI 10.1007/s00405-023-07939-5
- 20 O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, Lee N, Riaz N, Pei X, Koyfman SA, Adelstein D, Burkey BB, Friborg J, Kristensen CA, Gothelf AB, Hoebbers F, Kremer B, Speel EJ, Bowles DW, Raben D, Karam SD, Yu E, Xu W (2016) Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 17 (4): 440-451 DOI 10.1016/S1470-2045(15)00560-4
- 21 Listl S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Gondos A, Brenner H, Group GCSW (2013) Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. *PLoS One* 8 (1): e53415 DOI 10.1371/journal.pone.0053415
- 22 Day TA, Davis BK, Gillespie MB, Joe JK, Kibbey M, Martin-Harris B, Neville B, Reed SG, Richardson MS, Rosenzweig S, Sharma AK, Smith MM, Stewart S, Stuart RK (2003) Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol* 4 (1): 27-41 DOI 10.1007/s11864-003-0029-4
- 23 Nishimaki T, Kanda T, Nakagawa S, Kosugi S, Tanabe T, Hatakeyama K (2002) Outcomes and prognostic factors after surgical resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinomas. *Int Surg* 87 (1): 38-44
- 24 Ju W, Zhang Y, Liu Y, Sun J, Li J, Dong M, Sun Q, Shi W, Zhao T, Zhou Z, Huang Y, Zhou X, Zhu D, Dou S, Zhang Z, He Y, Zhang C, Xia R, Zhu G, Zhong L (2023) Can adjuvant radiotherapy be omitted for oral cavity cancer patients who received neoadjuvant therapy and surgery? a retrospective cohort study. *Int J Surg* DOI 10.1097/JS9.0000000000000353
- 25 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356 (19): 1944-1956 DOI 10.1056/NEJMoa065497
- 26 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML (2011) Human

- papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29 (32): 4294-4301 DOI 10.1200/JCO.2011.36.4596
- 27 Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS (2010) Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2: 15 DOI 10.1186/1758-3284-2-15
- 28 Dube Mandishora RS, Gjotterud KS, Lagstrom S, Stray-Pedersen B, Duri K, Chin'ombe N, Nygard M, Christiansen IK, Ambur OH, Chirenje MZ, Rounge TB (2018) Intra-host sequence variability in human papillomavirus. *Papillomavirus Res* 5: 180-191 DOI 10.1016/j.pvr.2018.04.006
- 29 Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D (2011) Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 377 (9769): 932-940 DOI 10.1016/S0140-6736(10)62342-2
- 30 Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML (2012) The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18-30 years. *Sex Transm Dis* 39 (7): 559-566 DOI 10.1097/OLQ.0b013e31824f1c65
- 31 Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB (2014) The "new" head and neck cancer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and HPV positive: evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 151 (3): 375-380 DOI 10.1177/0194599814538605
- 32 Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR (2022) HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 19 (5): 306-327 DOI 10.1038/s41571-022-00603-7
- 33 Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM (2014) Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 50 (5): 380-386 DOI 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
- 34 Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, Forastiere A, Gillison ML (2008) Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 100 (4): 261-269 DOI 10.1093/jnci/djn011
- 35 Gillison ML, Akagi K, Xiao W, Jiang B, Pickard RKL, Li J, Swanson BJ, Agrawal AD, Zucker M, Stache-Crain B, Emde AK, Geiger HM, Robine N, Coombes KR, Symer DE (2019) Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. *Genome Res* 29 (1): 1-17 DOI 10.1101/gr.241141.118
- 36 Syrjanen S (2018) Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci* 126 Suppl 1 (Suppl Suppl 1): 49-66 DOI 10.1111/eos.12538
- 37 Wiest T, Schwarz E, Enders C, Flechtenmacher C, Bosch FX (2002) Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene* 21 (10): 1510-1517 DOI 10.1038/sj.onc.1205214
- 38 Pannone G, Rodolico V, Santoro A, Lo Muzio L, Franco R, Botti G, Aquino G, Pedicillo MC, Cagiano S, Campisi G, Rubini C, Papagerakis S, De Rosa G, Tornesello ML, Buonaguro FM, Staibano S, Bufo P (2012) Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Infect Agent Cancer* 7: 4 DOI 10.1186/1750-9378-7-4

- 39 You EL, Henry M, Zeitouni AG (2019) Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: review of current evidence and management. *Curr Oncol* 26 (2): 119-123 DOI 10.3747/co.26.4819
- 40 Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Duzenli N, Schopp B, Petry KU, Iftner T (2007) Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 79 (5): 616-625 DOI 10.1002/jmv.20863
- 41 Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR (2006) Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 194 (8): 1044-1057 DOI 10.1086/507432
- 42 (2020) Launch of the Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer. In: ed. WHO- World Health Organization.
- 43 Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundstrom K, Dillner J, Sparen P (2020) HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 383 (14): 1340-1348 DOI 10.1056/NEJMoa1917338
- 44 AWMF (01.05.2020) S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien. In: ed.
- 45 Juckett G, Hartman-Adams H (2010) Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *Am Fam Physician* 82 (10): 1209-1213
- 46 Dron L, Kalatharan V, Gupta A, Haggstrom J, Zariffa N, Morris AD, Arora P, Park J (2022) Data capture and sharing in the COVID-19 pandemic: a cause for concern. *Lancet Digit Health* 4 (10): e748-e756 DOI 10.1016/S2589-7500(22)00147-9
- 47 Mills EJ, Reis G (2022) Evaluating COVID-19 vaccines in the real world. *Lancet* 399 (10331): 1205-1206 DOI 10.1016/S0140-6736(22)00194-5
- 48 Ciulla MM, Vivona P (2019) Time arrow in published clinical studies/trials indexed in MEDLINE: a systematic analysis of retrospective vs. prospective study design, from 1960 to 2017. *PeerJ* 7: e6363 DOI 10.7717/peerj.6363
- 49 Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J, Mena M, Morey F, Gronhoj C, Rasmussen JH, Garset-Zamani M, Bruni L, Batis N, Brakenhoff RH, Leemans CR, Baatenburg de Jong RJ, Klussmann JP, Wuerdemann N, Wagner S, Dalianis T, Marklund L, Mirghani H, Schache A, James JA, Huang SH, O'Sullivan B, Nankivell P, Broglie MA, Hoffmann M, Quabius ES, Alemany L, group H-E (2023) Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. *Lancet Oncol* 24 (3): 239-251 DOI 10.1016/S1470-2045(23)00013-X
- 50 Hertel M, Hagedorn L, Schmidt-Westhausen AM, Dommisch H, Heiland M, Preissner R, Preissner S (2022) Comparison of five-year survival rates among patients with oral squamous cell carcinoma with and without association with syphilis: a retrospective case-control study. *BMC Cancer* 22 (1): 454 DOI 10.1186/s12885-022-09583-4
- 51 Heym M, Heiland M, Preissner R, Huebel C, Nahles S, Schmidt-Westhausen AM, Preissner S, Hertel M (2022) The risk of oral squamous cell carcinoma in patients with and without somatoform disorders including bruxism: A retrospective evaluation of 309,278 individuals. *Front Oncol* 12: 1080492 DOI 10.3389/fonc.2022.1080492
- 52 Preissner SH, Nahles S, Preissner S, Heiland M, Koerdt S (2022) Influence of sex on survival rates of HPV-positive oropharyngeal cancers. *Front Oncol* 12: 917890 DOI 10.3389/fonc.2022.917890

