

Die Rolle des humanen Papillomavirus beim Oropharynxkarzinom

Epidemiologie und klinische Auswirkung

Martina A. Broglie, Sandro J. Stöckli

Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital St. Gallen



Hintergrund

Die Inzidenz der Karzinome von Mundhöhle und Rachen liegt in der Schweiz bei rund 1000 Neuerkrankungen pro Jahr. Gemessen an allen Krebs-Neuerkrankungen liegt der Anteil bei 3% (Schweizer Krebsliga, Zahlen 2008). Nach wie vor werden mehr als 70% der Tumoren im Spätstadium diagnostiziert und sind dann mit 5-Jahres-Überlebensraten von unter 50% assoziiert. Aktuelle Studien zeigen eine Zunahme der Inzidenz insbesondere auch bei jüngeren Patienten, trotz Abnahme des Konsums der bisher bekannten Risikofaktoren Rauchen und Alkohol [1–3]. Bereits 1985 wurde in einer Arbeit von Loning et al. [4] ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) und der Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen (HNSCC) vermutet. Dieser Zusammenhang konnte in den vergangenen Jahren durch zahlreiche Veröffentlichungen bestätigt werden [5–10].

Humane Papillomaviren (HPV) betreffen 70–80% der Bevölkerung. Bekannt wurde das Virus als Ursache von benignen und malignen Erkrankungen, insbesondere des Gebärmutterhalskrebses. Die Familie der HPV beinhaltet mehr als 100 anhand des Genoms unterscheidbare Typen, wobei zwischen Hochrisikotypen (HR-HPV) und nichtkarzinogenen Typen unterschieden wird. Eine HR-HPV-Infektion (90% HPV Typ 16) stellt einen zusätzlichen, unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Krebserkrankung im Kopf-Hals-Bereich mit Prädisposition im Oropharynx dar [11].

Warum insbesondere Tonsillen- und Zungengrundkarzinome eine Assoziation zu HPV aufweisen, ist unklar. Es wird vermutet, dass die Grenzzone zwischen Plattenepithel und lymphatischem Gewebe eine mit der Zervix vergleichbare Transformationszone darstellt, in der die Basalzellschicht des ein- bis zweischichtigen Epithels besonders leicht infiziert werden kann. Andererseits könnte die tonsilläre Krypte als Virusreservoir fungieren [1, 12].

Neben den epidemiologischen Untersuchungen haben serologische Studien HPV als Risikofaktor für die Entwicklung eines Kopf-Hals-Karzinoms bestätigt [13, 14]. Mork et al. [15] wiesen nach, dass Individuen mit serologisch nachweisbaren HPV-16-L1-Antikörpern ein doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung eines malignen Kopf-Hals-Tumors und ein 10fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tonsillenzarzinoms haben. Der Nachweis einer erhöhten Prävalenz von Antikörpern gegen das virale Spätprotein L1 als auch gegen die frühen Virusproteine E6 und E7 von HPV 16 bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen (*oropharyn-*

geal squamous cell carcinoma, OPSCC) von D'Souza et al. [7] bestätigte dies.

Untersuchungen haben gezeigt, dass häufiger Geschlechtsverkehr und die Anzahl Sexualpartner das Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms erhöhen. Zum natürlichen Verlauf und den Risikofaktoren für eine oropharyngeale HPV-Infektion liegen bisher keine gesicherten Fakten vor. Es konnte aber für Patienten mit OPSCC nachgewiesen werden, dass früher erster Geschlechtsverkehr, eine hohe Anzahl an Geschlechtspartnern und insbesondere orogenitale Kontakte das Risiko für die Entwicklung eines HPV-positiven Tumors erhöhen [5, 7, 16, 17]. Entsprechend wird vermutet, dass ein Teil der Kopf-Hals-Karzinome als sexuell übertragbare Krankheit anzusehen ist [18, 19] und der Anstieg der Prävalenz mit sich ändernden sexuellen Gewohnheiten zu tun hat.

