

Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation

Neuerungen für das Fachgebiet Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Das TNM-System existiert seit 1950 und ist Grundlage der Therapieentscheidung in der Kopf-Hals-Onkologie. Die Identifikation neuer Prognosefaktoren macht die Adaptation der TNM-Klassifikation notwendig, deren 8. Ausgabe die durch Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) verursachten Oropharynxtumoren, wie auch andere Faktoren, integriert.

Der Ruf nach einer Integration des HPV-Status in das bestehende TNM-System für Kopf-Hals-Karzinome wurde in den letzten Jahren lauter, nachdem zahlreiche Studien die hohe Prognoserelevanz der viralen Infektion bei Oropharynxneoplasmen belegt hatten [2]. Von verschiedenen Arbeitsgruppen konnte in großen Kohorten gezeigt werden, dass die bisher gültige TNM-Klassifikation für diesen bestimmten Subtyp der Mundrachentumoren nicht mehr adäquat ist [14]. Es wurde von den Autoren eine Anpassung der Stadien gemäß AJCC/UICC (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control) unter Beibehaltung der bisher gültigen T- und N-Stadien vorgeschlagen. Diesem Ruf ist das AJCC nun in der 8. Auflage des Cancer Staging Manual nachgekommen und hat die Forderung sogar noch übertroffen, in dem auch die einzelnen TNM-Kategorien angepasst wurden. Neben der grundlegenden Veränderung des Kapitels über oropharyngeale Malignome wurden die Kapitel über Karzinome

der Mundhöhle und über Hauttumoren im Kopf-Hals-Bereich überarbeitet [1]. Außerdem wurde in der neuen Ausgabe der extranodalen Tumorausbreitung von Lymphknotenmetastasen als „Prognostikator“ Aufmerksamkeit geschenkt und diese in die N-Stadien integriert [21]. Im Folgenden werden die wichtigsten Neuerungen vorgestellt.

p16-Nachweis bei Oropharynxtumoren

HPV-vermittelte Tumoren zeichnen sich u. a. durch eine hohe p16-Expression aus. Dies gilt als zuverlässiger Surrogatmarker für eine HPV-vermittelte Karzinogenese [12, 17, 19, 23]. Nur eine starke nukleäre Färbung führt zu einer Einstufung als p16-positiv; bei schwacher Färbung ist ein zusätzlicher direkter HPV-Nachweis erforderlich [10]. Vom AJCC wird eine Testung aller neu diagnostizierten Oropharynxtumoren auf p16 empfohlen. Ein direkter HPV-Nachweis (HPV-DNA-Nachweis, HPV-in-situ-Hybridisierung) wurde aufgrund der gewünschten universellen/ubiquitären Anwendbarkeit des Staging-Systems als nicht sinnvoll erachtet. Dies ist bei eingeschränkter Spezifität des p16-Nachweises durchaus kritisch zu betrachten. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse wurde eine mediane Spezifität von 87,3 % und eine mediane Sensitivität von 95,4 % für einen HPV-Nachweis anhand der p16-Expression über 28 Studien bestimmt [16]. Damit laufen HPV-negative Pati-

enten Gefahr, falsch (positiv) eingestuft zu werden. Es sollte daher, wenn möglich, ein weiterer Nachweis mittels HPV-DNA-Nachweis oder HPV-in-situ-Hybridisierung erbracht werden und nur Tumoren mit einem doppelt positiven Nachweis als HPV-vermittelt erachtet werden [20].

Bei negativem Nachweis werden die Tumoren anhand des Kapitels „p16-negative Oro- und Hypopharynxkarzinome“ eingeteilt. Hier hat sich im Vergleich zur 7. Ausgabe des Cancer Staging Manual wenig verändert. Neu ist, dass es kein T0 mehr gibt, sondern bei fehlendem Nachweis eines Primarius TX kategorisiert wird. Die N-Kategorien wurden, wie für alle Kopf-Hals-Tumoren gültig und weiter unten beschrieben, überarbeitet.

