

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French

**Der Einfluss von Humanen Papillomviren auf die  
Pathogenese des Prostatakarzinoms sowie der  
nicht-genitalen Seborrhoidischen Keratose**



Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Tobias Nellessen

aus Berlin

Jahr

2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten	Prof. Dr. med. Markus Reinholz
Zweites Gutachten	Prof. Dr. med. Lars E. French
Drittes Gutachten	Prof. Dr. med. Boris Schlenker
Weitere Gutachten	/
Promovierter Mitbetreuer	Prof. Dr. med. Thomas Ruzicka
Dekan	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung	13.09.2024

## Gendergerechte Sprache

Aus Lesbarkeitsgründen wird in dieser wissenschaftlichen Arbeit auf gendergerechte Sprache verzichtet. Alle Formulierungen sprechen gleichermaßen alle Geschlechter an.

# Affidavit



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

Nellessen, Tobias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Der Einfluss von Humanen Papillomviren auf die Pathogenese des Prostatakarzinoms  
sowie der nicht-genitalen Seborrhoischen Keratose

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und  
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als  
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle ein-  
zeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades einge-  
reicht wurde.

Starnberg, 15.09.2024

Ort, Datum

Tobias Nellessen

Unterschrift



# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis und Glossar</b> .....	<b>VII</b>
<b>Publikationsliste</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Das Humane Papillomavirus .....	11
1.1.1 Grundlagen .....	11
1.1.2 Epidemiologie .....	12
1.1.3 Pathogenese .....	12
1.1.4 Onkogenese .....	13
1.1.5 HPV-bedingte Erkrankungen: Diagnostik, Therapie, Prävention .....	14
1.2 Das Prostatakarzinom .....	15
1.2.1 Epidemiologie .....	15
1.2.2 Ätiologie .....	16
1.2.3 Der Pathogene Einfluss des Humanen Papillomavirus .....	16
1.2.4 Diagnostik und Therapie .....	17
1.3 Die Seborrhoische Keratose .....	19
1.3.1 Epidemiologie .....	19
1.3.2 Ätiologie .....	19
1.3.3 Der Pathogene Einfluss des Humanen Papillomavirus .....	19
1.3.4 Molekulare Pathogenese .....	20
1.3.5 Klinik und Histologie .....	20
1.3.6 Diagnostik und Therapie .....	21
<b>2. Veröffentlichung I</b> .....	<b>22</b>
2.1 Arbeitsanteil .....	23
2.2 Hintergrund und Fragestellung .....	23
2.3 Methodik .....	24
2.4 Ergebnisse .....	24
2.5 Diskussion .....	25
<b>3. Veröffentlichung II</b> .....	<b>26</b>
3.1 Arbeitsanteil .....	27
3.2 Hintergrund und Fragestellung .....	27
3.3 Methodik .....	28
3.4 Ergebnisse .....	28
3.5 Diskussion .....	28
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	<b>29</b>
4.1 Deutsch .....	29
4.2 Englisch .....	30
<b>5. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>6. Danksagung</b> .....	<b>40</b>

## Abkürzungsverzeichnis und Glossar

<i>APOBEC</i>	<i>Apolipoprotein-B-mRNA-Editing-Catalytic-Polypeptide-like</i>
cm	Zentimeter
DRU	Digitale Rektale Untersuchung
<i>DNA</i>	Desoxyribonukleinsäure
<i>E Region</i>	Frühe Region
HPV	Humane Papillomavirus
<i>hrHPV</i>	Hochrisiko HPV-Subtypen
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
<i>L Region</i>	Späte Region
<i>lrHPV</i>	Niedrigrisiko HPV-Subtypen
<i>NCR</i>	Non coding region
ng/ml	Nanogram/Milliliter
<i>PCa</i>	Prostatakarzinom
<i>PCR</i>	Polymerase-Kettenreaktion
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SK	Seborrhoische Keratose
<i>STI</i>	Sexuell übertragbarer Erreger
<i>TNM</i>	Primärtumor, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen
<i>UICC</i>	Internationale Vereinigung gegen Krebs
VV	Verruca Vulgaris
Zervix-Ca	Zervixkarzinom

<i>APOBEC</i>	Die Proteinfamilie umfasst Cytidin-Deaminasen, die zur viralen Immunabwehr beitragen <sup>1</sup> .
Gesamtüberleben	Dieser Begriff definiert die Zeitspanne zwischen dem Beginn einer klinischen Studie und dem Tod eines Probanden <sup>2</sup> . Die Zeitspanne wird in der Regel als Fünfjahresüberlebensrate angegeben <sup>3</sup> .
<i>Squamous Intraepithelial Lesions</i>	Dieser Begriff beschreibt abnormales Wachstum von Epithelzellen – eine sogenannte Präkanzerose (Krebsvorstufe) des Plattenepithelkarzinoms – mit dem Potenzial in ein invasives Karzinom überzugehen <sup>4,5</sup> .
<i>TNM</i>	Die TNM-Klassifikation dient zur Einteilung von Tumorerkrankungen: T = Ausbreitung des Primärtumors (T0 – T4) N = Lymphknotenmetastasen (N0 – N4) M = Fernmetastasen (M0 – M1) <sup>6</sup>
<i>Follow-up-Studie</i>	Dieser Begriff bezeichnet eine weiterführende Studie nach Abschluss der primären Studie unter Benutzung derselben Studienpopulation <sup>7</sup> .
<i>UICC</i>	Mithilfe der TNM-Klassifikation werden Tumore je nach Ausbreitungsmuster in verschiedene <i>UICC</i> -Stadien eingeordnet. Diese Stadien haben Einfluss auf die therapeutischen Empfehlungen <sup>6</sup> .
<i>Virus-like-particle</i>	Diese virusähnlichen Strukturen sind Moleküle, die kein genetisches Material enthalten. Diese Moleküle können als Zielstrukturen für die Antikörperentwicklung bedeutsam sein <sup>8,9</sup> .



# Publikationsliste

## Originalarbeiten als Erstautor

1. **Nellessen T\***, Ebner B\*, Pyrgidis N, Ledderose S, Kretschmer A, Marcon J, Teupser D, Mayr D, Faihs V, Stief CG, French LE, Herlemann A<sup>+</sup>, Reinholz M<sup>+</sup>. Characterization of Human Papilloma Virus in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy-A Prospective Study of 140 Patients. *Viruses*. 2023 May 28;15(6):1264.
2. Reinholz M\*, **Nellessen T\***, Wei E, Zippel S, Fuchs C, Kaemmerer T, Clanner-Engelshofen BM, Frommherz LH, Rummel M, French LE, Stadler PC. The effectiveness of an extra-curricular lecture for STI prevention and sexual education. *Epidemiol Infect*. 2023 Feb 10;151:e35.
3. **Nellessen T\***, Aoki R\*, Kammerbauer C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. Relationship between  $\alpha$ -genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Jan;22(1):306-310. Epub 2022 Jan 23.

\* *Shared first Authorship*

+ *Shared senior Authorship*

## Originalarbeiten als Co-Autor

1. Ebner B, Apfelbeck M, Pyrgidis N, **Nellessen T**, Ledderose S, Pfitzinger PL, Volz Y, Berg E, Enzinger B, Rodler S, Atzler M, Ivanova T, Clevert DA, Stief CG, Chaloupka M. Adverse Pathology after Radical Prostatectomy of Patients Eligible for Active Surveillance-A Summary 7 Years after Introducing mpMRI-Guided Biopsy in a Real-World Setting. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Feb 13;10(2):247.
2. Rummel M, Clanner-Engelshofen BM, **Nellessen T**, Zippel S, Schuster B, French LE, Reinholz M. Evaluation of the knowledge of students concerning sexually transmitted infections in Bavaria/Germany (a cross-sectional study). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022 Feb;20(2):169-176. Epub 2022 Jan 8.
3. Rummel M, Clanner-Engelshofen BM, **Nellessen T**, Zippel S, Schuster B, French LE, Reinholz M. Kenntnisse bayerischer Schüler zu sexuell übertragbaren Infektionen: eine Querschnittsstudie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022 Feb;20(2):169-176. German. (Deutsche Übersetzung)
4. Niesert AC, Ooppel EM, **Nellessen T**, Frey S, Clanner-Engelshofen BM, Wollenberg A, French LE, Reinholz M. "Face mask dermatitis" due to compulsory facial masks during the SARS-CoV-2 pandemic: data from 550 health care and non-health care workers in Germany. *Eur J Dermatol*. 2021 Apr 1;31(2):199-204



## 1. Einleitung

Die vorgelegte kumulative Dissertation untersucht den pathogenen Einfluss des Humanen Papillomavirus (HPV) auf das Prostatakarzinom (*PCa*, für den englischen Begriff *prostate carcinoma*) und der nicht-genitalen seborrhoischen Keratose (SK). Ein Nachweis kausaler Zusammenhänge zielt perspektivisch auf neue Möglichkeiten der Diagnose, Therapie und Prävention.

