

# Humane Papillomaviren und das Oropharynxkarzinom

## Frequently asked questions

**Die HPV-Hochrisikotypen sind für 5% aller Karzinome, und insbesondere im Kopf-Hals-Bereich für das Oropharynxkarzinoms (OPSCC), verantwortlich. Eine Primärprophylaxe mittels HPV-Vakzine kann die Entstehung HPV-assoziiierter OPSCC langfristig verhindern.**

### HPV und die mit ihm assoziierten Erkrankungen

Das humane Papillomavirus (HPV) ist ein doppelsträngiges, zirkuläres DNA-Virus und gehört zur Familie der Papillomaviren. Über 200 verschiedene Typen dieser Virusfamilie werden unterschieden, und die HPV können, basierend auf ihrem Tropismus, in fünf Genera ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\nu$ ) unterteilt werden. In Abhängigkeit von ihrem karzinogenen Potenzial werden Niedrigrisiko- (u. a. HPV 6 und 11) von Hochrisikotypen (u. a. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) unterschieden [1]. Die HPV-Typen 6 und 11 sind in über 90% für die Entstehung von Warzen und genitalen Kondylomen verantwortlich und manifestieren sich im HNO-Bereich vorrangig in Form der rekurrenden respiratorischen Papillomatose (RRP; [2, 3]). Die Hochrisikotypen, welche 5% aller Karzinome hervorrufen, sind vorrangig für die Entstehung von Karzinomen der Anogenitalregion (Zervix-, Anal- und Peniskarzinom) sowie im Kopf-Hals-Bereich insbesondere für das Oropharynxkarzinoms (OPSCC) verantwortlich.

### HPV-Übertragung und ihre Risikofaktoren

HPV wird in der Regel durch direkten Schleimhautkontakt von Mensch zu Mensch übertragen. Die Viren dringen dabei über Mikrotraumen in die Haut ein und infizieren undifferenzierte Zellen der basalen Zellschicht. Im Rahmen der vertikalen Zellteilung und Differenzierung kommt es zur differentiellen Proteinexpression viraler Proteine, wobei die Bildung von Kapsiden ausschließlich in der obersten Zellschicht erfolgt. Nach dem Zerfall der Zellen werden Viruspartikel freigesetzt und können neue Zellen infizieren.

### » Am häufigsten ist die sexuelle Übertragung von HPV

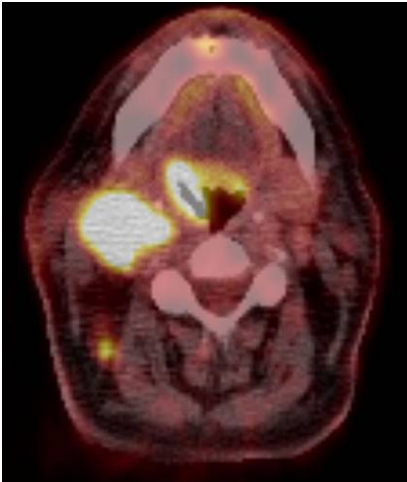
Neben der Autoinokulation sowie der perivaginalen Transmission steht die sexuelle Übertragung im Vordergrund [4–6]. Anal-, Oralverkehr, Promiskuität und der fehlende Gebrauch von Präservativen stellen mögliche Risikofaktoren für eine HPV-Infektion dar [7, 8]. Ein erhöhtes Transmissionsrisiko zwischen Lebenspartnern bei Vorliegen einer HPV-Infektion bzw. eines HPV-assoziierten Karzinoms wird diskutiert [9–11]. Ein validierter Rückschluss ist jedoch aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht möglich. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko für eine HPV-assoziierte Erkrankung bei Vorliegen einer Immunsuppression (z. B. durch HIV

oder medikamentöse Immunsuppression bei Organtransplantation) [12]. Nikotin, der Konsum von Marihuana sowie Alkohol werden ebenfalls als Faktoren für ein erhöhtes HPV-Infektionsrisiko diskutiert [13].