- 53 Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: c332 DOI 10.1136/bmj.c332
- 54 Yete S, D'Souza W, Saranath D (2018) High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. *Oncology* 94 (3): 133-141 DOI 10.1159/000485322
- 55 von Knebel Doeberitz M (2016) The causal role of human papillomavirus infections in non-anogenital cancers. It's time to ask for the functional evidence. *Int J Cancer* 139 (1): 9-11 DOI 10.1002/ijc.30059
- 56 Castle PE, Cuzick J, Stoler MH, Wright TC, Jr., Reid JL, Dockter J, Giachetti C, Getman D (2015) Detection of human papillomavirus 16, 18, and 45 in women with ASC-US cytology and the risk of cervical precancer: results from the CLEAR HPV study. *Am J Clin Pathol* 143 (2): 160-167 DOI 10.1309/AJCPLCD8TTOMLJTB
- 57 Lukas J, Aagaard L, Strauss M, Bartek J (1995) Oncogenic aberrations of p16INK4/CDKN2 and cyclin D1 cooperate to deregulate G1 control. *Cancer Res* 55 (21): 4818-4823
- 58 Geissler C, Tahtali A, Diensthuber M, Gassner D, Stover T, Wagenblast J (2013) The role of p16 expression as a predictive marker in HPV-positive oral SCCHN--a retrospective single-center study. *Anticancer Res* 33 (3): 913-916
- 59 Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, Haddad RI, Cullen KJ (2011) Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 22 (5): 1071-1077 DOI 10.1093/annonc/mdr006
- 60 Settle K, Posner MR, Schumaker LM, Tan M, Suntharalingam M, Goloubeva O, Strome SE, Haddad RI, Patel SS, Cambell EV, 3rd, Sarlis N, Lorch J, Cullen KJ (2009) Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)* 2 (9): 776-781 DOI 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0149
- 61 Worsham MJ, Stephen JK, Chen KM, Mahan M, Schweitzer V, Havard S, Divine G (2013) Improved survival with HPV among African Americans with oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 19 (9): 2486-2492 DOI 10.1158/1078-0432.CCR-12-3003
- 62 Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, Yin LX, Ryan WR, Ha PK, Wentz A, Koch W, Richmon JD, Eisele DW, D'Souza G (2017) The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 123 (9): 1566-1575 DOI 10.1002/cncr.30353
- 63 Sarr EHM, Mayrand MH, Coutlee F, Niyibizi J, Laporte L, Monnier P, Carceller AM, Lacroix J, Audibert F, Bedard MJ, Girard I, Brassard P, Fraser WD, Trottier H, group Hs (2019) Exploration of the effect of human papillomavirus (HPV) vaccination in a cohort of pregnant women in Montreal, 2010-2016. *Heliyon* 5 (8): e02150 DOI 10.1016/j.heliyon.2019.e02150
- 64 Iris an der Heiden VW, Hendrik Bock, Holger Gothe (2021) Systematische Bestandsanalyse im Förderschwerpunkt Entwicklung, Erprobung und Evaluation digitaler Medien für die Förderung des Impfens am Beispiel von HPV »digiMed-HPV«. Robert Koch Institut

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sally Preißner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Geschlechtsspezifische Unterschiede bei 5-Jahres-Überlebensraten von oropharyngealen Tumoren mit und ohne HPV-Infektion. Sex-related differences in 5-year survival rates of oropharyngeal tumors with and without HPV infection.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

Der Publikation ging eine umfassende Literaturrecherche und regelmäßige digitale Treffen in der Arbeitsgruppe voran. Die Konzeption des Studiendesigns erfolgte in Kooperation mit PD Dr. Dr. Koerdts. Die Zusammenstellung der verschiedenen Kohorten habe ich mit Prof. Dr. Nahles vorgenommen. Die Confounder haben wir gemeinsam in der Arbeitsgruppe festgelegt und nach der ersten Revision weitere detektiert und exemplarisch analysiert.

Ich habe für die Publikation die Abbildungen 1 und 2 erstellt, sowie die Tabellen 1, 2 und 3.