### 1.1 Das Humane Papillomavirus

#### 1.1.1 Grundlagen

Humane Papillomviren sind unbehüllte, doppelsträngige Viren mit etwa 8000 Basenpaaren, die für acht Gene kodieren und zur Familie der *Papillomaviridae* gehören. Bis dato wurden mehr als 200 Subtypen identifiziert<sup>10,11</sup>. Dabei kann es zeitgleich zu einer Infektion mit mehreren Subtypen kommen<sup>12</sup>. HPVs befallen die Epithelzellen der Epidermis und die orale bzw. genitale Schleimhaut. Je nach Läsion werden die Subtypen in mukosale oder kutane Subtypen unterteilt<sup>10,13</sup>. Das HPV-Genom wird in die nicht-codierende Bereiche (*NCR*, für den englischen Begriff *non-coding regions*), die frühe Region (*E Region*, für den englischen Begriff *early*) und die späte Region (*L Region*, für den englischen Begriff *late*) unterteilt. Der *NCR* besteht aus zahlreichen Promotoren sowie weitere für die Transkription wichtige Elemente. Die *E Region* codiert unter anderem für die viralen Onkoproteine. Hier sind insbesondere *E6* und *E7* von entscheidender Bedeutung. Die *L Region* codiert für die Hüllproteine *L1* und *L2*. In ihrer Zusammensetzung bilden sie das virale Hüllkapsid<sup>14</sup>.

Die Subtypen werden in folgende Kategorien eingeteilt: *alpha*, *beta*, *gamma*, *mu* und *nu*, wobei für eine Infektion des Epithels vor allem die Kategorie *alpha* von Bedeutung ist<sup>15,16</sup>. In Abhängigkeit Ihrer pathogenen Eigenschaften unterscheidet man die Hochrisiko HPV-Subtypen (*hrHPV*, für den englischen Begriff *high risk*), die zu verschiedenen Dysplasien führen und nach einigen Jahren in invasive Karzinome übergehen können (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59), von den Niedrigrisiko HPV-Subtypen (*lrHPV*, für den englischen Begriff *low risk*). *lrHPV*-Subtypen verursachen benignen Läsionen wie *Verruca Vulgaris* (VV) oder *Kondylome acuminata*, die zum Teil zu Rezidiven neigen und wiederholte Behandlungen erfordern können<sup>10,12,17</sup>.

### 1.1.2 Epidemiologie

Humane Papillomviren gehören weltweit zu dem am häufigsten sexuell übertragbaren Erreger (*STI*, für den englischen Begriff *sexually transmitted infection*). Etwa 80% der Menschen infizieren sich im Lauf ihres Lebens mit HPV<sup>18</sup>. Weltweit können 5,2% aller Krebserkrankungen in Bezug zu einer HPV-Infektion gebracht werden<sup>19</sup>. Das häufigste HPV-bedingte Karzinom ist das Zervixkarzinom (Zervix-Ca, für den englischen Begriff *carcinoma*), welches auch das vierthäufigste Karzinom der Frauen weltweit darstellt. Im Jahr 2012 war das Zervix-Ca für 528.000 Neuerkrankungen und 266.000 Todesfälle ursächlich<sup>12</sup>. Nahezu 100% aller Zervix-Cas sind HPV bedingt, wobei 70% alleine auf die HPV-Subtypen 16 und 18 zurückzuführen sind. Circa 90% der Analkarzinome, 60-70% der Vaginalkarzinome, 40-50% der Vulva- und der Peniskarzinome, sowie 13-50% der Oropharynxkarzinome (inklusive Tonsillen- und Zungenbasiskarzinome) sind HPV bedingt<sup>11,20</sup>. In Deutschland sind 35% der Frauen zwischen 20 - 25 Jahren mit einem onkogenen HPV-Subtypus infiziert<sup>21</sup>. Trotz der hohen Prävalenz von HPV zeigt eine Studie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), dass HPV unter den befragten Jugendlichen nur bei 17,7% bekannt ist. Andere *STIs*, wie zum Beispiel das Humane Immundefizienz-Virus, sind demgegenüber bei 96,9% der befragten Jugendlichen bekannt<sup>22,23</sup>.

### 1.1.3 Pathogenese

Die unterschiedliche pathogene Auswirkung einer HPV-Infektion – von benigne bis maligne – ist in der unterschiedlichen Aktivität der *E6*- und *E7*-Onkoproteine begründet<sup>12</sup>. Über Mikroverletzungen gelangen Humane Papillomviren ins Stratum basale und infizieren so die Basalzellen der Haut bzw. Schleimhaut. Die initialen Schritte der Infektion geschehen dementsprechend nicht wie bei anderen Viren an der Epitheloberfläche. In der Epidermis der Haut werden die Keratin-bildenden Keratinozyten infiziert. Die HPV-Desoxyribonukleinsäure-Replikation (*DNA*, für den englischen Begriff *deoxyribonucleic acid*) und die virale Proteinexpression ist an den Differenzierungsgrad der infizierten Zellen gekoppelt. Nach der Primärinfektion setzt die HPV-*DNA*-Replikation, sowie die Expression der viralen Proteine der *E* Region ein (in der Epidermis im Stratum Spinosum). In der obersten Zelllage werden virale Proteine der *L* Region gebildet, womit nun reife infektiöse Viruspartikel vorliegen (in der Epidermis im Stratum Corneum). Diese werden nun freigesetzt und ermöglichen weitere Infektionen<sup>10,11</sup>.

### 1.1.4 Onkogenese

Die onkogenen Eigenschaften von Humanen Papillomviren sind komplex. Die *hrHPV*-Subtypen entfalten ihre onkogenen Aktivitäten über mehrere Wege, zum einen direkt über die HPV-Onkogene und zum anderen indirekt über das Immunsystem via die *Apolipoprotein-B-mRNA-Editing-Catalytic-Polypeptide-like*-Enzyme (*APOBEC*). Bei einer persistierenden, vom Immunsystem nicht kontrollierten, *hrHPV*-Infektion können sich *Squamous Intraepithelial Lesions* (englischer Begriff für intrazelluläre Neoplasien) bilden. Diese stellen eine Präkanzerose des Plattenepithelkarzinoms dar. Ein Fortschreiten der latenten Infektion über mehrere Jahre kann in ein invasives Karzinom enden<sup>4,5,24</sup>.

Pathologisch veränderte Zellen mit perinukleärem Halo und atypischem Zellkern (sogenannte Koilozyten) sind auf die Wirkung von den HPV Onkoproteine *E5* und *E6* in Kombination mit *E7* zurückzuführen<sup>24,25</sup>. Während die Einflüsse von *E6* und *E7* gut charakterisiert sind, ist die genaue onkogene Aktivität von *E5* noch unklar<sup>26</sup>. *E6* und *E7* sind für die Fehlregulation des Zellzyklus verantwortlich. *E6* bildet ein Komplex mit dem Tumorsuppressor p53 und induziert dessen Abbau, wodurch die apoptotischen Eigenschaften des Proteins p53 ausgeschaltet werden<sup>27</sup>. *E7* ist an der Regulierung des Rb/*E2F*-Weges beteiligt. Es inaktiviert den Tumorsuppressor Retinoblastom-Protein mittels Phosphorylierung. Diese Inaktivierung führt zu einer Erhöhung des Transkriptionsfaktors *E2F*, was wiederum den Übertritt der G<sub>1</sub>-Phase in die S-Phase im Zellzyklus induziert<sup>14,28</sup>. Zusätzlich können die Onkoproteine *E6* und *E7* die protektive Funktion der *APOBEC*-Enzyme inhibieren, welche dem Schutz vor der schädlichen Wirkung von Viren dienen<sup>24</sup>. Die Folge sind vermehrte somatische Mutationen und ein Karzinomprogress<sup>29</sup>.

Der Tumorsuppressor p16 wird bei einer HPV-Infektion verstärkt exprimiert und kann als Marker für die Diagnose eines HPV-bedingten Karzinoms herangezogen werden<sup>30</sup>. Die Deaktivierung von p53 und dem Retinoblastom-Protein führt zu einer kompensatorischen Hochregulierung von p16 mit der paradoxen Situation, dass ein Tumorsuppressor in einem Tumor nicht vermindert, sondern vermehrt vorliegt. Diese Überexpression von p16 ist bei der p16-Färbung von entscheidender Bedeutung<sup>31</sup>.