### Die HPV-Prävalenz bei Gesunden

Insgesamt scheint die Prävalenz einer HPV-Infektion im Bereich des Oropharynx geringer zu sein als im Anogenitaltrakt (bis zu ca. 45%). Man geht von etwa 4,5% für eine transiente orale HPV-Infektion aller HPV-Typen aus, während sich für HPV-16 eine Prävalenz von 1,3% bei Gesunden findet [14]. Die Infektionsrate bei Lebenspartnern von Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC wird lediglich mit ca. 1% angegeben [11]. Die nachgewiesene Prävalenz unterscheidet sich anhand der Region sowie des Verfahrens zur Probengewinnung jedoch deutlich (Mundspülung vs. Abstriche).

Grundsätzlich können zwei Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 34. und 60. und 64. Lebensjahr bezüglich des Risikos für eine orale HPV-Infektion nachgewiesen werden, wobei Männer deutlich häufiger betroffen waren. Die mediane Dauer einer oralen HPV-Infektion wurde für onkogene HPV insgesamt und HPV-16 mit 6,3 bzw. 7,3 Monaten (95%-KI) bei männlichen Probanden angegeben [15]. Als weitere Risikofaktoren für eine persistierende HPV-Infektion werden Zigarettenkonsum, ein hohes Lebensalter und



**Abb. 1** PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie) eines HPV-assoziierten Tonsillenkarzinoms, welches initial durch ein fortgeschrittenes N-Stadium bei gleichzeitig kleinem T-Stadium auffiel

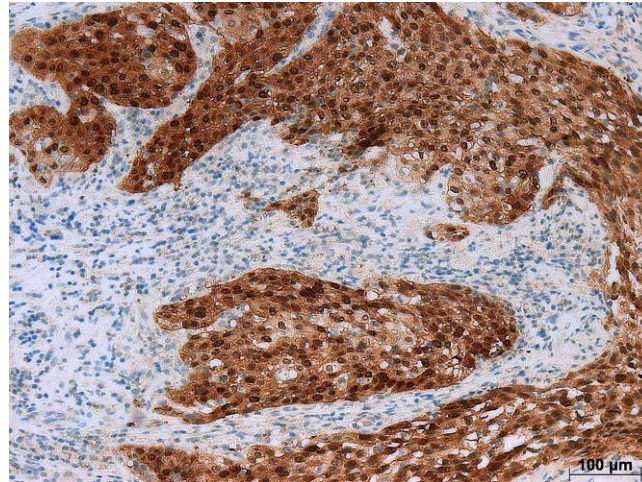
eine Immundefizienz (z. B. HIV) diskutiert [16]. Bei homosexuellen Männern (MSM) liegt die Rate einer oralen Infektion mit Hochrisiko-HPV mit über 13 % wesentlich höher als in der übrigen Bevölkerung [17]. Durch die prophylaktische HPV-Impfung konnte die Prävalenz von HPV-Infektionen im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx in der Impfgruppe signifikant reduziert werden [18].

### Wichtige HPV-Typen beim Oropharynxkarzinom

HPV-Hochrisikotypen, welche beim Zervixkarzinom eine zentrale Rolle spielen, treten beim OPSCC deutlich seltener auf. Während das Zervixkarzinom zu 71 % durch die HPV-Typen 16 und 18 hervorgerufen wird, steht beim OPSCC mit weit über 90 % der HPV-Typ 16 im Fokus. Die übrigen 10 % der HPV-assoziierten OPSCC werden durch die HPV-Typen 18, 31, 33, 35, 45, 52 und 58 ausgelöst, wobei regionale Unterschiede in der Prävalenz der Non-HPV-16-Typen zu verzeichnen sind [19–21].