Den Rohentwurf des Manuskripts habe ich verfasst, dieser wurde dann noch von den verschiedenen Ko-Autor:innen überarbeitet und ich habe die Überarbeitungen in das Manuskript eingearbeitet. Für die zwei Revisionen beim Journal habe ich die zusätzlichen Daten herausgesucht und den Rohentwurf der Antworten an die Reviewer verfasst.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# Druckexemplar(e) der Publikation(en)



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Amanda Psyrri,  
University General Hospital  
Attikon, Greece

REVIEWED BY  
Nerina Denaro,  
Azienda Sanitaria Ospedaliera S.Croce  
e Carle Cuneo, Italy  
Aline Lauda Freitas Chaves,  
Clinica de Oncologia, Brazil

\*CORRESPONDENCE  
Saskia Preissner  
saskia.preissner@charite.de

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Head and Neck Cancer,  
a section of the journal  
Frontiers in Oncology

RECEIVED 11 April 2022  
ACCEPTED 15 July 2022  
PUBLISHED 10 August 2022

CITATION  
Preissner SH, Nahles S, Preissner S,  
Heiland M and Koerdit S (2022)  
Influence of sex on survival rates of  
HPV-positive oropharyngeal cancers.  
*Front. Oncol.* 12:917890.  
doi: 10.3389/fonc.2022.917890

COPYRIGHT  
© 2022 Preissner, Nahles, Preissner,  
Heiland and Koerdit. This is an open-  
access article distributed under the  
terms of the [Creative Commons  
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,  
distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the  
original author(s) and the copyright  
owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is  
cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use,  
distribution or reproduction is  
permitted which does not comply with  
these terms.

## Influence of sex on survival rates of HPV-positive oropharyngeal cancers

Sally H. Preissner, Susanne Nahles, Saskia Preissner\*,  
Max Heiland and Steffen Koerdit

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

The role of human papillomavirus (HPV) status for the prognosis of oropharyngeal cancers (OPCs) is discussed controversially. Here, we present an analysis of 144,969 head and neck cancer cases (ICD-10 codes: C00–C13) with a sub-cohort of 62,775 tumor cases of the oropharynx (C01, C09, and C10). To this end, de-identified data from electronic health records of about 60 healthcare organizations from 30 different countries were used. Odds ratios, hazard ratios (HRs), and Kaplan–Meier analyses were used to compare outcomes between different cancer entities of neoplasms of the base of the tongue (C01), of tonsils (C09), and of the oropharynx (C10) of women and men with and without HPV infection. To avoid the bias from different age distributions, the cohorts were balanced using propensity score matching. The 5-year survival rate for HPV-positive patients is somewhat better than that for HPV-negative patients, but for age- and sex-balanced cohorts, there remains no significant advantage for HPV-positive patients [HR, 1.126 (0.897–1.413)]. Looking at the different entities and HPV status for age-matched male and female patients separately, HPV is a significantly positive prognostic factor for female patients in some entities, whereas for male patients, it is only a positive prognostic factor for malignant neoplasms of oropharynx (C10) [HR, 1.077 (0.602–1.926)].

### KEYWORDS

head and neck cancer, oropharyngeal cancer, oral squamous cell carcinoma, sex, HPV - human papillomavirus

## Introduction

Head and neck cancers, most of which are histologically squamous cell carcinomas, consist of cancers of the oral cavity, nasopharyngeal, hypopharynx, and oropharynx. Oropharyngeal cancers (OPCs) are one of the most common subtypes of head and neck cancers (1). Although the total incidence decreases, due to the decline in traditional risk

factors such as nicotine or alcohol, the incidence of HPV-positive OPC has tripled in the United States between 1988 and 2004 and overhauled vaginal and cervical cancer incidence (2).

In the United States and Western Europe, 70%–80% of all OPCs are associated with HPV (3). OPCs include carcinomas of the tonsils, the base of the tongue, the posterior pharynx wall, and the soft palate (4). For healthy patients, the prevalence of an oral HPV infection is approximately 6.1%, including 1% HPV16, with a higher prevalence in men (10.1%) than in women (3.6%) (5).

Generally, patients are younger and healthier and have a significantly lower incidence of traditional risk factors such as smoking and alcohol abuse (6, 7).

Clearance of the virus was observed for 90% of the patients within 1 to 2 years (8). In the remaining 10%, the infections persist with a risk of malignant transformation (9). Because HPV is a sexually transmitted disease (STD), sexual behavior is considered as the major risk factor for HPV-positive OPC (10). The number of oral sexual intercourse partners is the strongest associated factor (10). Partners of patients with HPV-positive OPC do not seem to have a higher risk of a persisting HPV infection because they are able to eliminate the virus (11, 12). The fact of men being more likely to have an HPV-positive OPC is probably related to the number of copies of HPV in vaginal and cervical tissues being higher than on the penis (13).

## HPV infection and carcinogenesis

More than 200 genotypes of HPV have been identified, of which 15 are classified to have oncogenic potential (14). HPV has a tropism for squamous epithelium, and it is limited to the basal cells of the stratified epithelium and infects epithelial tissues through micro-abrasions and epithelial trauma after sexual transmission (15).

The diagnosis of HPV is challenging as most OPCs have small primary tumor sizes. Although it is extensive and, in many cases, involves the lymph node, the diagnosis is usually made in progressed stages due to swollen lymph nodes (16).

On the one hand, according to the prevailing view in literature, HPV-associated oropharyngeal carcinoma is linked with a more favorable prognosis when compared to HPV-negative disease (17). On the other hand, after comparing different studies, it is noticeable that HPV-positive OPC patients are younger at the point of diagnose and had less comorbidities (or regardless of comorbidities) than HPV-negative OPC patients (18).

As sex has been identified as an independent parameter in the onset of HPV-positive OPC, up to date, no studies about the influence of sex on long-term survival rates are available, this current study contains an analysis of HPV-positive OPC

according to age and sex with respect to survival rates during 5-year follow-up.

## Methods

### Database and inclusion criteria

This work distributes a retrospective analysis of an international head and neck cancer cohort including 144,969 cases. Sub-cohorts were defined by HPV status and male or female cases. Patients with head and neck cancer were identified *via* the ICD-10 code (C00–C13), a sub-cohort for OPC was generated using ICD-10 codes C01, C09, and C10. In addition, cohorts of HPV-positive and HPV-negative patients were carefully defined on the basis of criteria, which can be found in the [Supplementary Material](#). The data were gathered from electronic health records out of the TriNetX Real World database. The real-world evidence (RWE) has been provided by a global health research network with 40 healthcare organizations allocated in 30 countries, which represent a continually updated global health network of over 300 million patients.