### 1.1.5 HPV-bedingte Erkrankungen: Diagnostik, Therapie, Prävention

Humane Papillomviren bedingte Erkrankungen stehen gute diagnostische, therapeutische als auch präventive Maßnahmen zur Verfügung. So wurde gezeigt, dass beim Zervix-Ca die Kombination von HPV-Tests zusammen mit zytologischen Untersuchungen zu einer früheren Erkennung klinisch signifikanter präinvasiver Läsionen führt<sup>32</sup>. In Deutschland haben gesetzlich krankenversicherte Frauen ab 35 Jahren im Rahmen eines Screenings Anspruch auf einen zytologischen Abstrich mit anschließender Charakterisierung der HPV-Subtypen<sup>33</sup>. Verschiedene Studien untersuchten das Gesamtüberleben von Patienten mit Oropharynxkarzinom in Abhängigkeit des HPV-Status. Während HPV-positive Patienten eine Fünfjahresüberlebensrate von mehr als 75% haben, haben HPV-negative Patienten eine Fünfjahresüberlebensrate von kleiner als 50%<sup>34</sup>. Es wird argumentiert, dass bei HPV-positiven Patienten aufgrund ihres erhöhtem p16-Spiegels verschiedene DNA-Reparaturmechanismen behindert werden und dadurch diese Karzinome strahlensensibler und somit therapeutisch günstiger sind<sup>35,36</sup>.

Zusätzlich ist HPV der einzige krebserzeugende Erreger, bei dem effektive und sichere Impfstoffe verfügbar sind. Damit stellt die Impfung eine wichtige Säule der primären Prävention dar<sup>12,37,38</sup>. Eine schwedische Studie zeigt, dass Frauen, die mit 17 Jahren eine HPV-Impfung erhalten, ein um 88% geringeres Risiko für Zervix-Ca haben als ungeimpfte Frauen<sup>21,39</sup>. In Deutschland kam es seit der Einführung der Impfempfehlung im Jahr 2007 zu einer Verminderung von karzinogenen und benignen Erkrankungen<sup>40</sup>. Im Jahr 2008 – also kurz nach der Einführung der Impfempfehlung – kam es bereits zu einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit von Kondylome acuminata in Höhe von 23%<sup>41</sup>. Wenn auch in der S3 Leitlinie noch nicht bestätigt, gibt es Hinweise, dass eine intraläsionale HPV-Impfung bei der Therapie von therapieresistenten VV nützlich sein könnte<sup>42-44</sup>. Aktuell empfiehlt die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts eine HPV-Impfung für Mädchen und Jungen im Alter von 9 - 14 Jahren<sup>21</sup>.

## 1.2 Das Prostatakarzinom

### 1.2.1 Epidemiologie

In Deutschland gehört das *PCa* zur häufigsten Krebserkrankung des Mannes. Im Jahr 2019 war in Deutschland die Fallzahl der Neuerkrankungen in der Altersgruppe 75-79 mit 13.955 die höchste, während in der Altersgruppe 45-49 die Fallzahl von 444 deutlich niedriger war. Die Anzahl der Neuerkrankungen hat in den letzten Jahren zugenommen. Im Jahr 2017 betrug sie 64.250 und für 2022 prognostizierte das Robert-Koch-Institut eine Inzidenz von 70.100. Im Gegensatz dazu ist die altersstandardisierte Inzidenz nach einem Anstieg am Anfang der 2000er Jahre zwischen 2011 und 2019 rückläufig (von 117,8 auf 103,2 je 100.000)<sup>45,46</sup>.

Das *PCa* ist mit einem Anteil von 12,0% die zweithäufigste Ursache karzinombedingter Sterbefälle unter Männern in Deutschland<sup>46</sup>. Die altersstandardisierte Sterberate nimmt jedoch seit 1990 kontinuierlich ab. Während diese 1999 noch bei 25,8 je 100.000 lag, ist diese bis 2019 auf 18,7 gesunken<sup>45</sup>. Mögliche Erklärungen hierfür sind einerseits eine optimierte Diagnostik einhergehend mit einer verbesserten Früherkennung und innovative therapeutische Verfahren sowie andererseits auch der demografische Wandel, also die immer älter werdende Bevölkerung<sup>47,48</sup>. Zusammengefasst, trotz des Rückgangs sowohl der altersstandardisierten Inzidenz als auch der altersstandardisierten Sterberate stellt das *PCa* weiterhin aufgrund seiner absoluten Häufigkeit und dem damit verbundenem hohem Versorgungsaufwand eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem in Deutschland dar.

### 1.2.2 Ätiologie

Der genaue pathogene Mechanismus ist bis heute nicht ganz geklärt – es wird eine multifaktorielle Genese diskutiert<sup>49</sup>. Wesentliche Risikofaktoren sind eine positive Familienanamnese, ein hohes Lebensalter, sowie eine ethnische afroamerikanische Abstammung. Personen mit einem positiven Bruder haben eine höhere Wahrscheinlichkeit an *PCa* zu erkranken als Personen mit einem positiven Vater. Das Risiko an *PCa* zu erkranken steigt mit zunehmender Anzahl an betroffenen Familienmitgliedern 1. Grades (definiert als Vater, Bruder und Sohn). Personen mit einem erkrankten Verwandten 2. Grades (definiert als Opa, Onkel und Neffe) haben nur ein geringfügig erhöhtes Risiko an *PCa* zu erkranken<sup>50,51</sup>.

### 1.2.3 Der Pathogene Einfluss des Humanen Papillomavirus

Neben den bereits beschriebenen ätiologischen Faktoren begünstigen auch chronische inflammatorische Entzündungen die Karzinombildung. Diese Entzündungszustände mit einem erhöhten Zellumsatz bergen ein erhebliches Potenzial für Mutationen<sup>52</sup>. Neuere Studien identifizierten mehrere Erreger, darunter HPV, das Epstein-Barr-Virus, sowie *Propionibacterium Akne*, die alleine oder im Zusammenspiel mit einer inflammatorischen, entzündenden Prostata assoziiert sein können, welche die Angiogenese und apoptotische Mechanismen beeinflussen und so die Karzinomentstehung induzieren können<sup>24,53-55</sup>.

Obwohl mehrere Erreger nachgewiesen wurden, ist HPV der einzige pathogene Erreger bei dem eine Impfung verfügbar ist und dementsprechend besondere Aufmerksamkeit genießen sollte. In einer Metaanalyse von Yang et al. wurden in 19% der *PCa*-Präparate HPV mit überwiegend Hochrisikosubtypen nachgewiesen<sup>56</sup>. Jedoch wurde auch bei benignen Präparaten HPV nachgewiesen, sodass man argumentieren könnte, dass das Vorhandensein von HPV im *PCa* nur zufällig ist<sup>57</sup>. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Metastudie von Lawson et al. bei der in 22,6% der *PCa*-Präparate *hrHPV*-Risikosubtypen entdeckt wurden, bei der Kontrollgruppe nur in 8,6% der Fälle<sup>24</sup>. Es wurde bestätigt, dass *hrHPV*-Subtypen bereits vor der Entwicklung eines HPV-positiven *PCa* präsent sind. Dies impliziert, dass die onkogene HPV-Aktivität ein frühes Phänomen bei der Entstehung des *PCa* ist<sup>58</sup>. Da es sich beim *PCa* hauptsächlich um ein Drüsenepithelzellkarzinom handelt ist der Einfluss von HPV in Bezug auf die Pathogenese des *PCa* komplex und unterscheidet sich von derer anderer Tumorentitäten<sup>24</sup>. Insgesamt wird der genaue pathogene Einfluss von HPV weiterhin kontrovers diskutiert und bedarf weiterer Abklärung.



### 1.2.4 Diagnostik und Therapie

Das prostataspezifische Antigen (PSA) hat eine wichtige Bedeutung für die Früherkennung, die Prognose bei nachgewiesenem *PCa* als auch den Verlauf bei therapiertem *PCa*. PSA-Werte über 4 ng/ml, einen PSA-Anstieg über 0,75 ng/ml/Jahr sowie eine auffällige digital-rektale Untersuchung (DRU) sind deutliche Indizien für das Vorliegen eines *PCa*<sup>49,59</sup>. Die histopathologische Diagnose wird durch eine Stanzbiopsie der Prostata gestellt. Die Gleason-Graduierung, welche die Drüsenmorphologie in der Prostata beurteilt, dient zur Einschätzung der Malignität. Mit steigendem Malignitätsgrad erhöht sich auch der Gleason-Grad. Der am häufigsten vorkommende und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad werden zum sogenannten Gleason-Score (Englischer Begriff für Gleason-Summe) zusammenaddiert. Dieser Wert kann zwischen 6 und 10 betragen<sup>60</sup>. Zur Ausbreitungsdiagnostik werden moderne bildgebende Verfahren wie die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, die Knochenszintigraphie oder die Positronenemissionstomographie eingesetzt.