### Häufigkeit HPV-assoziiertes Oropharynxkarzinome

Während die allgemeine Inzidenz für Kopf-Hals-Tumoren (KHT) rückläufig ist, steigt die Inzidenzrate für HPV-



**Abb. 2** Diagnostischer Nachweis einer HPV(humanes Papillomavirus)-Assoziation mittel p16-Immunhistochemie bei einem Tumor mit stark positiver Färbereaktion (braun)

assoziierte OPSCC im Gegenzug an und scheint in verschiedenen Regionen der westlichen Welt stark zu variieren. Für Nordamerika und Kanada liegt der Anteil der HPV-assoziierten OPSCC bei über 80 % [22, 23]. Auch für Nordeuropa konnten hohe Raten von bis zu 93 % festgestellt werden [24], welche jedoch in Abhängigkeit des Nachweisverfahrens stark variieren. Allgemein kann für Europa daher ein Trend höherer HPV-Prävalenzen im Norden (90 %) im Vergleich zum Süden (20 %) beobachtet werden [24, 25]. Für Deutschland geht man insgesamt von einer Rate von 40 % HPV-assoziiertes OPSCC aus, wobei auch hier Unterschiede in Abhängigkeit der verschiedenen Regionen vorliegen [26].

### Unterschiede zwischen HPV-assoziierten und HPV-negativen OPSCC

HPV-assoziierte OPSCC unterscheiden sich von HPV-negativen OPSCC sowohl im klinischen Aspekt als auch in Bezug auf die Prognose. Männer sind grundsätzlich häufiger betroffen und Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC sind häufig jünger und weisen einen höheren sozioökonomischen sowie soziodemografischen Status auf [7, 27, 28]. Häufig liegt ein positives N-Stadium bei gleichzeitig kleinerem T-Stadium des Primarius vor (▣ Abb. 1; [27]). Unabhängig von der gewählten Therapiestrategie ist die Prognose der HPV-assoziierten OPSCC in Bezug auf das Fünfjahresge-

samtüberleben um ca. 30 % verbessert. Die Ursache für diese deutlich bessere Prognose ist multifaktoriell. Eine Rolle spielen wahrscheinlich die Strahlensensibilität, der Allgemeinzustand des Patienten, die fehlende Feldkanzerisierung und insbesondere die Immunantwort gegen den Tumor [20, 29, 30]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einem erhöhten Tumordinfiltrat HPV-16-spezifischer T-Zellen in der Gruppe der HPV-assoziierten OPSCC eine günstigere Prognose haben [31]. Wahrscheinlich finden sich innerhalb der HPV-assoziierten OPSCC molekulare Subgruppen, die sich in der Prognose unterscheiden. So haben z. B. Tumoren mit einer Phosphoinositid-3-Kinase-Mutation eine ungünstigere Prognose [32].

### Testverfahren und Nachweise für HPV-assoziiertes OPSCC

Zum Nachweis einer HPV-vermittelten Karzinogenese ist sowohl der Nachweis der onkogenen HPV-DNA sowie der onkogenen Aktivität empfehlenswert. Die immunhistochemische p16-Färbung, der Nachweis von HPV-spezifischen Nukleinsäuren (HPV-DNA) mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) sowie die In-situ-Hybridisierung (HPV-ISH) an Gewebeschnitten stellen etablierte Methoden zum Nachweis einer HPV-Assoziation dar [33]. Beim reinen HPV-DNA-Nachweis kann es jedoch durch Kontamination leicht zu

## Humane Papillomaviren und das Oropharynxkarzinom. Frequently asked questions

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Das humane Papillomavirus (HPV) gehört zur Familie der Papillomaviren. Basierend auf dem karzinogenen Potenzial der Viren erfolgt die Einteilung in Niedrig- und Hochrisikotypen. Niedrigrisikotypen sind verantwortlich für genitale Papillome und die rekurrende respiratorische Papillomatose, während HPV-Hochrisikotypen weltweit 5% der Karzinome induzieren. HPV gilt als sexuell übertragbare Erkrankung und ist, neben der Entstehung anogenitaler Karzinome, im Kopf-Hals-Bereich für die Pathogenese des HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms (OPSCC) verantwortlich.

**Methoden.** Diese Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in der Datenbank PubMed zum Thema HPV-assoziierte OPSCC.

**Ergebnisse.** Die Inzidenz dieser vorrangig in der Tonsille sowie im Zugengrund lokalisierten HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinome steigt. Aufgrund der virusgetriebenen Karzinogenese unterscheiden sich HPV-assoziierte OPSCC hinsichtlich genetischer und molekularbiologischer Aspekte von den noxenassozierten OPSCC und weisen im Vergleich eine signifikant verbesserte Prognose auf. Der Nachweis einer HPV-Assoziation erfolgt u. a. über den immunhistochemischen Nachweis einer Überexpression des Surrogatmarkers p16, welcher seit 2017 in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren berücksichtigt wird. Bisher wird bei der Wahl der Therapie nicht aufgrund des HPV-Status unterschieden, welches in beiden Entitäten zu einer hohen Nebenwirkungsrate führt.