Für p16-positive Oropharynxtumoren gilt eine komplett revidierte Einteilung (Tab. 1). Die klinische Klassifikation begründet sich auf einer großen Analyse von etwa 2000 HPV-vermittelten Oropharynxkarzinomen [25]. Für diese Entität findet sich für solche ohne Nachweis eines Primarius eine T0-Kategorie, im Gegensatz zu TX bei den p16-negativen. T1–T3 unterscheiden sich nicht von HPV-negativen Tumoren, T4 wird jedoch nicht weiter unterteilt, sondern fasst alle lokal fortgeschrittenen Tumoren zusammen. Beim Lymphknotenstatus gibt es eine Unterscheidung zwischen klinischem und pathologischem N (Tab. 2 und 3). Bei einer ansonsten herausgearbeiteten prognostischen Rolle des extranodalen Wachstums muss dies bei den

Tab. 1 Definition der T-Kategorie p16-positiver Oropharynxkarzinome^a

T-Kategorie	Kriterien
T0	CUP-Syndrom mit p16-Überexpression
T1	Tumor mit 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mit mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mit mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur linguale Oberfläche der Epiglottis
T4	Tumor infiltriert den Larynx, die äußere Zungenmuskulatur, die mediale Pterygoidmuskulatur, den harten Gaumen, die Mandibula oder Strukturen darüber hinaus

^agültig für klinisches und pathologisches Staging

HPV-vermittelten Malignomen nicht berücksichtigt werden. Viel wichtiger scheint die Anzahl befallener Lymphknoten zu sein [29]. Ebenso haben große Lymphknotenmetastasen keinen negativen prognostischen Einfluss, und so gibt es fortan für die pathologische N-Klassifikation lediglich N0–N2, wobei N1 für weniger und N2 für mehr als 4 befallene Lymphknoten steht. Klinisch werden die Lymphknoten weiterhin anhand ihrer Größe und Halsseite eingeteilt. Weitere Neuerungen gibt es bei der Einteilung in die prognostischen Gruppen (■ Tab. 4). Waren bislang alle Tumoren ab T3 im Stadium III, so führen erst mehr als 4 Lymphknoten zu dieser Kategorie. Stadium IV kann von p16-positiven Tumoren nur durch das Vorliegen von Fernmetastasen erreicht werden [1]. Die eigentliche Therapiekonsequenz ergibt sich aber erst nach Abschluss der derzeit laufenden prospektiven Studien, beispielsweise zu Deeskalation der Strahlen- und Chemotherapie, Induktionstherapie, Upfront-Chirurgie und Vakzinierung [22].

Kapselüberschreitendes Wachstum als wichtiger Parameter

Schon seit vielen Jahren wird das kapselüberschreitende Wachstum von Lymph-

Tab. 2 Definition der klinischen N-Kategorie p16-positiver Oropharynxkarzinome

N-Kategorie	Kriterien
cNX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastasen in einem oder mehreren ipsilateralen Lymphknoten, nicht größer als 6 cm
cN2	Metastasen in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, nicht größer als 6 cm
cN3	Metastasen in Lymphknoten größer als 6 cm

knotenmetastasen aufgrund seiner prognostischen Relevanz bei der Therapieplanung berücksichtigt [3, 11, 13]. In zahlreichen Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von kapselüberschreitendem Wachstum und der Entwicklung von Fernmetastasen nachgewiesen werden, wobei das Risiko unabhängig von dem Ausmaß der extrakapsulären Ausbreitung zu sein scheint [11]. Es gilt – wie eine Non-in-sano-Resektion – als „major risk factor“ für die adjuvante Therapieplanung. In großen randomisierten Studien wurde daher die Empfehlung ausgesprochen, dass Patienten mit solchen Lymphknotenmetastasen eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten sollten [3]. Dies gilt jedoch nicht, wie dargestellt, für p16-positive Oropharynxkarzinome, da kein signifikanter Überlebensnachteil für Patienten mit kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen und kein Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beobachtet werden konnte [30].