Die Tumorstadien werden nach der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (*UICC*, für den französischen Begriff *Union Internationale Contre le Cancer*) mithilfe der *TNM*-Klassifikation in folgende Gruppen eingeteilt:

- Lokal begrenztes Stadium
  - Primärtumor (*T*, für den englischen Begriff *tumor*) 1-2, Lymphknotenmetastasen (*N*, für den englischen Begriff *lymphnodes*) 0, Fernmetastasen (*M*, für den englischen Begriff *metastases*) 0
- Lokal fortgeschrittenes Stadium
  - *T3-4, N0, M0*
- Metastasiertes Stadium
  - Jedes *T, N1* und/oder *M1*<sup>49</sup>

Das lokal begrenzte Stadium wird in folgende Risikogruppen nach D'Amico anhand dessen Progressionsrisiko weiter unterteilt:

- Niedriges Risiko
  - *T1c/T2a* und *PSA < 10 ng/ml* und *Gleason-Score ≤ 6*;
- Mittleres Risiko
  - *T2b* oder *PSA 10 – 20 ng/ml* oder *Gleason-Score = 7*
- Hohes Risiko
  - *T2c* oder *PSA > 20 ng/ml* oder *Gleason-Score > 7*<sup>61</sup>

Die Stadieneinteilung nach UICC hat Einfluss auf die therapeutischen Empfehlungen. Für das lokal begrenzte *PCa* wird klassischerweise eine kurative Therapie mittels Bestrahlung (perkutane Radiatio oder Brachytherapie) oder eine radikale Prostatektomie (offen oder minimal-invasiv, z.B. roboterassistiert) empfohlen. Als Alternative steht bei Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko die aktive Überwachung zur Verfügung. Hierbei wird auf eine kurative Therapie verzichtet und es finden zunächst regelmäßige Kontrollen mittels PSA, DRU, Stanzbiopsie und bildgebende Verfahren statt, um eine Tumorprogression auszuschließen. Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen *PCa* empfiehlt sich ein multimodaler Therapieansatz, wie z.B. die Durchführung einer radikalen Prostatektomie gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie. Für das metastasierte *PCa* steht die hormonablativ Therapie im Vordergrund. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und einem lokal begrenztem *PCa* stellt ein abwartendes Vorgehen – das *watchful waiting* – eine gute Alternative dar. Im Unterschied zur aktiven Überwachung werden keine regelmäßigen Kontrollen durchgeführt. Die symptomatische Behandlung steht im Vordergrund<sup>49,62</sup>.

## 1.3 Die Seborrhoische Keratose

### 1.3.1 Epidemiologie

Die seborrhoische Keratose (SK) zählt zu den häufigsten benignen Hauttumoren. Sowohl Ihre Prävalenz als auch die Anzahl an Läsionen steigt mit dem Lebensalter an<sup>63</sup>. SKs treten vor allem an UV-Licht exponierten Stellen auf, können jedoch am gesamten Körper mit Ausnahme der Handinnenflächen, Fußsohlen und der Schleimhäute auftreten<sup>10</sup>.

### 1.3.2 Ätiologie

Ähnlich wie beim Prostatakarzinom wird eine multifaktorielle Genese vermutet. Ein wichtiger Risikofaktor stellt die genetische Disposition dar. Im Jahr 1988 wurde das Auftreten von SKs bei drei Familienmitgliedern beschrieben<sup>64</sup>. Es wird ein autosomal-dominanter Erbgang vermutet<sup>65</sup>. Daneben sind ein hohes Lebensalter und UV-Licht Exposition weitere Risikofaktoren. Eine australische Studie untersuchte 100 Probanden, wobei SKs nur bei 12% der 15- bis 25-Jährigen vorhanden waren. Bei den über 50-Jährigen lag die Prävalenz bei 100%. Eine koreanische Studie mit 303 Probanden zeigt, dass Personen mit einer kumulativen Sonnenexposition von mehr als 6 Stunden pro Tag ein 2,28-Faches höheres Risiko haben SKs zu entwickeln, als Personen mit einer Sonnenexposition von weniger als 3 Stunden<sup>66</sup>.

### 1.3.3 Der Pathogene Einfluss des Humanen Papillomavirus

Neben den bereits beschriebenen ätiologischen Faktoren wird auch eine virale Beteiligung durch HPV diskutiert<sup>63</sup>. Ähnlich wie bei Verruca Vulgaris (VV), für die die HPV-Subtypen 1 - 4, 26 - 29, 38, 41, 49, 57, 63, 65 und 75 - 77 verantwortlich gemacht werden, könnte HPV auch bei der Pathogenese der SK beteiligt sein. Dies wird aufgrund von histologischen Ähnlichkeiten zwischen SK und VV vermutet<sup>10,67</sup>. VV ist, ähnlich wie SK, charakterisiert durch Akanthose, Papillomatose und Hyperkeratose<sup>68</sup>. In der Literatur wird die SK in eine genitale und eine nicht-genitale Form unterteilt. Einige Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen genitaler SK und HPV gegeben. Die Prävalenz von HPV liegt bei 42% - 72%<sup>69-72</sup>. Demgegenüber liegt die Nachweisrate bei der nicht genitalen Form zwischen 0% - 20% und bedarf genauerer Betrachtung<sup>70-75</sup>.

### 1.3.4 Molekulare Pathogenese

Seborrhoische Keratosen weisen am häufigsten FGFR3- und PIK3CA-Mutationen auf<sup>10,76</sup>. Mutationen des FGFR3-Rezeptors führen zu Veränderungen im RAS-MAPK-Signalweg. Diese Veränderungen sind auch beim Harnblasenkarzinom, epidermaler Nävus, sowie weitere Tumore von Bedeutung<sup>77,78</sup>. PIK3CA-Mutationen führen zu Störungen des PI3K-AKT-Signalwegs<sup>79</sup>. Eine Mutation liegt bei zahlreichen malignen Erkrankungen vor, unter anderem der Brust, des Darms und bei hämatologischen Erkrankungen<sup>80</sup>. Im Jahr 2010 wurde eine Studie von Hafner et al. veröffentlicht bei der 175 SKs von 25 Patienten aus Deutschland und Spanien untersucht wurden. Dabei zeigten sich unter anderem Mutationen der FGFR3-, PIK3CA-, aber auch der KRAS-, HRAS-, EGFR- und AKT1-Onkogene. Obwohl diese Mutationen für diverse maligne Erkrankungen verantwortlich sind zeigten die SK-Präparate kein malignes Potenzial. Gründe hierfür könnten neben fehlenden Mutationen der Tumorsuppressorgene TSC1, PTEN und TP53 das Vorhandensein von negativen Rückkopplungsschleifen sein, die die Wirkung der onkogenen Mutationen eindämmen. Dementsprechend können SKs trotz onkogener Mutationen als genetisch stabil angesehen werden<sup>10,78,81</sup>.

### 1.3.5 Klinik und Histologie

Seborrhoische Keratosen sind in aller Regel asymptomatisch und bedürfen im Regelfall nur aufgrund von kosmetischen Gründen eine Therapie. Bei Entzündungen können diese jedoch jucken, schmerzen und in seltenen Fällen auch bluten. SKs präsentieren sich als scharf begrenzte, rundliche oder ovale, meist erhabene Tumore mit einer warzigen Oberfläche. Die selteneren flachen SKs haben dagegen häufig eine glatte Oberfläche. SKs haben durchschnittlich einen Durchmesser von 0,5 cm - 1 cm. SKs haben eine große Variation an Farben – bis hin zu stark pigmentierten Varianten<sup>10</sup>.

Die SK ist durch Akanthose (Verbreiterung Stratum Spinosum), Papillomatose (Verbreiterung Stratum Papillare), Hyperkeratose (verstärkte Verhornung des Plattenepithels), Hornzysten und Pseudohornzysten charakterisiert. Es kommen keine Kern- oder Zellatypien vor<sup>10</sup>. Eine Ausnahme ist jedoch der bowenoide Subtyp. Ob es sich hierbei um eine Vorstufenläsion eines malignen Hauttumors handelt, ist bis heute noch unklar und bedarf weiterer Untersuchungen<sup>82</sup>. Ausgangspunkt der gutartigen Tumorzellen sind die Keratinozyten der basaloiden Zellen bzw. sogenannte *squamous eddies* (englischer Begriff für eosinophile Plattenepithelzellen). SKs werden in 7 Untertypen eingeteilt, wobei Mischformen möglich sind:

- Akanthotisch
  - Häufigster histologischer Subtyp, exophytischer Tumor, Akanthose, Papillomatose, Hyperkeratose, ein Drittel ist hyperpigmentiert, Horn- und Pseudohornzysten möglich, geringe Oberflächenverhornung, besteht vor allem aus basaloide Zellen
- Hyperkeratotisch
  - Papillomatose und Hyperkeratose, wenig Akanthose, besteht vor allem aus *squamous eddies*
- Retikulär/Adenoid
  - Akanthose, geringe Papillomatose und Hyperkeratose, häufige Hyperpigmentierung, besteht vor allem aus basaloide Zellen
- Irritiert
  - Akanthose, besteht vor allem aus *squamous eddies* und Entzündungsinfiltrate
- Bowenoid
  - SK mit einer Bowenoid Transformation, intraepidermale Zellatypien, sonnenexponierte Stellen, Vorstufenläsion eines Plattenepithelkarzinom wird diskutiert
- Klonal
  - Neben den typischen basaloide Zellen kommen aufgehellte Keratinozyten vor
- Melanoakanthom
  - Sehr stark pigmentierte akanthotische SK mit Proliferation von Melanozyten, besteht aus *squamous eddies* <sup>10,65,78,83</sup>

### 1.3.6 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose erfolgt in der Regel aus dem klinischen Verlauf unter Zuhilfenahme eines Dermatoskops. Bei schwieriger Abgrenzbarkeit zu anderen kutanen Tumoren besteht die Therapie aus der operativen Entfernung mit anschließender histopathologischer Diagnosesicherung. Andernfalls ist auch eine Behandlung mittels Laser oder Vereisung möglich <sup>78,84,85</sup>.