HPV-positive Karzinome haben durch die viralen Onkoproteine (E6 und E7) hervorgerufene spezifische genetische Alterationen (Abb. 1) [20]. Das Onkoprotein E6 inaktiviert das Tumorsuppressorgen p53. Während p53-Mutationen bei HPV-negativen, Nikotin- und Alkohol-assoziierten Karzinomen häufig sind, findet man bei HPV-positiven Tumoren in der Regel das Wildtypgen [2, 21]. Das Onkoprotein E7 bindet an das Retinoblastoma-Protein (pRb), welches dadurch inaktiviert wird. Die funktionelle Inaktivierung von pRb durch E7 führt zu einer p16-Überexpression, wodurch p16 zu einem Marker für HPV-induzierte Tumoren wird (Abb. 2). Durch diese molekulargenetischen Veränderungen kann im Kopf-Hals-Bereich klar zwischen zwei unterschiedlichen Karzinomen, dem HPV- und dem Noxen-induzierten, unterschieden werden.

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde von Smeets et al. [22] ein Algorithmus für den verlässlichen Nachweis eines HPV-induzierten Karzinoms durch Kombination von p16-Immunhistochemie und HR-HPV-DNA-Nachweis mittels PCR propagiert. Alternativ kommt die In-situ-Hybridisierung (ISH) in Frage. In aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass 20–80% der Patienten mit OPSCC HPV-positiv sind [10, 23–26]. Die Angaben in der Literatur variieren stark, was einerseits mit regionalen und kulturellen Unterschieden, andererseits mit den verwendeten Nachweismethoden zusammenhängt. Der alleinige Nachweis mittels PCR führt wahrscheinlich aufgrund von Kontamination und Kolonisation zu einer Überestimation. Daten für die Prävalenz in der Schweiz lieferten Lindel et al. 2001 mit 14% bei 99 primär bestrahlten Patienten [27]. Die Detektion erfolgte mittels Multiplex-PCR mit einem Consensus-L1-Primer, einem späten Virusprotein. Fischer et al. zeig-



Martina A. Broglie

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

ten 2010 in einer Untersuchung mit 85 Patienten eine immunhistochemische p16-Positivität bei 57% [28]. Eine retrospektive Untersuchung aller zwischen 2002 und 2007 am UniversitätsSpital Zürich behandelten Patienten mit einem OPSCC (n = 206) ergab eine p16-Überexpression bei 50% (unpublizierte Daten).

Klinische Erfahrung

Die Therapiestrategie in Form einer primären Radiochemotherapie oder einer chirurgischen Resektion mit

oder ohne adjuvante Bestrahlung wird bei Patienten mit OPSCC interdisziplinär unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung, dem zu erwartenden postoperativen Funktionsverlust durch Resektion und Rekonstruktion und den Wünschen des Patienten festgelegt.

Patienten mit einem HPV-positiven OPSCC zeigen meist ein höheres Tumorstadium mit meist kleinem Primärtumor, aber zervikalen, oft zystischen Lymphknotenmetastasen [29]. Dennoch weisen sie eine bessere lokoregionäre Tumorkontrolle und Prognose als HPV-negative Tumoren auf. Dieser Überlebensvorteil wird hauptsächlich einer erhöhten intrinsischen Radio- und Chemosensitivität zugeschrieben [27, 30–32]. Der Schluss liegt nahe, HPV-Positivität als Indikation für eine primäre Radiochemotherapie zu werten. Mehrere Untersuchungen [33–35] an primär chirurgisch behandelten Patienten mit oder ohne adjuvante Radiotherapie stellten aber fest, dass die HPV-Positivität des Tumors an sich ein begünstigender prognostischer Faktor ist, unabhängig von der Therapiestrategie.

Mögliche andere Ursachen der besseren Prognose sind die geringere Anzahl irreversibler Mutationen, das tiefere Risiko einer Feldkanzerisierung mit geringerer Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Zweitumoren (sog. *second field tumors*) sowie reduzierte Komorbiditäten durch geringeren Tabak- und Alkoholkonsum. Ausserdem könnte eine immunologische Antwort auf den HPV-positiven Tumor für die günstige Prognose mitverantwortlich sein [18]. So konnten spezifische T-Zellen gegen HPV-16-E7 bei Patienten mit HPV-positiven Tumoren nachgewiesen werden [36].