**Schlussfolgerung.** Um zukünftig eine Therapiedeeskalation bestimmter Patientengruppen zu ermöglichen, wurden prognostische Modelle zur Risikostratifizierung entwickelt. Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs sowie der frühzeitigen Detektion eines Therapieversagens werden aktuell Screeningmethoden wie die Flüssigbiopsie auf ihre Validität geprüft. Die HPV-Impfung, welche der primären Prophylaxe einer Tumorentstehung dient, wird für Mädchen sowie seit kurzem auch für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren von der Ständigen Impfkommision (STIKO) empfohlen.

## Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Frequently asked questions

### Abstract

**Introduction.** The human papillomavirus (HPV) belongs to the papillomavirus family. Based on the carcinogenic potential of the virus, it is classified into low-risk and high-risk types. Low-risk types are responsible for the development of genital papillomas and recurrent respiratory papillomatosis, whereas 5% of all carcinomas worldwide are caused by HPV high-risk types. HPV is considered a sexually transmitted disease and is not only responsible for the development of anogenital carcinomas but also for a subgroup of HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) in the head and neck area.

**Methods.** This work is based on a selective literature search in the PubMed database on the subject of HPV-associated OPSCC.

**Results.** The OPSCCs are located primarily in the tonsils or base of the tongue and represent a tumor entity with a significantly increasing incidence. Due to virus-driven carcinogenesis, these tumors differ from smoking and alcohol-associated OPSCC in both genetic and molecular biological aspects and are distinguished by a significantly improved prognosis. HPV-association is confirmed by the expression of the surrogate marker p16, which has been included in the 8th edition of the TNM classification of malignant tumors since 2017. Nevertheless, the choice of treatment is currently not based on HPV status, which leads to a high rate of side effects in both entities.

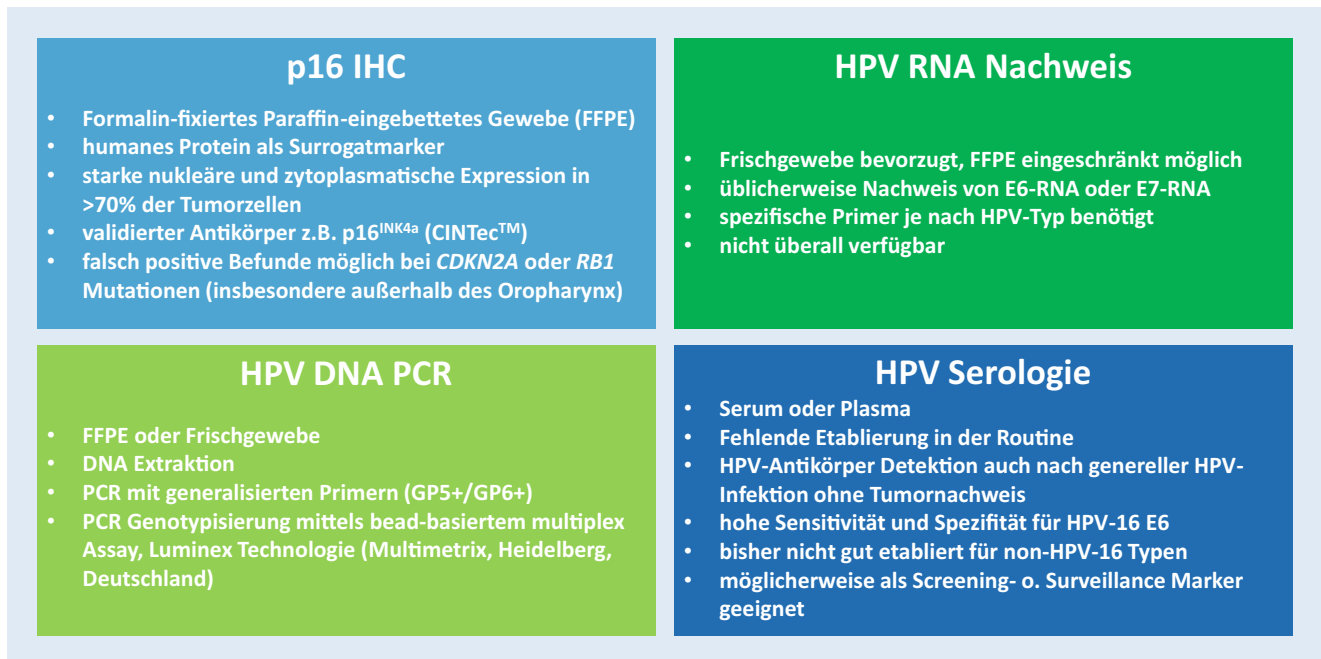
**Conclusion.** Prognostic models for risk stratification have been developed in order to enable treatment deintensification for certain patient groups in the future. In order to monitor the course of disease and early detection of treatment failure, current screening and surveillance methods, such as liquid biopsy are being tested. The HPV vaccination, which serves as a primary prophylaxis with respect to tumor development, is recommended by the Standing Vaccination Committee for girls and recently also for boys aged 9–14 years.