## 2. Veröffentlichung I

### ***Characterization of Human Papilloma Virus in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy-A Prospective Study of 140 Patients***

#### **Veröffentlicht in:**

**Nellessen T\***, Ebner B\*, Pyrgidis N, Ledderose S, Kretschmer A, Marcon J, Teupser D, Mayr D, Faihs V, Stief CG, French LE, Herlemann A<sup>+</sup>, Reinholz M<sup>+</sup>. Characterization of Human Papilloma Virus in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy-A Prospective Study of 140 Patients. *Viruses*. 2023 May 28;15(6):1264.

doi: 10.3390/v15061264. PMID: 37376564;

\* *Shared first Authorship*

+ *Shared senior Authorship*

**Impact Factor von "Viruses-Basel" (2022): 4,7**

**Rang von "Viruses-Basel" in der Kategorie "Virology-Scie" (2022): 15/36**

## 2.1 Arbeitsanteil

Das Thema sowie inhaltliche Schwerpunkte des Projekts benannte mein 1. Betreuer Herr Prof. Dr. Dr. Markus Reinholz. Auf dieser Basis wurde das Projekt von mir konzipiert. An der Umsetzung waren mehrere Institute und externe Einrichtungen beteiligt. Die Organisation und Kommunikation wurden von mir übernommen. Der Ethikantrag wurde von mir ausgearbeitet und gemeinsam mit Herr Prof. Dr. Dr. Markus Reinholz und Frau Prof. Dr. Annika Herlemann erfolgreich gestellt. Die Rekrutierung der Probanden wurde von mir durchgeführt. Mit Unterstützung durch das Institut für Labormedizin des LMU-Klinikums habe ich die Asservierung der Serumproben übernommen. Die Serumproben wurden durch die Firma Abviris analysiert. Herr Dr. Stephan Ledderose führte die notwendigen molekularpathologischen Untersuchungen und die histochemischen Färbungen durch. Die gewonnenen Daten wurden von mir, Herrn Dr. Benedikt Ebner und Herrn Nikolaos Pyrgidis analysiert. Die erste Version des Manuskripts haben Herr Dr. Benedikt Ebner und ich gemeinsam verfasst mit dem deswegen die Erst-Autorenschaft geteilt worden ist. Das Manuskript wurde von Frau Prof. Dr. Annika Herlemann, Herr Prof. Dr. Alexander Kretschmer, Herr PD Dr. Julian Marcon und Frau Dr. Valentina Faihs kritisch begutachtet und verbessert. Mein 2. Betreuer Herr Prof. Dr. Lars E. French, Frau Prof. Dr. Doris Mayr, Herr Prof. Dr. Christian G. Stief und Herr Prof. Dr. Daniel Teupser standen beratend zur Verfügung. Herr Prof. Dr. Lars E. French finanzierte die Publikationsgebühren.

## 2.2 Hintergrund und Fragestellung

Das Prostatakarzinom ist deutschlandweit der häufigste Tumor unter Männern und stellt somit weiterhin eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar<sup>86</sup>. Trotz des nachgewiesenen kausalen Zusammenhanges zwischen HPV und mehreren Neoplasien besteht weiterhin kein Konsens über einen möglichen pathogenen Zusammenhang zwischen dem HPV-Status eines Patienten und dem *PCa*<sup>11,24,53-58</sup>. Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen HPV und der Pathogenese des *PCa* könnte Basis neuer diagnostischer, therapeutischer sowie präventiver Maßnahmen sein. Ein serologischer HPV-Test könnte ergänzend zur bestehenden PSA-Testung in der Früherkennung und der Therapiekontrolle eingesetzt werden. Ähnlich wie beim Oropharyngealkarzinom könnte ein positiver HPV-Status ein prognostisch günstiger Faktor für ein besseres Gesamtüberleben sein<sup>34-36</sup>. Entsprechend dem präventiven Nutzen bei Zervix-Ca könnte eine HPV-Impfung die hohe Inzidenz des *PCa* senken und perspektivisch eine Ausweitung

der bestehenden HPV-Impfempfehlung zur Folge haben<sup>39</sup>. Die Veröffentlichung *Characterization of Human Papilloma Virus in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy—A Prospective Study of 140 Patients* hat das Ziel, einen möglichen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

### 2.3 Methodik

Insgesamt wurden 140 Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Urologie des LMU-Klinikums nach unterschriebener Einverständniserklärung prospektiv eingeschlossen. Diese Probanden hatten ein stanzbioptisch gesichertes, aber noch nicht therapiertes *PCa*. Jeder Proband unterlief eine radikale Prostatektomie, entweder konventionell oder mittels Da-Vinci-Roboter. Anhand eines Fragebogens wurden soziodemografische Faktoren und klinische Risikofaktoren wie HPV-bedingte Vorerkrankungen zum Beispiel Genital-, Hautwarzen, Anal-, Penis- oder Oropharynxkarzinom beleuchtet. Präoperativ wurde eine Serumprobe abgenommen, und es erfolgte ein quantitativer Nachweis des HPV-16-L1 Antikörpers mittels eines HPV-16 spezifischen, *virus-like-particle* basierter kompetitiver Immunoassay (PT-Monitor®, Abviris Deutschland GmbH, Ahrensburg, Deutschland). Die radikalen Prostatektomiepräparate wurden begutachtet, um den Tumortypus, das Tumorstadium und den Gleason-Score zu ermitteln. Die *DNA* der Prostatapräparate wurde per Polymerase-Kettenreaktion (*PCR*, für den englischen Begriff *polymerase chain reaction*) amplifiziert und mittels eines HPV-Arrays hybridisiert (*VisionArray*® HPV-Chips assay; ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Deutschland), um mit der *VisionArray*® Analyser Software die Präparate hinsichtlich der auftretenden HPV-Subtypen einzuteilen. Um zwischen einer aktiven und inaktiven HPV-Infektion zu unterscheiden wurden alle HPV-*PCR*-positiven Präparate mittels immunhistochemischer Färbung auf eine Überexpression von p16 unter Verwendung eines Antikörpers gegen p16 (Klon E6H4/p16Ink4a, Ventana Medical Systems, Orro Valley, Arizona, USA) analysiert<sup>87</sup>.

### 2.4 Ergebnisse

In 9,3% (13/140) der radikalen Prostatektomiepräparate wurde HPV-*DNA* nachgewiesen, wobei der HPV-16 Subtypus mit 39% (5/13) am häufigsten vorkam. P16 war überexprimiert (aktive Infektion) bei 40% (2/5) der HPV-16-positiven Probanden und bei 67% (2/3) der Probanden mit einer Co-Infektion aus HPV-6 und HPV-11. Bei allen anderen HPV-positiven Probanden war die Immunhistochemie für



p16 negativ. Bei 98% (137/140) aller Probanden lag der HPV-16-L1-Antikörperspiegel unter dem festgelegten Grenzwert von 541 ng/ml. Hinsichtlich des HPV-16-L1-Antikörperspiegels gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den HPV-PCR-positiven und -negativen Probanden ( $p = 0,13$ ). Nur 25% (35/140) der Probanden haben jemals etwas von HPV gehört. Keiner der Probanden war gegen HPV geimpft. Nur 21% (29/140) der Probanden wussten überhaupt, dass eine HPV-Impfung existiert. Der mediane PSA-Wert vor der radikalen Prostatektomie lag bei 8,45 ng/ml. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den HPV-positiven und -negativen Probanden (7,6 ng/ml vs. 5,8 ng/ml;  $p = 0,35$ ). Sowohl stanzbiologisch als auch nach radikaler Prostatektomie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Gleason-Score Verteilung ( $p = 0,76$  bzw.  $p = 0,09$ ). Der am häufigsten vorkommende histologische Subtyp war das azinäre Adenokarzinom mit 98% (135/140). Lymphknoten wurden bei 83% (116/140) der Probanden entfernt und waren bei 11% (13/116) positiv. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen HPV-positiven und -negativen Probanden beim histologischen Subtyp ( $p = 0,86$ ), des *T*-Stadiums ( $p = 0,15$ ) oder des *N*-Stadiums ( $p = 0,23$ ). Bei keinem Probanden wurden Fernmetastasen nachgewiesen (M0)<sup>87</sup>.