### TriNetX

The TriNetX platform assures the quality of data to be controlled by processes and procedures triggered in response to questions about the data provided. TriNetX combines longitudinal clinical data and analytics to help in generating RWE. Datasets do not leave hospitals: queries are executed in a federated manner, and only aggregated results are visible on TriNetX.

### Statistical analysis

TriNetX analytics tools were used to obtain baseline characteristics, to balance cohorts with propensity score matching, and to analyze outcomes of interest in the final cohorts. The index event for each analysis was selected as the diagnosis of head and neck cancer (ICD 10: C00–C13) within the last 5 years excluding adenocarcinomas. Baseline characteristics, including demographics and diagnoses, were obtained. To compare the outcomes of different cancer entities for men and women with and without HPV infection, we applied hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) and generated Kaplan–Meier curves. Propensity score matching was used to balance cohorts in address confounders that could bias analysis. Cohorts were balanced for age, alcohol, and nicotine dependence. Propensity scores matched cohorts 1:1 using a nearest neighbor greedy matching algorithm with a caliper of

0.25 times the standard deviation. This 1:1 matching was conducted to replicate randomized conditions as closely as possible. The primary outcome was defined as death.

## Results

We analyzed 144,969 cases of head and neck cancer and selected 62,775 cases of OPC (ICD-10: C01, C09, and C10) for a detailed analysis. The consolidated standard of reporting trial (CONSORT) flow diagram, shown in Figure 1, illustrates the data extraction process from the TriNetX real-world database (database access on 7 December 2020).

In Table 1, the total number of cases sorted by different ICD-10 codes is displayed, separately broken down to male and female and relative frequency of each cancer entity within the comparison.

The sum of cases amounts to 144,969 with a percentage distribution of 70% male and 30% female patients.

The prominence of malignant neoplasm of base of tongue (C01) is notable, with a frequency of 18% and a total of 26,345 patients, it is the most common carcinoma in this study, followed by mouth cancer (C06) with a frequency of 16%.

In terms of the distribution of men and women, it is noticeable that the percentage for each ICD-10 code of male patients is higher compared to the proportion of female patients.

C12, malignant neoplasm of pyriform sinus, has the highest proportion of male patients with 82%, with a total frequency of only 2%.

The largest distribution of female individuals can be seen in C03, malignant neoplasm of the gum, in which both sexes are almost evenly distributed (male patients, 55%, female patients, 45%).

The sex inequality in the 5-year survival rate with and without HPV-positive oropharyngeal carcinoma is illustrated in Table 2. It differentiates between male and female individuals with oropharyngeal cancers (C01, C09, and C10) tested either positive or negative for HPV. In the center column, the HR between male and female patients is applied.

Comparing cancers with varying localization (C01, C09, and C10) within male patients, it can be found that the survival rates between patients tested HPV positive and HPV negative differs. Individuals with oropharynx carcinomas (C10) who tested HPV negative have a survival rate after propensity score matching of 66.3%, in turn, patients who tested HPV positive occurred to have a significantly higher survival rate of 81.5%. The HR of 1.077 after age/sex matching shows that, in this cancer entity, HPV infection is associated with a survival advantage.

For C09, neoplasms of the tonsils, it occurs that HPV-negative male patients have an 87.8% chance of surviving, which is 4% higher than male HPV positively tested C09 patients.

In the sub-cohorts of female patients, tonsil (C09) and oropharynx (C10) carcinomas in the HPV-positive cohorts have a 15%–20% higher survival rate in comparison with the HPV-negative female patients, with a HR larger than 2.

The disparities do not only appear within one sex, differences in survival rate and HR are also noticeable between

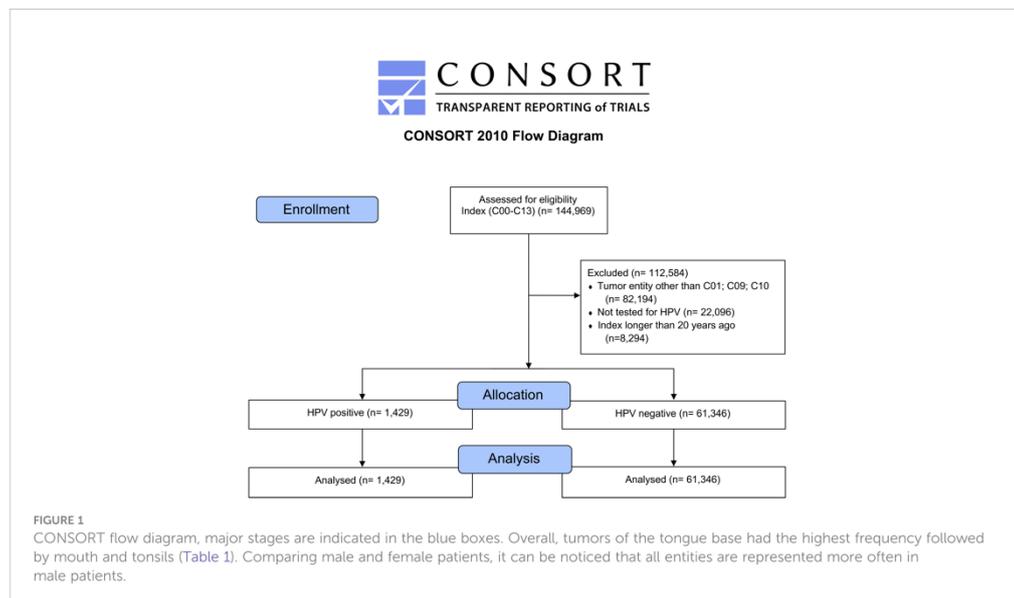


TABLE 1 Characteristics of the full cohort with frequencies of tumor entities and sex.