falsch-positiven Ergebnissen kommen. Als Goldstandard zum Nachweis der onkogenen Aktivität dient daher der Nachweis viraler mRNA-Transkripte der Onkogene E6 und E7 mit Hilfe der RT-PCR. Die Durchführung ist jedoch stark abhängig vom Probenmaterial und bei in Paraffin fixierten Biopsaten schwierig. Weiterhin ist diese Diagnostik mit hohen Kosten verbunden und die Durchführbarkeit nicht an jeder Institution möglich. Aufgrund der Interaktion von viralen Proteinen mit Zellzyklusproteinen (z. B.

Retinoblastomprotein, Rb) kommt es sekundär zu einer starken Expression des Tumorsuppressors p16. Dieser indirekte humane zelluläre Marker zeigt eine aktive Expression der HPV-Proteine und kann daher als Surrogatmarker für HPV-assoziierte OPSCC genutzt werden. Dies konnten wir bereits 2003 in einer eigenen Untersuchung nachweisen [34].

In **Abb. 2** ist eine immunhistochemische p16-Färbung dargestellt. Als p16-positiv gilt eine starke zytoplasmatische und nukleäre Expression in >70% der

Tumorzellen [35]. Eine p16-Überexpression kann aber auch durch Mutationen im p16-Gen (*CDKN2A*) oder in *RB1* ausgelöst werden [36]. Dies kann in ca. 10% der p16-positiven Tumoren zu falsch-positiven Ergebnissen bezüglich einer HPV-Assoziation führen. Patienten mit p16-positiven, nicht HPV-assoziierten Tumoren haben jedoch eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit tatsächlich HPV-assoziierten Tumoren [37]. Aufgrund dessen wird eine duale Testung mittels simultanem HPV-DNA



**Abb. 3** Aktuelle Verfahren der HPV-Diagnostik im Überblick. HPV humanes Papillomavirus, PCR Polymerase-Kettenreaktion

Nachweis (Abb. 3) von Experten empfohlen [33]. Dies entspricht jedoch nicht dem aktuellen Stand des AJCC/UICC-Tumorstaging Manual, welches die alleinige p16-Immunhistologie vorgibt [38]. Die Empfehlung zur alleinigen Testung wird mit der universellen Verfügbarkeit auch in ärmeren Regionen begründet [39]. Diese Begründung erscheint vor dem Hintergrund der klinisch etablierten molekulargenetischen Analytik bei bronchialen (EGFR-Mutationen) und kolorektalen Karzinomen (KRAS-Mutationen) oder Melanomen (B-RAF-Mutationen) jedoch fraglich.