Es stellt sich zudem die Frage, welche zusätzlichen Faktoren die Prognose beeinflussen. Eine kürzlich im *New England Journal of Medicine* erschienene Publikation von Ang et al. [30] propagierte einen Risikoalgorithmus, basierend auf dem HPV-Status des Tumors, der Anzahl gerauchter Zigaretten, dem N- und dem

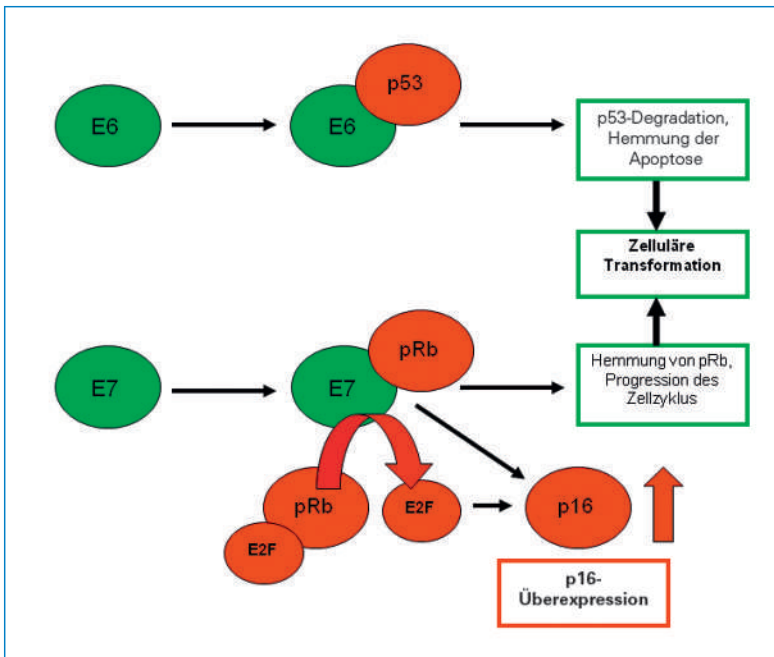


Abbildung 1
Schematische Darstellung der Wirkung der frühen Virusproteine auf den Zellzyklus.

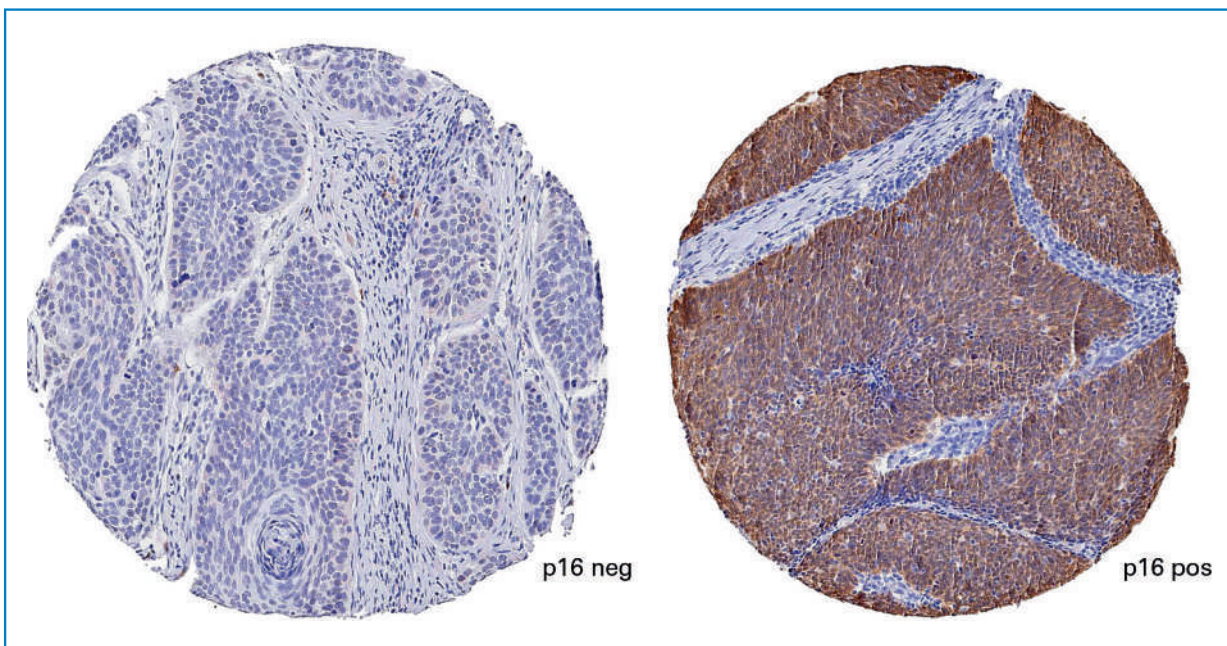


Abbildung 2
Immunhistochemischer Nachweis der p16-Expression am Tumorgewebe.