Auf der Grundlage dieser Daten wurde nun das extrakapsuläre Wachstum von Lymphknotenmetastasen direkt in die N-Klassifikation aufgenommen. Die Nomenklatur wurde aus Harmonisierungsgründen auf den Begriff der „extranodal extension“, kurz „ENE“, festgelegt, und es wird zwischen klinischer und pathologischer Beurteilung unterschieden [1]. Für das pathologische Staging liegt die Auswertung auf der Hand, da das Wachstumsmuster der Lymphknotenmetastasen mikroskopisch beurteilt werden kann. Neben der

Tab. 3 Definition der pathologischen N-Kategorie p16-positiver Oropharynxkarzinome

N-Kategorie	Kriterien
pNX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in bis zu 4 Lymphknoten
pN2	Metastasen in mehr als 4 Lymphknoten

Größe und betroffenen Seite der Lymphknotenmetastasen entscheidet nun auch ENE über die Einteilung. Neu ist, dass sich im Stadium N2a auch Metastasen kleiner als 3 cm, aber mit ENE+ finden. Ebenfalls verändert wurde das Stadium N3, welches in a und b aufgeteilt wurde. Unter N3a fallen die klassischen N3-Metastasen über 6 cm. Metastasen mit einem Durchmesser über 3 cm und ENE+ werden als N3b klassifiziert.

Schwieriger gestaltet sich die Beurteilung der extrakapsulären Ausbreitung in der klinischen bzw. radiologischen Untersuchung von suspekten Lymphknoten, und so liegt es nahe, dass die N-Klassifikation nicht mehr universell gültig sein kann. Bei eingeschränkter Sensitivität und Spezifität radiologischer Methoden hinsichtlich der Feststellung von ENE+-Lymphknoten wird explizit vor einer hierauf basierenden Therapieplanung gewarnt [8]. Es besteht kein Unterschied zwischen einer Magnetresonanztomographie oder Computertomographie [18]. Daher wird von der AJCC gefordert, dass nur das Vorliegen eindeutiger Kriterien zur Diagnose des kapselüberschreitenden Wachstums führen darf. Dies sind – neben einer radiologisch bestätigten Infiltration großer Gefäße, von Muskeln und von Fettgewebe – die klinisch feststellbare Affektion der darüber liegenden Haut sowie Hirnnervenausfälle. Zu beachten ist, dass ein radiologischer Verdacht allein nicht ausreicht, um suspekten Lymphknoten klinisch als ENE+ zu klassifizieren. Konkret wurde die klinische N-Klassifikation lediglich um eine Aufteilung von cN3 in „a“

und „b“ erweitert, wobei unter „a“ weiterhin Metastasen größer als 6 cm fallen. Als cN3b werden Lymphknoten jeder Größe mit einem klinisch eindeutigen Hinweis auf ein extranodales Wachstum eingestuft [1].

Invasionstiefe bei Mundhöhlenkarzinomen

Bislang wurden Karzinome der Mundhöhle und inneren Lippen ausschließlich anhand ihres größten Durchmessers klassifiziert. Dies wurde bereits 2014 in einer Metanalyse kritisiert [9]. Hier wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für kleine Tumoren (T1) mit einer Infiltrationstiefe von unter 5 mm beschrieben. Die Eindringtiefe wird von der Basalmembran benachbarter, gesunder Schleimhaut bis zum tiefsten Punkt des Tumors gemessen [26]. Vom AJCC wurde der Vorschlag, die Infiltrationstiefe einzubeziehen, umgesetzt, und so finden sich in T1 nur Tumoren kleiner als 2 cm und mit einer Eindringtiefe von max. 5 mm. Für T2 werden bereits Tumoren bis 2 cm und mit einer Invasion zwischen 5 und 10 mm berücksichtigt, und Tumoren mit einer Größe über 4 cm oder Eindringtiefe von über 10 mm finden sich in T3 wieder. Interessanterweise entfällt die Infiltration der äußeren Zungenmuskulatur als Merkmal für einen T4a-Tumor, da dies durch die Invasionstiefe präziser beschrieben werden kann [1]. Somit werden ebensolche Tumoren als T3 klassifiziert.