### Unterscheidung der OPSCC auch in der Routinediagnostik

Die OPSCC müssen, basierend auf der 8. Auflage des AJCC/UICC-Tumorstaging Manual, auch in der Routinediagnostik unterschieden werden. Zur Validierung einer HPV-Assoziation ist hier ausschließlich die p16-Immunhistologie vorgeschrieben, wobei Richtlinien für die Interpretation der p16-Expression fehlen. Die Tumoren gelangen dadurch in eine eigene Stadieneinteilung, wobei es insbesondere in Bezug auf den N-Status zu einem erheblichen Downstaging der p16-positiven OPSCC kommt [26, 40].

Dies hat zu intensiven Diskussionen über die 8. Version des AJCC/UICC-Tumorstaging Manual geführt, und weitere Risikofaktoren/molekulare Marker, welche für die zukünftige Stratifizierung berücksichtigt werden sollten, werden gefordert [41]. Grundsätzlich sollte das HPV-assoziierte OPSCC bereits in der primären Diagnostik unterschieden werden, um unter anderem im interdisziplinären Tumorboard die Prognose besser einschätzen zu können.

### Andere Behandlung für HPV-assoziierte OPSCC?

HPV-assoziierte OPSCC sollten, basierend auf dem heutigen Wissensstand, nicht systematisch anders behandelt werden als HPV-negative OPSCC. Es kommen sowohl primär chirurgische als auch primär radiochemotherapeutische Ansätze zum Tragen. Eine Vergleichbarkeit retrospektiver Daten ist aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweise in den verschiedenen Ländern schwierig. So wird in Deutschland die chirurgische Therapie bevorzugt, während in den Niederlanden und USA vorrangig radiotherapeutische Ansätze zur Anwendung kommen. Daher sind aktuelle Studien wie die Best-Of-

(EORTC-1420) und die Top-ROC-Studie (NCT03691441; beide unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe) von essenzieller Bedeutung, da sie die definitive Radio(chemo)therapie und die primär chirurgische Therapie (mit adjuvanter Behandlung) vergleichen. Wiederum konnte in einer retrospektiven Analyse US-amerikanischen Kohorte ein vergleichbares Überleben für p16 positive Patienten im Stadium I und II mit und ohne adjuvante Radiotherapie nach primärer Chirurgie, sogar bei Vorliegen kapselüberschreitender Lymphknotenmetastasen, gemessen werden [42]. Dies unterstützt die Beobachtungen, dass die Hochrisikofaktoren, wie sie für HPV-negative OPSCC definiert sind (z. B. extrakapsuläres Tumorwachstum) für HPV-assoziierte OPSCC möglicherweise keine prognostische Bedeutung besitzen und keiner Therapieeskalation bedürfen [43].

Aufgrund der erheblich besseren Prognose und des teils jüngeren Patientenalters ist ein besonderes Augenmerk auf die Funktionalität zu richten und deeskalierende Therapiemodelle werden derzeit in einer Vielzahl von Studien überprüft. Erste Ergebnisse zweier Deeskalationsstudien (RTOG 1016 [44], DeESCALaTE [45]) wurden kürzlich publiziert. In bei-

den Studien wurde eine Radiotherapie mit Cisplatin mit der gleichen Radiotherapie kombiniert mit Cetuximab bei p16-positiven OPSCC verglichen und der Ersatz von Cisplatin durch Cetuximab resultierte jeweils nicht in einer Reduktion schwerer Nebenwirkungen, aber in einer schlechteren lokoregionären Kontrolle und einem schlechteren Gesamtüberleben [44, 45].

Eine Deintensivierung der postoperativen Strahlendosis für HPV-assoziierte OPSCC wird zurzeit im Rahmen der ECOG-3311-Studie (NCT01898494) und der PATHOS-Studie (NCT02215265) überprüft. Im Rahmen der PATHOS-Studie wird zudem eine alleinige Strahlentherapie bei Vorliegen von Hochrisikofaktoren mit einer kombinierten Radiochemotherapie verglichen. Die Ergebnisse der Studien stehen noch aus.