ICD-10	Region	Number of Cases	Frequency	Male (in percent)	Female
C00	Lip	5,221	4	67	33
C01	Base of tongue	17,544	12	79	21
C02	Other and unspecified parts of tongue	26,345	18	68	32
C03	Gum	5,637	4	55	45
C04	Mouth floor	8,120	5	67	33
C05	Palate	5,763	4	59	41
C06	Mouth	22,460	16	63	37
C09	Tonsil	18,699	13	80	20
C10	Oropharynx	17,731	12	77	23
C11	Nasopharynx	8,388	6	64	36
C12	Sinus	3,109	2	82	18
C13	Hypopharynx	5,942	4	77	23
	All cases	144,969	100	70	30

both sexes. Malignant neoplasms of tongue base (C01) and tonsils (C09) have an almost 6%–7% higher survival rate for female patients with HPV. Only in malignant neoplasms of the oropharynx male and female survival rates did hardly differ from each other.

A further analysis of all cohorts with 1:1 matching regarding alcohol and nicotine dependence (Figure 2) was performed, resulting in only slightly different results in HRs.

Looking at Kaplan–Meier analysis Figure 3A, which compares the survival rate of HPV–negative (green)– with HPV–positive (orange)–tested OPC patients], it can be seen that HPV–positive patients have a slightly higher probability of surviving within 5 years (from event occurrence to end of trial). HPV–positive cohorts seem to have an advantage.

For HPV–positive OPC (C01, C09, and C10), Kaplan–Meier analysis for Figures 3B–D was created separately and shows sex–matched sub–cohorts of tongue base, tonsils, and oropharynx carcinoma patients with HPV, respectively.

For tongue base neoplasms (C01), male (green) or female (purple) individuals display a similar trend up to 2.5 years. After this time, a divergency between the survival rate of female and male patients can be seen. Female patients are more likely to survive a neoplasm of tongue base than HPV–positive male patients.

Whereas the divergence for C01 firstly appears after 2.5 years, the survival rate of the sub–cohort of C09 of the two sexes departs after 114 days. Kaplan–Meier analysis C exhibits quite a significant disparity, the curve of female patients shows a slow decline and keeps a steady level of 0.9 after 1,211 days, whereas the male sub–cohort continuously decreases down to 0.83.

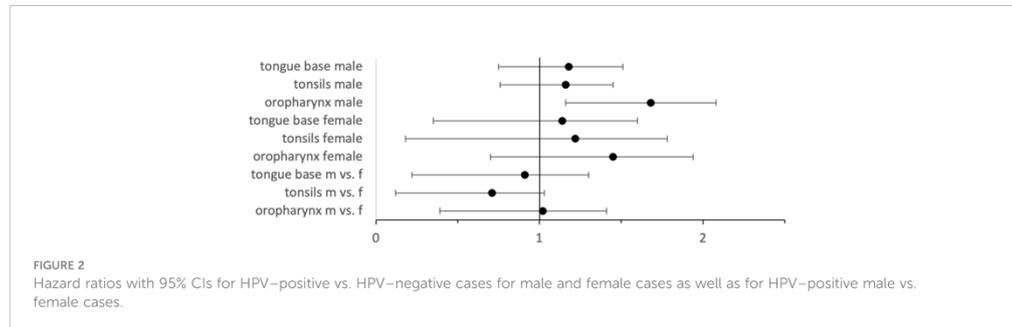
Kaplan–Meier analysis D, neoplasms of the oropharynx (C10), depicts a similar development between the survival rate of female and male patients.

In conclusion, HPV is a better prognostic marker for female tongue base and tonsil carcinoma patients than it is for HPV–positive male patients.

TABLE 2 Survival rates in percent for oropharyngeal carcinomas, subdivided by diagnosis (ICD-10: C01, C09, and C10), sex (male, female) and HPV status (HPV±).

Entity of tumor	Oropharyngeal Carcinomas (ICD-10: C01, C09, and C10)							
	Male				♂ vs. ♀ HPV+	Female		
	Survival rate (%) after propensity score matching	Hazard Ratio (CI)	HPV+	Hazard Ratio (CI)		Survival rate (%) after propensity score matching	Hazard Ratio (CI)	HPV–
Tongue base	79.3	0.971 (0.62–1.521)	78.8	0.835 (0.457–1.524)	83.7	0.851 (0.378–1.918)	81.3	Tongue base
Tonsil	87.8	0.8 (0.51–1.257)	83.8	0.578 (0.262–1.281)	90.3	2.157 (0.86–5.408)	75.5	Tonsil
Oropharynx	66.3	1.871 (1.284–2.724)	81.5	1.077 (0.602–1.926)	80.6	2.148 (1.136–4.062)	61.0	Oropharynx

Hazard ratios were calculated for HPV–positive and HPV–negative cases as well as for HPV–positive male and female cases (middle), confidence intervals (CIs) are given in brackets.