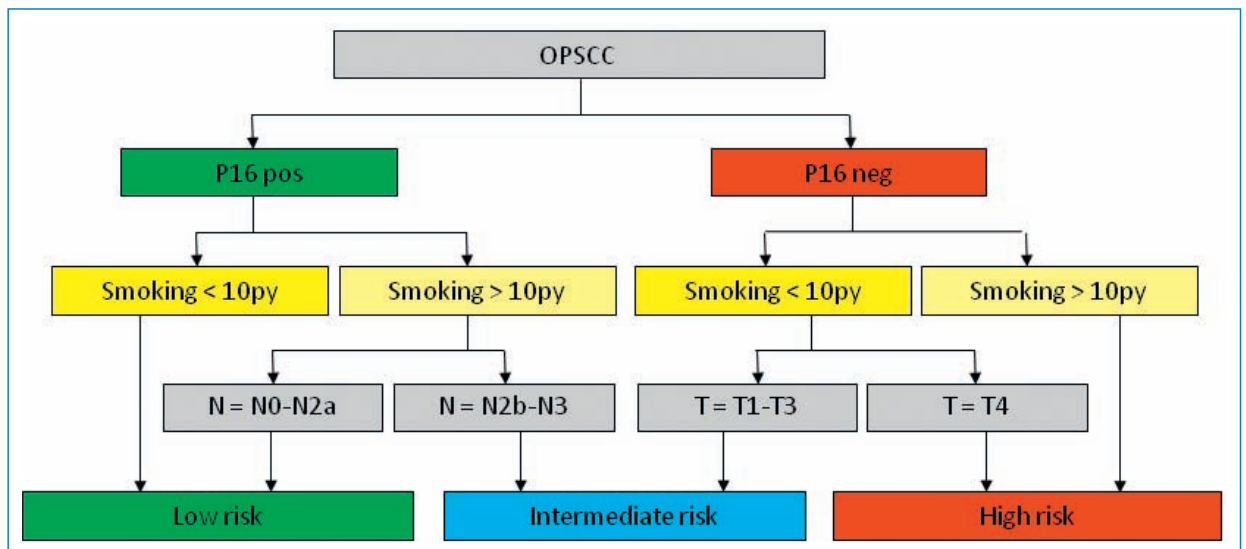


Abbildung 3

Risikostratifizierung der Patienten gemäss dem Algorithmus von Ang et al. [30].

T-Stadium. Unter den Patienten mit HPV-positivem Tumor zeigten Raucher ein deutlich höheres Sterberisiko als Nichtraucher (Abb. 3).

Nach wie vor stellt die optimale Therapie eines OPSCC für das Behandlungsteam eine Herausforderung dar, gilt es doch, wichtige, die Lebensqualität entscheidend beeinflussende Körperfunktionen wie die Geschmacksempfindung, das Schlucken und Sprechen zu erhalten, ohne die Heilungschancen zu gefährden. Aufgrund der bekannten Langzeitnebenwirkungen von Chirurgie und Bestrahlung werden Anstrengungen in Richtung Therapie-Deintensivierung unternommen. Gewarnt werden muss aber aktuell davor, Patienten mit HPV-positiven Tumoren und 5-Jahres-Überlebensraten von 80 bis 90% ohne klare Evidenz einer abgeschwächten Behandlung zu unterziehen und damit eine tiefere Tumorkontrolle mit schlechterer Überlebensrate zu riskieren. Viel eher gilt es in prospektiven randomisierten Studien die entscheidenden prognostischen Faktoren zu eruieren, um in Zukunft evidenzbasierte Therapieanpassungen vornehmen zu können.

Schlussfolgerung

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich bei der Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen bis auf die Weiterentwicklung der strahlentherapeutischen Techniken und Entwicklung der *Target-based*-Therapie wenig Bahnbrechendes ereignet. Die Erkenntnis, dass HPV neben Rauchen und Alkohol ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung des OPSCC ist, hat weitreichende

Konsequenzen. Zum einen nimmt die Zahl der OPSCC zu, und es sind meist jüngere Patienten ohne das bisherige Risikoprofil betroffen. Zum anderen sind diese Malignome trotz fortgeschrittener Tumorstadien mit einem sehr guten Überleben assoziiert. Die Festlegung des HPV-Status mittels immunhistochemischen Nachweises der p16^{INK4A}-Expression und Bestimmung der HPV-DNA mittels PCR bei OPSCC kann als zuverlässiger Prognoseindikator genutzt werden. Welche Risikofaktoren zu einer HPV-induzierten Tumorerkrankung führen, welche Therapiestrategie für diesen Tumortyp optimal ist und welche Kofaktoren das Outcome beeinflussen, muss allerdings in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Martina A. Broglie
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Kantonsspital St. Gallen
CH-9007 St. Gallen
[martina.broglie\[at\]kssg.ch](mailto:martina.broglie[at]kssg.ch)