### » Eine generelle Deeskalation der Therapie ist aktuell noch nicht zu empfehlen

Eine generelle Deeskalation der Therapie ist aktuell noch nicht zu empfehlen und weitere Studienergebnisse müssen abgewartet werden. Einen vielversprechenden Therapieansatz stellt die Immuncheckpointinhibition dar. Hier wird vermutet, dass insbesondere Patienten mit einem HPV-assoziierten OPSCC von diesem Therapieansatz profitieren, da eine Vielzahl von viralen Onkoproteinen ein potenzielles Ziel für ein reaktiviertes Immunsystem darstellen. In klinischen Studien zeigten sich im palliativen Setting bezüglich der PD-1/PD-L1-Achse jedoch keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens oder Ansprechens in Abhängigkeit des HPV-Status [46, 47].

### Andere prognostische Marker beim HPV-assoziierten OPSCC

Neben HPV als wichtigstem prognostischem Marker beim OPSCC existieren weitere Faktoren, welche für die Prognose der Patienten von Bedeutung sind. Hier sind neben der TNM-Klassifikation insbesondere der Allgemeinzustand des Patienten, aber auch die Nikotinanamne-

se der Patienten von besonderer Relevanz [20, 48]. Allerdings sind die Risikofaktoren u. a. von den gewählten Therapieregimen abhängig und können nicht ohne Weiteres auf andere Patientenkohorten transferiert werden. Verschiedene prognostische Modelle wurden daher für chirurgisch therapierte Patienten und allgemeingültige Normogramme zur Einschätzung der Prognose beim OPSCC entwickelt [20, 49].

### HPV-Assoziation der OPSCC zur Nutzung für Diagnostik, Therapie und Primärprophylaxe

HPV ist der erste biologische Marker mit erheblicher prognostischer Bedeutung in der Kopf-Hals-Onkologie und könnte in naher Zukunft für die Therapieselektion genutzt werden. Auch der Nachweis zellfreier zirkulierender Tumor-DNA (tumorspezifische Mutationen) bzw. HPV-DNA in humanen Blut-, Urin- und Speichelproben bei Patienten mit HPV-assoziierten OPSCC stellt möglicherweise eine vielversprechende Methode dar, um das Therapieansprechen bzw. die Rezidiventstehung im Sinne eines Tumormarkers zu überwachen. In eigenen Daten sowie in einer weiteren Studie konnte bereits eine Korrelation zwischen HPV-DNA-Last im Serum/Plasma und dem Therapieansprechen unter Radiochemotherapie bzw. dem Auftreten eines Rezidivs bestätigt werden [50, 51]. Aufgrund des Fehlens präkanzerogener Läsionen im Vorfeld der Entwicklung eines HPV-assoziierten OPSCC sind Screeningmethoden wie der Nachweis von HPV-16-E6-Antikörpern von großer Bedeutung. Mit hoher Sensitivität und Spezifität konnten erhöhte Antikörperkonzentrationen gegen HPV-16-E6 bis zu 10 Jahre vor Diagnosestellung eines HPV-assoziierten OPSCC im Patientenserum nachgewiesen werden [52].

Seit 2006 besteht die Möglichkeit der Primärprophylaxe mittels HPV-Vakzine, wobei seit 2016 der nanovalente Impfstoff Gardasil 9 gegen die HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 verfügbar ist. Seit Juni 2018 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) die Impfung sowohl von Mädchen als auch Jungen im

Alter zwischen 9 und 14 Jahren vor dem ersten Geschlechtsverkehr. Während in Deutschland die Impfbereitschaft unter 40 % liegt, konnte in Ländern mit einer Immunisierungsrate von über 50 % die Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen um 68 % reduziert bzw. die Effektivität der Impfung gegenüber der respiratorischen Larynxpapillomatose nachgewiesen werden [53, 54]. Ein zeitnaher Effekt der Impfung auf die Inzidenz des HPV-assoziierten OPSCC ist jedoch aufgrund der Latenzzeit von über 10 Jahren sowie der geringen Impfbereitschaft in Deutschland aktuell nicht zu erwarten.