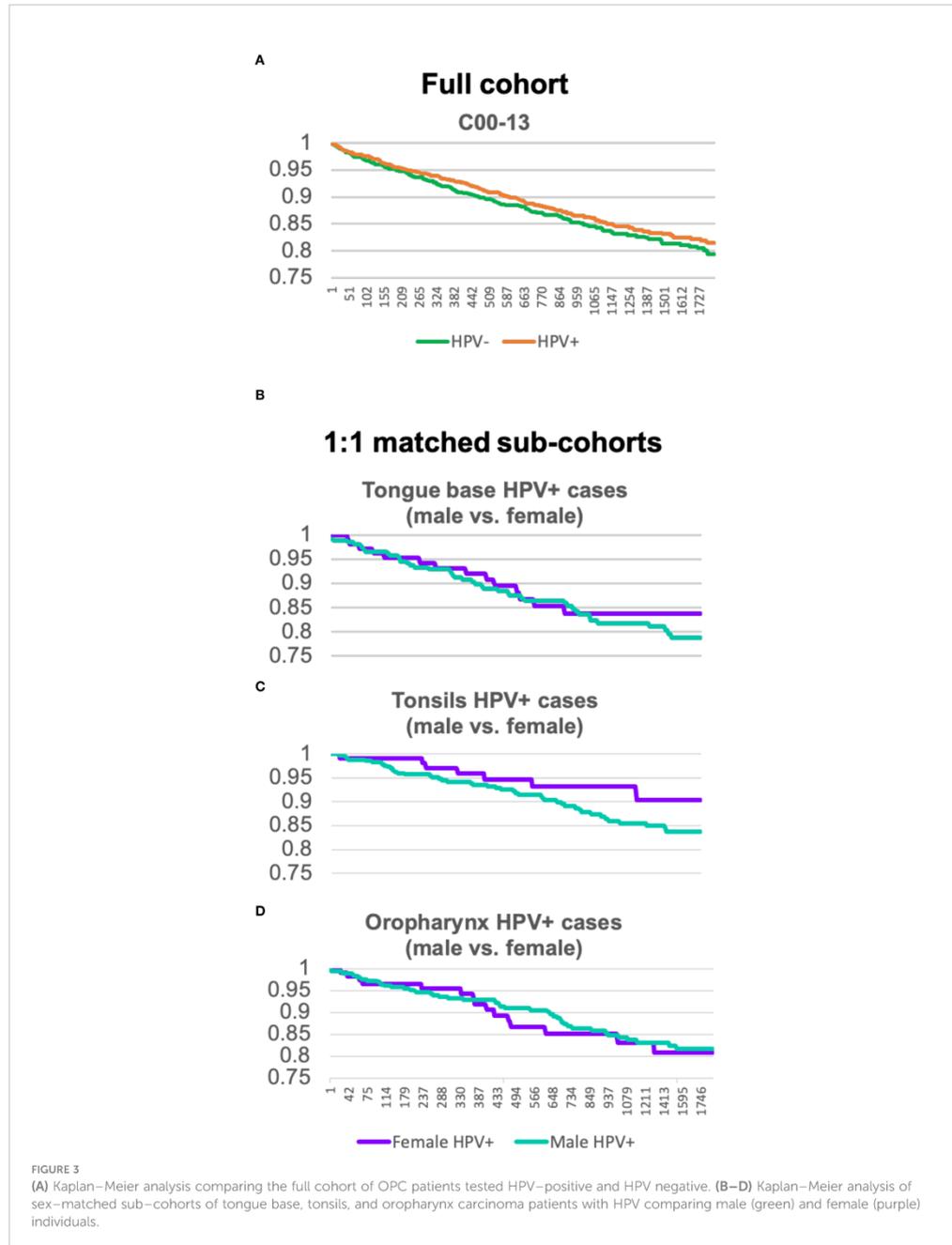
## Discussion

Traditional risk factor for the onset of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs), which comprise of cancers of the oral cavity (OSCC) as well as OPC, larynx, and hypopharynx, is the use of nicotine and alcohol. Nevertheless, this study compared a number of factors influencing the survival (not as hazard factor), a significant correlation of nicotine and alcohol dependence compared to HPV status. An exemplary list of confounders (from diagnoses, lab values, medications, and demographics) and their influence on survival is given in the [Supplementary Material \(Additional File 14\)](#), showing that the HPV± status has the strongest impact.

An increasing number of HNSCCs can be associated with infection with the human papillomavirus (HPV). In the United States alone, the incidence of HPV-positive OPC increased by about 225% between 1988 and 2004, as is considered to be responsible for up to 90% of all new OPCs nationwide (2, 19). In particular, for OPC, a significant correlation between HPV infection and a more favorable prognosis of the disease has been reported. Despite the increasing incidence of this entity, young and healthy patients, affected by HPV-positive OPC, are still an unfamiliar cohort, seeking medical advice for cancer symptoms, delaying the diagnosis and treatment (19). Infections with HPV are being classified as STD, accounting for the most common STD according to the WHO. However, as transmission occurs through sexual contact, most infections remain asymptomatic and are spontaneously cleared within the first 2 years. Highly oncogenic subtypes of HPV are described in a previous study (20). In particular, HPV-16 is known to be responsible for most HPV-related cancer cases, making it susceptible to vaccination (21). HPV-positive OPC patients have significantly better prognosis than HPV-negative OPC patients. Standardized HPV status assessment is now used for risk stratification on a routine basis. Ang et al. described a 3-year overall survival (OS) of 82.4% in HPV-positive disease and 57.1% in HPV-negative disease, respectively. In HPV-positive OPC patients without a history of smoking and no lymph node

involvement, 3-year OS rates of 93% seem reasonable (22). This is also true for long-term follow-up as Posner and colleagues' report on a 5-year OS of 82% for HPV-positive versus 35% for HPV-negative OPC patients (23).

As an additional parameter in OS analyses of HPV-positive HNSCC, several studies have identified the racial background of the patients. Not only the rates of HPV infections differ between black and white study populations, but also the survival rates are supposedly better in African Americans with HPV-positive OPC (24, 25). The influence of sex on OS in OPC has been published in a smaller study population by Fakhry et al. in 2017 (26). HPV-positive OPC women were shown to have a survival advantage in comparison with men. Although the incidence of HPV-positive OPC is lower among women than men, the vast majority of OPC in women are HPV positive (26). Our data, including a larger study population, show a general higher OS in HPV-positive OPC despite the specific anatomical location. This is congruent with reports from the literature. However, in sub-analysis of anatomical locations and sex, differences in OS between male and female patients could be observed. Our data show significantly better survival rates for women with cancers of the tongue base and the tonsils compared to men with HPV-positive cancers in the same regions. Although these findings support the data published by Fakhry et al. in a smaller study population, a reliable explanation is still missing. Female sex indeed seems to be an independent prognostic factor for OS in OPC. This has been subject to research in other tumor entities, leaving male subpopulations with worse survival rates than female ones (27). One explanation could be that women have less tobacco and alcohol exposure than men, still being a cofounder even in HPV-positive OPC. For non-squamous cell lung cancers, improved survival rates in female patients are explained by distinct phenotypes of disease by sex rather than smoking as a risk factor (28). Moreover, comorbidities and general death rates could also add up to this equation. This current study underlines the role of sexes as an independent risk factor in HPV-associated OPC providing a large sample size. Nevertheless, the retrospective study design and the large cohort



cannot reveal differences in tobacco and alcohol abuse and comorbidities. The necessity of HPV testing is emphasized by the results of this study, identifying patients at risk for disease recurrence. Moreover, the biological sex should be established as an independent risk factor.