## 2.5 Diskussion

In unserer durchgeführten Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HPV-PCR-Status und den Tumoreigenschaften des *PCa* festgestellt werden. Desweiteren lagen fast alle HPV-16-L1-Serumproben unter dem festgelegten Grenzwert, wodurch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des HPV-16-L1-Antikörpers und dem HPV-PCR-Status bestand. Insgesamt waren nur sehr wenige Probanden über HPV aufgeklärt. Aus den Daten lässt sich nicht erkennen, dass der HPV-Status signifikante klinische Auswirkungen auf das *PCa* hat<sup>87</sup>. Eine Erweiterung der bestehenden PSA-Testung mittels eines serologischen HPV-Tests als Früherkennung und Therapiekontrolle erweist sich auf der Basis unserer Datenlage als nicht zielführend. Desweiteren können keine prognostischen Aussagen anhand des HPV-Status getroffen werden. Um dies genauer beurteilen zu können, wäre eine *follow-up*-Studie nach 5-10 Jahren hilfreich. Auch ein präventiver Nutzen einer HPV-Impfung, um die hohe Inzidenz zu senken, kann aus den analysierten Daten nicht abgeleitet werden.

### 3. Veröffentlichung II

***Relationship between  $\alpha$ -genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review***

**Veröffentlicht in:**

**Nellessen T\***, Aoki R\*, Kammerbauer C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. Relationship between  $\alpha$ -genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review. J Cosmet Dermatol. 2023 Jan;22(1):306-310. Epub 2022 Jan 23.

doi: 10.1111/jocd.14759. PMID: 35066969.

\* *Shared first Authorship*

**Impact Factor von “Journal of Cosmetic Dermatology” (2022): 2,3**

**Rang von “Journal of Cosmetic Dermatology“ in der Kategorie “Dermatology-Scie” (2022): 41/70**

### 3.1 Arbeitsanteil

Das Thema des Projekts sowie inhaltliche Schwerpunkte benannte mein 1. Betreuer Herr Prof. Dr. Dr. Markus Reinholz. Die Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Personen wurde durch mich organisiert, koordiniert und kommuniziert. Herr Prof. Dr. Dr. Markus Reinholz hat die ethische Unbedenklichkeitserklärung eingeholt. Frau Dr. Rui Aoki und Frau Claudia Kammerbauer haben mich in die praktische Laborarbeit eingewiesen und standen bei technischen Fragen immer zur Seite, sodass ich die notwendigen molekularpathologischen Untersuchungen und die histologischen Färbungen selbstständig durchführen konnte. Die gewonnenen Daten wurden von mir und Frau Dr. Rui Aoki analysiert. Ich verfasste die erste Version des Manuskripts. Dieses wurde von Herr Prof. Dr. Dr. Markus Reinholz, Frau Dr. Rui Aoki und Herr Dr. Dr. Benjamin Clanner-Engelshofen kritisch begutachtet. Mein 2. Betreuer Herr Prof. Dr. Lars E. French stand beratend zur Verfügung. Aufgrund der Einarbeitung von Frau Dr. Rui Aoki in die praktische Laborarbeit und der kritischen Durchsicht der ersten Version des Manuskripts wurde die Erst-Autorenschaft mit ihr geteilt.

### 3.2 Hintergrund und Fragestellung

Seborrhoische Keratosen gehören zu den häufigsten erworbenen epithelialen Tumoren und können zu kosmetischen Problemen führen<sup>10,63</sup>. Aufgrund der histopathologischen Ähnlichkeiten zwischen SK und VV wird diskutiert, ob HPV auch die Pathogenese von SK begünstigt<sup>10,67</sup>. Ein Zusammenhang zwischen SK und HPV ist insbesondere bei der nicht-genitalen SK umstritten<sup>69-75</sup>. Dementsprechend konzentriert sich Veröffentlichung II auf die nicht-genitale SK. Ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen HPV und der Pathogenese der nicht-genitalen SK könnte neue therapeutische und präventive Möglichkeiten eröffnen. Die in der Literatur diskutierte intraläsionale HPV-Impfung bei VV könnte sich bei der Therapie der nicht-genitalen SK nützlich erweisen<sup>42,43</sup>. Ähnlich wie bei *Kondylome acuminata* könnte eine HPV-Impfung die hohe Inzidenz der nicht-genitalen SK senken und perspektivisch eine Ausweitung der bestehenden HPV-Impfempfehlung zur Folge haben<sup>41</sup>. Die Veröffentlichung *Relationship between  $\alpha$ -genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review* hat das Ziel, einen möglichen Zusammenhang näher zu untersuchen.

### 3.3 Methodik

Es wurden 51 Hautpräparate aus dem nicht-genitalen Bereich mit histologisch gesicherten SKs aus der pathologischen Datenbank der Dermatologischen Klinik der LMU rekrutiert. Die *DNA* wurde aus Formalin-fixiertem, in Paraffin-eingebettetem Gewebe extrahiert, per *PCR* amplifiziert und mittels eines HPV-Arrays hybridisiert (VisionArray® HPV-Chips assay; ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Deutschland). Schließlich wurden diese mittels der VisionArray® Analyzer Software auf verschiedene HPV-Subtypen analysiert. Anschließend wurden die probenspezifischen klinischen und histologischen Charakteristika ausgewertet<sup>68</sup>.

### 3.4 Ergebnisse

Die seborrhoischen Keratosen wurden in sechs histologische Kategorien eingeteilt: 27,5% (14/51) gehörten zum akanthotischen, 27,5% (14/51) zum hyperkeratotischen, 23,5% (12/51) zum irritablen, 9,8% (5/51) zum gemischten, 7,8% (4/51) zum retikuliertem und 3,9% (2/51) zum klonalen Subtypus. In 3,9% (2/51) der Hautpräparate wurde HPV-*DNA* nachgewiesen, wobei ein Hautpräparat aus dem Gesichtsbereich mit HPV-31 und eine aus der unteren Extremität mit HPV-41 stammte. Beide gehörten zum akanthotischen Subtypus. Es konnte keine Koilozytose festgestellt werden<sup>68</sup>.

### 3.5 Diskussion

Unsere Studie zeigte nur eine sehr geringe HPV-Positivität. Bei dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass HPV nicht wesentlich zur Entstehung von nicht-genitaler SK beiträgt<sup>68</sup>. Ein signifikanter therapeutischer oder auch präventiver Nutzen einer HPV-Impfung ist daher nicht sehr wahrscheinlich.

## 4. Zusammenfassung

### 4.1 Deutsch

In dieser kumulativen Dissertation wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Humanen Papillomavirus (HPV) und der Pathogenese des Prostatakarzinoms und der nicht-genitalen seborrhischen Keratose besteht. Neben guten diagnostischen als auch therapeutischen Maßnahmen lässt sich die Inzidenz HPV-bedingter Erkrankungen durch die zur Verfügung stehenden Impfstoffe reduzieren. Aufgrund dessen war das Ziel dieser kumulativen Dissertation, den in der Literatur kontrovers beschriebenen Einfluss von HPV auf die Pathogenese des Prostatakarzinoms und der nicht-genitalen seborrhischen Keratose weiter zu untersuchen mit der Perspektive, neue Optionen der Diagnose, Therapie und Prävention zu eröffnen.

In der vorgelegten ersten Veröffentlichung wurde der Zusammenhang zwischen HPV und dem Prostatakarzinom mittels einer serologisch basierten und zusätzlich mittels einer gewebebasierten Nachweismethode mit hohem methodischem Aufwand untersucht. Ein statistisch signifikanter Einfluss des HPV-Status auf die klinischen Tumoreigenschaften des Prostatakarzinoms konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Die Daten zeigten keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des HPV-16-L1-Antikörpers und dem HPV-PCR-Status.

In der vorgelegten zweiten Veröffentlichung wurde die Prävalenz von HPV in nicht-genitalen seborrhischen Keratosen anhand von histologischen Hautproben untersucht. Dabei kam ein PCR-basiertes Verfahren zum Einsatz. Im Ergebnis zeigte sich eine nur sehr geringe HPV-Positivität.

Zusammenfassend zeigten die Untersuchungsergebnisse der beiden durchgeführten und veröffentlichten Studien keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen HPV und dem Prostatakarzinom oder der nicht-genitalen seborrhischen Keratose. Auf Basis dieser Datenlage ist daher nicht davon auszugehen, dass diagnostische HPV-Tests und HPV-Impfungen zu einer besseren Diagnose, Therapie oder Prävention führen werden.