Empfohlene Literatur

- Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:49–70.
- 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(1):24–35.
- Allen CT, Lewis JS, Jr., El-Mofty SK, Haughey BH, Nussenbaum B. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *Laryngoscope.* 2010;120(9):1756–72.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Die Rolle des humanen Papillomavirus beim Oropharynxkarzinom / Rôle du papillomavirus humain dans le cancer de l'oropharynx

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009; **4**: 49-70.
2. Hafkamp HC, Speel EJ, Haesevoets A, Bot FJ, Dinjens WN, Ramaekers FC, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer.* 2003; **107**(3): 394-400.
3. 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.
4. Loning T, Ikenberg H, Becker J, Gissmann L, Hoepfer I, zur Hausen H. Analysis of oral papillomas, leukoplakias, and invasive carcinomas for human papillomavirus type related DNA. *J Invest Dermatol.* 1985; **84**(5): 417-20.
5. Gillison ML. Human papillomavirus and prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma: implications for clinical research in head and neck cancers. *J Clin Oncol.* 2006; **24**(36): 5623-5.
6. Gao X, Chen L. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer survival. *N Engl J Med.* 2010; **363**(16): 1576.
7. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007; **356**(19): 1944-56.
8. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; **96**(6): 449-55.
9. Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope.* 1999; **109**(10): 1544-51.
10. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; **14**(2): 467-75.
11. Strome SE, Savva A, Brissett AE, Gostout BS, Lewis J, Clayton AC, et al. Squamous cell carcinoma of the tonsils: a molecular analysis of HPV associations. *Clin Cancer Res.* 2002; **8**(4): 1093-100.
12. Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Eckel HE, Pfister HJ, et al. Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? *Med Microbiol Immunol.* 2003; **192**(3): 129-32.
13. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998; **90**(21): 1626-36.
14. Zumbach K, Hoffmann M, Kahn T, Bosch F, Gottschlich S, Gorogh T, et al. Antibodies against oncoproteins E6 and E7 of human papillomavirus types 16 and 18 in patients with head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; **85**(6): 815-8.

15. Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2001; **344**(15): 1125-31.
16. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 2004; **108**(5): 766-72.
17. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010; **39**(1): 166-81.
18. Klussmann JP, Preuss SF, Speel EJ. [Human papillomavirus and cancer of the oropharynx. Molecular interaction and clinical implications]. *HNO*. 2009; **57**(2): 113-22.
19. Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol*. 1999; **11**(3): 191-9.
20. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004; **31**(6): 744-54.
21. Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, Meijer CJ, Ruijter-Schippers HJ, Leemans CR, et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst*. 2004; **96**(13): 998-1006.
22. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007; **121**(11): 2465-72.
23. Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Finch JL, Robinson LJ, Willson T, et al. Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. *Laryngoscope*. 2007; **117**(12): 2115-28.
24. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010; **11**(8): 781-9.
25. Termine N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007). *Ann Oncol*. 2008; **19**(10): 1681-90.
26. Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, Onelov L, Ryott M, Luo J, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol*. 2007; **127**(9): 988-92.
27. Lindel K, Beer KT, Laissue J, Greiner RH, Aebbersold DM. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001; **92**(4): 805-13.
28. Fischer CA, Kampmann M, Zlobec I, Green E, Tornillo L, Lugli A, et al. p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Ann Oncol*. 2010; **21**(10): 1961-6.
29. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck*. 2008; **30**(7): 898-903.
30. 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**(1): 24-35.
31. 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**(4): 261-9.

32. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; **26**(19): 3128-37.
33. Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006; **24**(36): 5630-6.
34. Fischer CA, Zlobec I, Green E, Probst S, Storck C, Lugli A, et al. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality? *Int J Cancer*. 2010; **126**(5): 1256-62.
35. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: A united states multicenter study. *Head Neck*. 2011.
36. Hoffmann TK, Arsov C, Schirlau K, Bas M, Friebe-Hoffmann U, Klussmann JP, et al. T cells specific for HPV16 E7 epitopes in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Cancer*. 2006; **118**(8): 1984-91.