Because of the large cohorts, RWE studies tend to provide useful data to recognize trends, but their validation by prospective clinical trials as the gold standard is crucial to eliminating weaknesses in data like the unclear origin of HPV test samples.

## Conclusion

Sex disparities, differences between tumor entities, and HPV diagnoses result in varying survival rates and reveal the necessity of customized, patient-specific prognoses and therapies. Causes for these disparities demand further investigation and warrant a re-evaluation of therapy strategies to improve clinical practical guidelines and enable optimal treatment for patients with oropharyngeal cancer.

## Data availability statement

The datasets presented in this study can be found in online repositories. The names of the repository/repositories and accession number(s) can be found in the article/[Supplementary Material](#).

## Ethics statement

TriNetX is compliant with the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), the US federal law that protects the privacy and security of healthcare data. TriNetX is certified to the ISO 27001:2013 standard and maintains an Information Security Management System (ISMS) to ensure the protection of the healthcare data it has access to and to meet the requirements of the HIPAA Security Rule. Any data displayed on the TriNetX Platform in aggregate form, or any patient-level data provided in a dataset generated by the TriNetX Platform, only contain de-identified data as per the de-identification standard defined in Section §164.514(a) of the HIPAA Privacy Rule. The process by which the data is de-identified is attested to through a formal determination by a qualified expert as defined in Section §164.514(b)(1) of the HIPAA Privacy Rule. This formal determination by a qualified expert, refreshed in December 2020, supersedes the need for TriNetX's previous waiver from the Western Institutional Review Board (IRB). The TriNetX network contains data provided by participating Healthcare Organizations (HCOs), each of which represents and warrants that it has all necessary rights, consents, approvals, and authority to provide the data to

TriNetX under a Business Associate Agreement (BAA), so long as their name remains anonymous as a data source and their data are utilized for research purposes. The data shared through the TriNetX Platform are attenuated to ensure that they do not include sufficient information to facilitate the determination of which HCO contributed which specific information about a patient. This study was reviewed and approved by Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin, EA4\_064\_18. Written informed consent was obtained from all participants for their participation in this study.

## Author contributions

SHP analyzed and interpreted data, wrote the first version of the manuscript, and designed the figures. SN analyzed and interpreted data. SP conceived the study, performed the analysis, and wrote the manuscript. MH analyzed and interpreted data. SK analyzed and interpreted data and wrote the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Funding

This work was funded by the German Research Foundation (DFG; PR 1562/1-1).

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.917890/full#supplementary-material>

## References

- Tang KD, Baeten K, Kenny L, Frazer IH, Schepers G, Punyadeera C. Unlocking the potential of saliva-based test to detect hpv-16-Driven oropharyngeal cancer. *Cancers Basel* (2019) 11:1–10. doi: 10.3390/cancers11040473
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the united states. *J Clin Oncol* (2011) 29:4294–301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596
- O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for hpv-related oropharyngeal cancer by the international collaboration on oropharyngeal cancer network for staging icon-s: A multicentre cohort study. *Lancet Oncol* (2016) 17:440–51. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00560-4
- Nasman A, Du J, Dalanis T. A global epidemic increase of an hpv-induced tonsil and tongue base cancer – potential benefit from a pan-gender use of hpv vaccine. *J Intern Med* (2020) 287:134–52. doi: 10.1111/joim.13010
- Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral hpv infection in the united states, 2009–2010. *JAMA* (2012) 307:693–703. doi: 10.1001/jama.2012.101
- Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The new head and neck cancer patient—young, nonsmoker, nondrinker, and hpv positive: Evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* (2014) 151:375–80. doi: 10.1177/0194599814538605
- Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of hpv-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* (2014) 50:380–6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019
- Ljubojevic S, Skerlev M. Hpv-associated diseases. *Clin Dermatol* (2014) 32:227–34. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.007
- Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men: A cohort study. *Lancet* (2011) 377:932–40. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62342-2
- Pickard RK, 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. *Sex Transm Dis* (2012) 39:559–66. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31824f1c65
- D'Souza G, Gross ND, Pai SI, Haddad R, Anderson KS, Rajan S, et al. Oral human papillomavirus hpv infection in hpv-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol* (2014) 32:2408–15. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1341
- Cosselli G, Fedele L, Badaoui B, Angiero F, Farronato G, Monti E, et al. Prevalence and concordance of oral and genital hpv in women positive for cervical hpv infection and in their sexual stable partners: An Italian screening study. *PLoS One* (2018) 13:e0205574. doi: 10.1371/journal.pone.0205574
- Taylor S, Bunge E, Bakker M, Castellsague X. The incidence, clearance and persistence of non-cervical human papillomavirus infections: A systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* (2016) 16:2935. doi: 10.1186/s12879-016-1633-9
- Dube Mandishora RS, Gjetterud KS, Lagstrom S, Stray-Pedersen B, Duri K, Chinombe N, et al. Intra-host sequence variability in human papillomavirus. *Papillomavirus Res* (2018) 5:180–915. doi: 10.1016/j.pvr.2018.04.006
- Syrjanen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci* (2018) 126 Suppl 1:49–66. doi: 10.1111/eos.12538
- Woods RSR, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World J Clin Cases* (2014) 2:172–93. doi: 10.12998/wjcc.v2.i6.172
- Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* (2008) 100:261–9. doi: 10.1093/jnci/djn011
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* (2008) 100:407–20. doi: 10.1093/jnci/djn025
- You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: Review of current evidence and management. *Curr Oncol* (2019) 26:119–23. doi: 10.3747/co.26.4819
- Aimagambetova G, Azizan A. Epidemiology of hpv infection and hpv-related cancers in Kazakhstan: A review. *Asian Pac J Cancer Prev* (2018) 19:1175–80. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1175
- Bann DV, Deschler DG, Goyal N. Novel immunotherapeutic approaches for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers Basel* (2016) 8:1–20. doi: 10.3390/cancers8100087
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* (2010) 363:24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217
- Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in tax 324: A subset analysis from an international phase iii trial. *Ann Oncol* (2011) 22:1071–77. doi: 10.1093/annonc/mdr006
- Worsham MJ, Stephen JK, Chen KM, Mahan M, Schweitzer V, Havard S, et al. Improved survival with hpv among African americans with oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* (2013) 19:2486–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3003
- Settle K, Posner MR, Schumaker LM, Tan M, Suntharalingam M, Goloubeva O, et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res Phila* (2009) 2:776–81. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0149
- Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* (2017) 123:1566–75. doi: 10.1002/cncr.30353
- Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WF. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2011) 20:1629–37. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0246
- Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern cooperative oncology group trial 1594. *J Thorac Oncol* (2006) 1:441–6. doi: 10.1097/01245894-200606000-00011