## 4.2 Englisch

*This cumulative dissertation investigated whether there is a relationship between human papillomavirus (HPV) and the pathogenesis of prostate cancer and non-genital seborrheic keratosis. In addition to good diagnosis and therapy, the incidence of HPV-related diseases has been reduced through the availability of vaccines. Thus, it was necessary to further investigate the controversially discussed role of HPV in the pathogenesis of prostate cancer and non-genital seborrheic keratosis with the perspective of opening new options for their diagnosis, therapy or prevention.*

*Publication I investigated the possible relationship between HPV and prostate cancer using a highly sophisticated serological- and tissue-based detection method. A statistically significant influence of the HPV status on the clinical tumor characteristics of prostate cancer could not be proven. The data showed no significant correlation between HPV-16-L1-antibody-levels and HPV-PCR-status.*

*Publication II examined the prevalence of HPV in non-genital seborrheic keratoses using histological skin samples. A PCR based method was used. The result showed only very low HPV positivity.*

*In summary, the results of the two published studies showed no statistically significant association between HPV and prostate cancer or non-genital seborrheic keratosis. Therefore, it cannot be assumed that diagnostic HPV tests and HPV vaccinations would open new possibilities for their diagnosis, therapy or prevention.*

## 5. Literaturverzeichnis

1. Cao W, Wu W. Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide-Like Gene Expression, RNA Editing, and MicroRNAs Regulation. *Methods Mol Biol*; 2018;1699:75-81.
2. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J*; 2009;15:401-5.
3. Progressionsfreies Überleben. *Journal Onkologie*; 2022. (Accessed 12.01.2024, [https://www.journalonko.de/thema/lesen/progressionsfreies\\_ueberleben](https://www.journalonko.de/thema/lesen/progressionsfreies_ueberleben).)
4. Wentzensen N. [Epidemiology, prevention and early detection of cervical cancer]. *Onkologie (Berl)*; 2016;22:725-36.
5. Gu L, Hong Z, Gao H, Qiu L, Di W. Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype. *Cytopathology*; 2019;30:419-25.
6. Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8 ed: Wiley-Blackwell; 2017.
7. Glossar. Bundesamt für Strahlenschutz. (Accessed 31.12.2023, at [https://www.bfs.de/DE/service/glossar/\\_functions/glossar.html;jsessionid=1A1057FBE78FB4E48807B509E707D4F8.1\\_cid374?cms\\_lv2=6028364&cms\\_lv3=6028128](https://www.bfs.de/DE/service/glossar/_functions/glossar.html;jsessionid=1A1057FBE78FB4E48807B509E707D4F8.1_cid374?cms_lv2=6028364&cms_lv3=6028128).)
8. Schwarz B, Douglas T. Development of virus-like particles for diagnostic and prophylactic biomedical applications. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*; 2015;7:722-35.
9. Nooraei S, Bahrololum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, Ahmadian G. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology*; 2021;19:59.
10. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*: Springer; 2018.
11. Wieland U. *HPV – Infektion: Virologische Aspekte. HIV & more*; 2013.

12. Humane Papillomviren. Robert-Koch-Institut; 2018. (Accessed 26.09, 2023, at [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HP.html#:~:text=%C3%9Cber%20orogenitale%20Sexualpraktiken%20ist%20eine,durch%20eine%20Schmierinfektion%20%C3%BCbertragen%20werden.](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.html#:~:text=%C3%9Cber%20orogenitale%20Sexualpraktiken%20ist%20eine,durch%20eine%20Schmierinfektion%20%C3%BCbertragen%20werden.))
13. HPV-induzierte Warzen und Kondylome. Infektionen; 2008. (Accessed 24.11.2023, at <https://www.rosenfluh.ch/media/dermatologie-aesthetische-medizin/2008/04/HPV-induzierte-Warzen-und-Kondylome.pdf>.)
14. Westphal K. Molekulare Mechanismen kutaner humaner Papillomviren (HPV) während der Hautkarzinogenese: Humboldt-Universität zu Berlin; 2008.
15. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*; 2017;772:3-12.
16. Theotoka D, Morkin MI, Galor A, Karp CL. Update on Diagnosis and Management of Conjunctival Papilloma. *Eye Vis (Lond)*; 2019;6:18.
17. Kirchner A, Jaros J, Braniecki M, Nuovo G, Mehta S. HPV-57 Verruca Vulgaris Mimicking Epidermodysplasia Verruciformis. *Am J Dermatopathol*; 2022;44:e94-e6.
18. Humane Papillomaviren (HPV). Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumschutz; 2023. (Accessed 26.09, 2023, at [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/Humane-Papillomaviren-(HPV).html).)
19. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*; 2006;118:3030-44.
20. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention. *Biomed Pharmacother*; 2015;70:103-10.
21. Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zu Erreger und Impfung. Robert-Koch-Institut; 2022. (Accessed 02.10, 2023, at [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ-Liste\\_HP\\_V\\_Impfen.html#:~:text=Gardasil%C2%AE9%20\(Typ%2016,6%20und%2011%20verursacht%20werden.\)](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ-Liste_HP_V_Impfen.html#:~:text=Gardasil%C2%AE9%20(Typ%2016,6%20und%2011%20verursacht%20werden.)))
22. Rummel M, Clanner-Engelshofen BM, Nellessen T, Zippel S, Schuster B, French LE, Reinholz M. Evaluation of the knowledge of students concerning



sexually transmitted infections in Bavaria/Germany (a cross-sectional study). *J Dtsch Dermatol Ges*; 2022;20:169-76.

23. Reinholz M, Nellessen T, Wei E, Zippel S, Fuchs C, Kaemmerer T, Clanner-Engelshofen BM, Frommherz LH, Rummel M, French LE, Stadler PC. The effectiveness of an extra-curricular lecture for STI prevention and sexual education. *Epidemiol Infect*; 2023;151:e35.

24. Lawson JS, Glenn WK. Evidence for a causal role by human papillomaviruses in prostate cancer - a systematic review. *Infect Agent Cancer*; 2020;15:41.

25. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, Dai Y, Hartmann DP, Hanover J, Schlegel R. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol*; 2008;173:682-8.

26. Venuti A, Paolini F, Nasir L, Corteggio A, Roperto S, Campo MS, Borzacchiello G. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol Cancer*; 2011;10:140.

27. Thomas M, Pim D, Banks L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV. *Oncogene*; 1999;18:7690-700.

28. Nevins JR. The Rb/E2F pathway and cancer. *Hum Mol Genet*; 2001;10:699-703.

29. Warren CJ, Westrich JA, Doorslaer KV, Pyeon D. Roles of APOBEC3A and APOBEC3B in Human Papillomavirus Infection and Disease Progression. *Viruses*; 2017;9.

30. Kost B. Das HPV-assoziierte Zervixkarzinom – Analyse molekularer Prognosefaktoren: LMU-Klinikum; 2021.

31. Bauer M. Expression des p16 Proteins in humanen Tumoren und Normalgeweben: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 2020.

32. Chan KKL, Liu SS, Wei N, Ngu SF, Chu MMY, Tse KY, Lau LSK, Cheung ANY, Ngan HYS. Primary HPV testing with cytology versus cytology alone in cervical screening-A prospective randomized controlled trial with two rounds of screening in a Chinese population. *Int J Cancer*; 2020;147:1152-62.

33. PRÄVENTION: Früherkennung Gebärmutterhalskrebs. Kassenärztliche Bundesvereinigung; 2023. (Accessed 02.10, 2023, at <https://www.kbv.de/html/43282.php#:~:text=Gesetzlich%20krankenversicherte%20Frauen%20haben%20ab,Es%20gibt%20keine%20Altersobergrenze.>)

34. Oropharyngeales Plattenepithelkarzinom. MSD MANUAL: Ausgabe für medizinische Fachkreise; 2021. (Accessed 02.10.2023, at <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/hals-nasen-ohren-krankheiten/kopf-und-halstumoren/oropharyngeales-plattenepithelkarzinom#:~:text=Die%20Prognose%20ist%20jedoch%20in,%C3%9Cberlebensrate%20von%20%3C%2050%25%20haben.>)
35. Dok R, Kalev P, Van Limbergen EJ, Asbagh LA, Vazquez I, Hauben E, Sablina A, Nuyts S. p16INK4a impairs homologous recombination-mediated DNA repair in human papillomavirus-positive head and neck tumors. *Cancer Res*; 2014;74:1739-51.
36. Kimple RJ, Smith MA, Blitzer GC, Torres AD, Martin JA, Yang RZ, Peet CR, Lorenz LD, Nickel KP, Klingelutz AJ, Lambert PF, Harari PM. Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. *Cancer Res*; 2013;73:4791-800.
37. Wojcinski M. [14 years of HPV vaccination: what has been achieved?]. *Gynakologe*; 2021;54:801-9.
38. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, Steinau M, Watson M, Wilkinson EJ, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters ES, Huang Y, Saber MS, Altekruse S, Goodman MT, Workgroup HPVToC. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*; 2015;107:djv086.
39. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundstrom K, Dillner J, Sparen P. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*; 2020;383:1340-8.
40. Osmani V, Fett S, Tauscher M, Donnachie E, Schneider A, Klug SJ. HPV vaccination leads to decrease of anogenital warts and precancerous lesions of the cervix uteri in young women with low vaccination rates: a retrospective cohort analysis. *BMC Cancer*; 2022;22:1293.
41. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis*; 2013;40:28-31.
42. Bar-Ilan E, Bar J, Baniel A, Slodownik D, Artzi O, Samuelov L, Sprecher E, Mashiah J. Intralesional human papillomavirus vaccine for the treatment of recalcitrant cutaneous warts. *J Dermatol*; 2023.