Auch für die Mundhöhlenkarzinome wird die extranodale Ausbreitung im Lymphknoten-Staging berücksichtigt, welches oben vorgestellt wurde.

Eigenes Kapitel über Hauttumoren im Kopf-Hals-Bereich

Völlig neu ist ein eigenes Kapitel über nichtmelanotische Hauttumoren speziell für den Kopf-Hals-Bereich. Wenngleich der Fokus auf den Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen liegt, können auch andere epitheliale Neoplasien danach eingeteilt werden. Ausgeschlossen wurden lediglich Merkel-Zell-Karzinome und Me-

J. Doescher · J. A. Veit · T. K. Hoffmann

Die 8. Ausgabe der TNM-Klassifikation. Neuerungen für das Fachgebiet Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Zusammenfassung

Hintergrund. Das TNM-System stellt ein etabliertes Hilfsmittel zur Klassifizierung solider Tumoren anhand von Tumorgöße sowie -ausdehnung, dem Befall lokaler Lymphknoten und dem Vorliegen von Fernmetastasen dar. Die Einteilung hat prognostische Implikationen und ist Grundlage der Therapieauswahl. Seit Anfang des Jahres 2017 wurde die Klassifikation in Form der 8. Ausgabe v. a. für den HNO-Bereich grundlegend überarbeitet, nicht zuletzt aufgrund der Kenntnis neuer prognostisch relevanter Parameter, wie dem Vorliegen einer Infektion mit onkogenen Subtypen des humanen Papillomvirus (HPV). **Material und Methoden.** Als Grundlage der Übersichtsarbeit diente die 8. Ausgabe des American Joint Committee on Cancer (AJCC). Die hervorgehobenen Änderungen wurden mit einer Literaturrecherche zu den Hintergründen vervollständigt und die wichtigsten Bestandteile übersichtlich dargestellt.

Ergebnisse. Grundlegende Änderungen wurden bei Oropharynxkarzinomen, welche durch HPV verursacht sind, bei der Einteilung von Lymphknotenmetastasen unter Berücksichtigung von kapselüberschreitendem Wachstum und der Einteilung von Tumoren der Mundhöhle vorgenommen. Hauttumoren im Kopf-Hals-Bereich erhielten aufgrund ihrer Häufigkeit und speziellen Biologie ein eigenes Kapitel.

Schlussfolgerung. Eine zeitnahe Implementierung der neuen Klassifikation in die Routine der am Tumorstaging beteiligten Fachdisziplinen erscheint herausfordernd und ist gleichzeitig notwendig, um eine Perspektive auf eine differenzierte Therapieauswahl zu ermöglichen.

The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery

Abstract

Background. The TNM system is an established tool for classification of solid tumors by means of tumor size and extent, the involvement of local lymph nodes, and the presence of distant metastases. The classification was established in order to visualize prognostic implications and to allow establishment of systematic therapeutic algorithms. Since the beginning of 2017 a revised version of the classification has applied. Particularly the classification of otorhinolaryngologic tumors has been thoroughly revised in the 8th edition, partly on the basis of new prognostically relevant parameters, such as infection with oncogenic human papillomavirus (HPV) subtypes. **Materials and methods.** The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) served as a basis for the review. The highlighted changes were supplemented by a literature review and the most important elements were summarized.

Results. Substantial changes were made for oropharyngeal carcinomas caused by HPV, for the classification of lymph node metastases under consideration of extranodal extension, and for classification of tumors of the oral cavity. Due to their frequency and special biology, skin tumors in the head and neck area are now described in a separate chapter.