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutztechnischen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

1: **Preissner SH**, Nahles S, Preissner S, Heiland M, Koerdt S. Influence of sex on survival rates of HPV-positive oropharyngeal cancers. *Front Oncol.* 2022 Aug 10;12:917890. doi: 10.3389/fonc.2022.917890. PMID: 36119465; PMCID: PMC9472547. Impact Faktor: 5.738

**Beitrag im Einzelnen:** Umfassende Literaturrecherche, Konzeption des Studiendesigns, Zusammenstellung der verschiedenen Kohorten, Erstellung der Abbildungen und Tabellen, Anfertigung des Manuskripts und anschließende Korrektur

2: Gohlke BO, Zincke F, Eckert A, Kobelt D, Preissner S, Liebeskind JM, Gunkel N, Putzker K, Lewis J, **Preissner SH**, Kortüm B, Walther W, Mura C, Bourne PE, Stein U, Preissner R. Real-world evidence for preventive effects of statins on cancer incidence: A trans-Atlantic analysis. *Clin Transl Med.* 2022 Feb;12(2):e726. doi: 10.1002/ctm2.726. PMID: 35184411; PMCID: PMC8858616. Impact Faktor: 8.554

**Beitrag im Einzelnen:** Literaturrecherche, Mitarbeit beim Entwerfen und Schreiben des Manuskriptes

3: **Preissner SH**, Marchetti P, Simmaco M, Gohlke BO, Eckert A, Preissner S, Preissner R. Man vs. machine: comparison of pharmacogenetic expert counselling with a clinical medication support system in a study with 200 genotyped patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022 Apr;78(4):579-587. doi: 10.1007/s00228-021-03254-2. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34958399; PMCID: PMC8926977. Impact Faktor: 3.064

**Beitrag im Einzelnen:** Konzeption des Studiendesigns mit Hilfe der Koautoren, Auswertung und Interpretation der erhobenen Daten, Erstellung von Grafiken, Anfertigung des Manuskripts

4: Borro M, Gentile G, **Preissner SH**, Pomes LM, Gohlke BO, Del Casale A, Eckert A, Marchetti P, Preissner S, Preissner R, Simmaco M. Individualized Drugs' Selection by Evaluation of Drug Properties, Pharmacogenomics and Clinical Parameters: Performance of a Bioinformatic Tool Compared to a Clinically Established Counselling Process. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021 Aug 5;14:955-962. doi: 10.2147/PGPM.S316556. PMID: 34385834; PMCID: PMC8352633. Impact Faktor: 2.606

**Beitrag im Einzelnen:** Auswertung und Interpretation der erhobenen Daten, Korrektur des Manuskripts

## Danksagung

Die Idee für die vorliegende Arbeit entstand im Juni 2020 in der Abteilung von Herrn Prof. Dr. Dr. Max Heiland, Direktor des Zentrums für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin. Allen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben und meine Begeisterung für die Forschung entfacht haben, gilt mein ganz persönlicher Dank.

**Frau Prof. Dr. Susanne Nahles**, Leiterin des Arbeitsbereichs der rekonstruktiven Implantologie im Zentrum für Zahn-, Mund- & Kieferheilkunde der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, danke ich herzlich für das Vertrauen, das sie mir mit der Vergabe des Dissertationsthemas entgegenbrachte, für Lösungsansätze für Probleme, derer andere sich nicht anzunehmen wagen würden und die kontinuierliche Betreuung über den gesamten Zeitraum.

**Herrn Prof. Dr. Dr. Max Heiland**, Direktor des Zentrums für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, möchte ich danken für seine motivierenden Worte und die bereitwillige Hilfestellung haben maßgeblich zu dem Gelingen dieses Projekts beigetragen.

**Herrn PD Dr. Moritz Hertel**, Fachzahnarzt für Oralchirurgie, bin ich dankbar für sein Engagement und seinen Tatendrang in gemeinsamen Projekten und die Erfahrungen, die er mit mir geteilt hat.

**Herrn PD. Dr. Dr. Steffen Koerdt**, leitender Oberarzt und Standortleiter der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Charité Virchow Klinikum, danke ich für die Zusammenarbeit, das gemeinsame Durchhalten während des Publikationsprozesses, die innovativen Ideen und die ansteckende Freude an der Arbeit.

**Frau Prof. Dr. Monika Trümper**, Professorin für klassische Archäologie an der Freien Universität Berlin, meiner Vertrauensdozentin in der Studienstiftung des Deutschen Volkes, bin ich dankbar für ihre stets aufmunternden Worte und ihr Vertrauen in mich und die Dissertation.

**Meiner Familie**, danke ich von ganzem Herzen dafür, dass sie mich immer unterstützt hat und mir den Mut gemacht hat dieses Projekt zu verfolgen. Sie hat mir in Zeiten meines Schädelbasisbruchs Kraft gegeben weiterzumachen und durchzuhalten. Vielen Dank, dass es euch gibt und ich mich immer auf eure Unterstützung verlassen darf.

**Meinen Freunden, Adrian Pogrzeba und Emilia Godemann** danke ich für ihre offenen Ohren und ihr Mitgefühl zu jeder Zeit des Disserationsprozesses.