43. Daniel BS, Murrell DF. Complete resolution of chronic multiple verruca vulgaris treated with quadrivalent human papillomavirus vaccine. *JAMA Dermatol*; 2013;149:370-2.
44. Gross G, Wieland U, Werner R. S3 Leitlinie: Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie: Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien - Langfassung -. AWMF; 2020.
45. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut; 2022. (Accessed 24.09, 2023, at [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html).)
46. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann DJ, Kranzhöfer DK, Dr. Beatrice Kunz, Manegold DK, Penzkofer DA, Dr. Kornelia Tremel DGV, Weg-Remers DS, Barnes DB, Buttman-Schweiger DN, Dr. Stefan Dahm JF, Franke M, Schönfeld I, Haberland DJ, Imhoff M, Kraywinkel DK, Starker A, Berenberg-Gossler DPv, Wienecke DA. Krebs in Deutschland für 2017/2018: Robert-Koch-Institut; 2021.
47. Heyer I. Überleben von Prostatakarzinompatienten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit von der Anzahl erstgradiger Angehöriger mit Prostatakarzinom in einem nationalen Kollektiv: Klinikum Rechts der Isar; 2014.
48. Laenger N. PSA-Wert Verteilung unter Berücksichtigung der Prostatakarzinom-Familienanamnese und vorangegangene Inanspruchnahme von Prostatakarzinom-Früherkennungsmaßnahmen in einem 45-jährigen Screening Kollektiv Klinikum Rechts der Isar; 2020.
49. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prostatakarzinom. AWMF; 2021.
50. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*; 2003;97:1894-903.
51. von Meyer F. Risikowahrnehmung und Besorgnis an Prostatakrebs zu erkranken in Abhängigkeit von einer familiären Vorbelastung und soziodemographischen Daten bei 45-jährigen Männern in Deutschland: Klinikum Rechts der Isar; 2018.

52. Giovannucci E. Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol Rev*; 2001;23:159-62.
53. Sadri Nahand J, Esghaei M, Hamidreza Monavari S, Moghoofei M, Jalal Kiani S, Mostafaei S, Mirzaei H, Bokharaei-Salim F. The assessment of a possible link between HPV-mediated inflammation, apoptosis, and angiogenesis in Prostate cancer. *Int Immunopharmacol*; 2020;88:106913.
54. Whitaker NJ, Glenn WK, Sahrudin A, Orde MM, Delprado W, Lawson JS. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. *Prostate*; 2013;73:236-41.
55. Chen Y, Wei J. Identification of Pathogen Signatures in Prostate Cancer Using RNA-seq. *PLoS One*; 2015;10:e0128955.
56. Yang L, Xie S, Feng X, Chen Y, Zheng T, Dai M, Zhou CK, Hu Z, Li N, Hang D. Worldwide Prevalence of Human Papillomavirus and Relative Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Sci Rep*; 2015;5:14667.
57. Chen AC, Waterboer T, Keleher A, Morrison B, Jindal S, McMillan D, Nicol D, Gardiner RA, McMillan NA, Antonsson A. Human papillomavirus in benign prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma patients. *Pathol Oncol Res*; 2011;17:613-7.
58. Glenn WK, Ngan CC, Amos TG, Edwards RJ, Swift J, Lutze-Mann L, Shang F, Whitaker NJ, Lawson JS. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer*; 2017;12:46.
59. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F, European Association of U. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*; 2008;53:68-80.
60. Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samaratunga H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology*; 2012;60:75-86.
61. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology*; 2007;70:931-5.
62. Operation bei Prostatakrebs: radikale Prostatektomie. *Prostata Hilfe Deutschland*; 2022. (Accessed 29.11.2023, at <https://www.prostata-hilfe->

deutschland.de/prostata-news/operation-bei-prostatakrebs-radikale-prostatektomie.)

63. Barthelmann S, Butsch F, Lang BM, Stege H, Grossmann B, Schepler H, Grabbe S. Seborrhoische Keratosen. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2023;21:265-78.

64. Rongioletti F, Corbella L, Rebora A. Multiple familial seborrheic keratoses. *Dermatologica*; 1988;176:43-5.

65. Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2008;6:664-77.

66. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, Chung JH. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*; 2003;19:73-80.

67. Gushi A, Kanekura T, Kanzaki T, Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis of immunopotent individuals. *J Dermatol Sci*; 2003;31:143-9.

68. Nellessen T, Aoki R, Kammerbauer C, Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinholz M. Relationship between alpha-genus human papillomavirus and non-genital seborrheic keratosis: Report of new cases and updated review. *J Cosmet Dermatol*; 2023;22:306-10.

69. Leonardi CL, Zhu WY, Kinsey WH, Penneys NS. Seborrheic keratoses from the genital region may contain human papillomavirus DNA. *Arch Dermatol*; 1991;127:1203-6.

70. Zhu WY, Leonardi C, Penneys NS. Detection of human papillomavirus DNA in seborrheic keratosis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci*; 1992;4:166-71.

71. Bai H, Cviko A, Granter S, Yuan L, Betensky RA, Crum CP. Immunophenotypic and viral (human papillomavirus) correlates of vulvar seborrheic keratosis. *Hum Pathol*; 2003;34:559-64.

72. Tardio JC, Bancalari E, Moreno A, Martin-Fragueiro LM. Genital seborrheic keratoses are human papillomavirus-related lesions. A linear array genotyping test study. *APMIS*; 2012;120:477-83.

73. Tsambaos D, Monastirli A, Kapranos N, Georgiou S, Pasmatzis E, Stratigos A, Koutselini H, Berger H. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratoses. *Arch Dermatol Res*; 1995;287:612-5.

74. Lee ES, Whang MR, Kang WH. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *J Korean Med Sci*; 2001;16:619-22.
75. Reutter JC, Geisinger KR, Laudadio J. Vulvar seborrheic keratosis: is there a relationship to human papillomavirus? *J Low Genit Tract Dis*; 2014;18:190-4.
76. De Loof M, Van Dorpe J, Van Der Meulen J, Lefever S, Dhooge I. Two cases of seborrheic keratosis of the external ear canal: involvement of PIK3CA and FGFR3 genes. *Int J Dermatol*; 2018;57:703-6.
77. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*; 2010;10:116-29.
78. Georgieva I. Inzidenz von somatischen onkogenen EGFR-, HRAS- und KRAS-Mutationen in seborrhoischen Keratosen: Fakultät für Medizin der Universität Regensburg; 2014.
79. Morin G, Canaud G. Treatment strategies for mosaic overgrowth syndromes of the PI3K-AKT-mTOR pathway. *Br Med Bull*; 2021;140:36-49.
80. Yang J, Nie J, Ma X, Wei Y, Peng Y, Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Mol Cancer*; 2019;18:26.
81. Hafner C, Toll A, Fernandez-Casado A, Earl J, Marques M, Acquadro F, Mendez-Pertuz M, Urioste M, Malats N, Burns JE, Knowles MA, Cigudosa JC, Hartmann A, Vogt T, Landthaler M, Pujol RM, Real FX. Multiple oncogenic mutations and clonal relationship in spatially distinct benign human epidermal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2010;107:20780-5.
82. Rajabi P, Adibi N, Nematollahi P, Heidarpour M, Eftekhari M, Siadat AH. Bowenoid transformation in seborrheic keratosis: A retrospective analysis of 429 patients. *J Res Med Sci*; 2012;17:217-21.
83. Seborrhoische Keratose. Institut für Pathologie der Universität Basel; 2019. (Accessed 04.10, 2023, at <https://www.pathorama.ch/hipaku/1/4/387/show>.)
84. Farid-Marschhäuser V. Untersuchungen zur Epidemiologie und Klinik der seborrhoischen Keratose - eine statistische Analyse. Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin, Krankenhaus München Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH 2005.
85. Alterswarzen. Universitätsspital Zürich. (Accessed 31.12.2023, at <https://www.usz.ch/krankheit/alterswarzen/>.)
86. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*; 2019;10:63-89.

87. Nellessen T, Ebner B, Pyrgidis N, Ledderose S, Kretschmer A, Marcon J, Teupser D, Mayr D, Faihs V, Stief CG, French LE, Herlemann A, Reinholz M. Characterization of Human Papilloma Virus in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy-A Prospective Study of 140 Patients. *Viruses*; 2023;15.

## 6. Danksagung

Liebe Marion, lieber Detmar,

ich möchte euch meine Doktorarbeit widmen. Ich habe zwar die Arbeit geschrieben, aber ohne eure Hilfe wäre ich niemals so weit gekommen. Danke, dass ihr mich bei meinen ganzen Aufgaben immer so toll unterstützt habt. Ich habe euch sehr viel zu verdanken. Ihr seid die besten Eltern, die man sich nur vorstellen kann. Ihr könnt stolz auf euch sein.

Mit viel Liebe

Euer Sohn Tobi