Conclusion. The new classification is a challenge for all specialties involved in tumor staging and therapy. The advantage for the patient lies in a more accurately adjustable treatment modality through more precise classification of tumors. Good collaboration and rapid implementation of the new classification is required in all disciplines involved in head neck tumor diagnostics and therapy.

Tab. 4 Vergleich der Stadiengruppen p16-negativer und p16-positiver Tumoren

Stadium	p16-negativ	p16-positiv
I	T1 N0 M0	T0/T1/T2 N0/N1 M0
II	T2 N0 M0	T0/T1/T2 N2 oder T3/T4 N0/N1 M0
III	T3 N0 oder T1/T2/T3 N1 M0	T3/T4 N2 M0
IV ^a	Ab T4a bzw. ab N2 bei jedem T	Ab jedem T und jedem N M1

^ap16-negative Tumoren werden noch weiter in IVA–IVC aufgeteilt

lanome, deren spezieller Biologie jeweils ein eigenes Kapitel gerecht wird.

Da diese Tumoren klassischerweise an sonnenlichtexponierten Körperstellen auftreten [27], wurden all diese inklusive des äußeren Lippenrots als Primärlokalisation miteinbezogen. Tumoren bis 2 cm Durchmesser werden als T1 klassifiziert. Tumoren zwischen 2 und 4 cm werden als T2 klassifiziert, da Patienten mit Tumoren ab dieser Größe ein deutlich höheres Risiko aufweisen, lokale Lymphknotenmetastasen zu entwickeln und an dem Tumor zu sterben [28]. Wenn der Tumor größer als 4 cm ist oder ein „High-Risk-Merkmal“ aufweist, wird er in T3 eingestuft. Als „High-Risk-Merkmale“ gelten eine Invasionstiefe über 6 mm, ein perineurales Wachstum oder eine (minimale) Knochenarrosion [1]. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive ab einer Invasionstiefe von über 6 mm um ein 6-Faches erhöht ist [4]. Ebenso spricht eine Ausbreitung des Tumors über das subkutane Fettgewebe für eine schlechtere Prognose [15, 28]. Daher wurde vom AJCC eine Tiefenausbreitung von über 6 mm, gemessen ab an das Stratum granulosum angrenzender gesunder Haut, oder ein Überschreiten des subkutanen Fettgewebes als Faktor in die T-Klassifikation aufgenommen. Der zweite Risikofaktor ist eine perineurale Ausbreitung des Tumors. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein schlechteres Outcome dadurch deutlich erhöht wird [5], allerdings nur ab einer Nervengröße von mindestens 0,1 mm [6]. Zudem können Tumoren bereits vor der Aufarbeitung durch die Pathologie als T3 klassifiziert werden, wenn klinisch oder radiologisch eine Ausbreitung in größere, benannte Nerven vorliegt, jedoch ohne dass die Schädelbasis erreicht wird. Erst durch eine Infiltration Letzterer und einen Befall knöcher-

ner Strukturen geht ein Tumor in T4 ein. Die Lymphknoten werden nach dem dezidierten System der anderen Kopf-Hals-Tumoren klassifiziert, denn auch bei den Hauttumoren spielt das extranoduläre Wachstum eine wichtige prognostische Rolle. Zu bemerken ist, dass ein ausgedehnter, metastatischer Befall der Gl. parotis bei gleichzeitig vorliegenden Halslymphknotenmetastasen die Prognose deutlich verschlechtert. Dies konnte bereits in einzelnen Studien gezeigt werden [7, 24], reichte aber noch nicht zu einer Abänderung der N-Klassifikation in der aktuellen Ausgabe.

Fazit für die Praxis

- Bei der Erstdiagnose eines plattenepithelialen Oropharynxkarzinoms ist die immunhistochemische Bestimmung des p16-Status gefordert.
- Wenngleich ein direkter HPV-(DNA-) Nachweis präziser ist, bleibt dieser nicht verpflichtend.
- Die T- und N-Klassifikation p16-positiver Oropharynxkarzinome unterscheidet sich deutlich von derjenigen p16-negativer.
- Das extrakapsuläre Wachstum (ENE, „extranodal extension“) ist ein wichtiger prognostischer Faktor und wird in die N-Klassifikation direkt einbezogen.
- Die Invasionstiefe des Primarius fließt bei Karzinomen der Mundhöhle in die T-Klassifikation ein und beeinflusst diese wesentlich.
- Hochrisikotumoren der Haut werden durch eine Invasionstiefe von über 6 mm oder ein perineurales Wachstum charakterisiert.

Korrespondenzadresse



J. Doescher
Klinik für Hals-Nasen-
Ohrenheilkunde, Kopf-
und Halschirurgie,
Universitätsklinikum Ulm
Frauensteige 12, 89070 Ulm,
Deutschland
johannes.doescher@uniklinik-
ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Doescher, J.A. Veit und T. K. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Amin MB, Edge S, Greene F et al (2016) AJCC cancer staging manual. Springer International Publishing, Cham
2. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35
3. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al (2005) Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 27:843–850
4. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B et al (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 9:713–720
5. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R et al (2012) The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 106:811–815
6. Carter JB, Johnson MM, Chua TL et al (2013) Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol* 149:35–41
7. Ch'ng S, Maitra A, Allison RS et al (2008) Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 98:101–105
8. Chai RL, Rath TJ, Johnson JT et al (2013) Accuracy of computed tomography in the prediction of extracapsular spread of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139:1187–1194
9. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M et al (2014) Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:1138–1148
10. El-Naggar AK, Westra WH (2012) p16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck* 34:459–461
11. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO et al (2002) Prognostic significance of microscopic and

- macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol* 38:747–751
12. Hoffmann M, Ihloff AS, Gorogh T et al (2010) p16(INK4a) overexpression predicts translational active human papillomavirus infection in tonsillar cancer. *Int J Cancer* 127:1595–1602
 13. Hoffmann TK, Schuler PJ, Laban S et al (2017) Response evaluation in head and neck oncology: definition and prediction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 79:14–23
 14. Huang SH, Xu W, Waldron J et al (2015) Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 33:836–845
 15. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS et al (2013) Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 149:402–410
 16. Jouhi L, Hagstrom J, Atula T et al (2017) Is p16 an adequate surrogate for human papillomavirus status determination? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 25(2):108–112. doi:10.1097/moo.0000000000000341
 17. Kalof AN, Cooper K (2006) p16INK4a immunoeexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 13:190–194
 18. King AD, Tse GM, Yuen EH et al (2004) Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *Eur J Radiol* 52:264–270
 19. Klussmann JP, Gultekin E, Weissenborn SJ et al (2003) Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 162:747–753
 20. Lajer CB, Von Buchwald C (2010) The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS* 118:510–519
 21. Mermod M, Tolstonog G, Simon C et al (2016) Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 62:60–71
 22. Mirghani H, Amen F, Blanchard P et al (2015) Treatment de-escalation in HPV-positive oropharyngeal carcinoma: ongoing trials, critical issues and perspectives. *Int J Cancer* 136:1494–1503
 23. Mooren JJ, Gultekin SE, Straetmans JM et al (2014) P16(INK4A) immunostaining is a strong indicator for high-risk-HPV-associated oropharyngeal carcinomas and dysplasias, but is unreliable to predict low-risk-HPV-infection in head and neck papillomas and laryngeal dysplasias. *Int J Cancer* 134:2108–2117
 24. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD et al (2002) Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 24:417–422
 25. O'Sullivan B, Huang SH, Su J et al (2016) Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-5): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 17:440–451
 26. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M (2005) Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 27:1080–1091
 27. Preston DS, Stern RS (1992) Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 327:1649–1662
 28. Schmults CD, Karia PS, Carter JB et al (2013) Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 149:541–547
 29. Sinha P, Kallogjeri D, Gay H et al (2015) High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck-dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol* 51:514–520
 30. Sinha P, Lewis JS Jr., Piccirillo JF et al (2012) Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 118:3519–3530