### Fazit für die Praxis

- HPV-Hochrisikotypen sind für 5 % aller Karzinome und im Kopf-Hals-Bereich insbesondere für die Entstehung des OPSCC verantwortlich.
- Im Gegensatz zu den HPV-negativen OPSCC sind die Inzidenzen HPV-assoziiierter OPSCC weltweit ansteigend.
- HPV-assoziierte OPSCC unterscheiden sich klinisch, molekularbiologisch sowie genetisch von HPV-negativen OPSCC, und die Patienten weisen eine signifikant verbesserte Prognose auf.
- Für den Nachweis einer HPV-Assoziation wird eine duale Testung mittels simultaner p16-Immunhistochemie und PCR der HPV-DNA empfohlen.
- Die Wahl der Therapie erfolgt derzeit unabhängig vom HPV-Status, und die Immuncheckpointinhibition sowie die Therapiedeeskalation stellen vielversprechende Therapiekonzepte für definierte Patientengruppen dar.
- Die Primärprophylaxe mittels HPV-Vakzine kann die Entstehung HPV-assoziiierter OPSCC langfristig verhindern.
- Aufgrund der niedrigen Impfquote ist weiterhin mit einem Inzidenzanstieg HPV-assoziiierter OPSCC zu rechnen.

## Korrespondenzadresse



**Dr. med. Nora Wuerdemann**  
Klinik und Poliklinik für  
HNO-Heilkunde, Kopf- und  
Halschirurgie, Medizinische  
Fakultät, Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62, 50931 Köln,  
Deutschland  
nora.wuerdemann@  
uk-koeln.de

## Literatur

1. de Villiers EM et al (2004) Classification of papillomaviruses. *Virology* 324(1):17–27
2. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV (2006) Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 24(Suppl 3):S35–S41
3. Dickens P et al (1991) Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol* 165(3):243–246
4. Alberico S et al (1996) Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Minerva Ginecol* 48(5):199–204
5. D'Souza G et al (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356(19):1944–1956
6. Hernandez BY et al (2008) Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 14(6):888–894
7. Gillison ML et al (2008) Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 100(6):407–420
8. Dahlstrom KR et al (2015) Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status, and sexual behavior. *Oral Oncol* 51(9):832–838
9. Vahl JM, Hoffmann TK (2018) HPV-positive oropharyngeal cancer-risk for the partner? *HNO*. <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0584-4>
10. Mirghani H et al (2017) Is there an increased risk of cancer among spouses of patients with an HPV-related cancer: A systematic review. *Oral Oncol* 67:138–145
11. D'Souza G et al (2014) Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol* 32(23):2408–2415
12. Wieland U, Kreuter A, Pfister H (2014) Human papillomavirus and immunosuppression. *Curr Probl Dermatol* 45:154–165
13. Gillison ML et al (2012) Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 307(7):693–703
14. Kreimer AR et al (2010) Oral human papillomavirus in healthy individuals: A systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 37(6):386–391
15. Kreimer AR et al (2013) Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: The HIM cohort study. *Lancet* 382(9895):877–887
16. D'Souza G et al (2007) Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 121(1):143–150
17. Kreuter A, Wieland U (2009) Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis* 22(2):109–114
18. Chaturvedi AK et al (2018) Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 36(3):262–267
19. de Martel C et al (2017) Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 141(4):664–670
20. Wagner S et al (2017) Human papillomavirus association is the most important predictor for surgically treated patients with oropharyngeal cancer. *Br J Cancer* 116(12):1604–1611
21. Varier I et al (2016) Clinical characteristics and outcomes of oropharyngeal carcinoma related to high-risk non-human papillomavirus 16 viral subtypes. *Head Neck* 38(9):1330–1337
22. Chaturvedi AK et al (2011) Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29(32):4294–4301
23. Mifsud M et al (2017) Evolving trends in head and neck cancer epidemiology: Ontario, Canada 1993–2010. *Head Neck* 39(9):1770–1778
24. Nasman A et al (2009) Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 125(2):362–366
25. Babodi L et al (2016) Low prevalence of HPV-driven head and neck squamous cell carcinoma in North-East Italy. *Papillomavirus Res* 2:133–140
26. Würdemann N et al (2017) Prognostic impact of AJCC/UICC 8th edition new staging rules in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 7:129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00129>
27. Stenmark MH et al (2017) Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *Laryngoscope* 127(10):2270–2278
28. D'Souza G et al (2010) Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol* 46(2):100–104
29. Arenz A et al (2014) Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines due to cell cycle dysregulation and induction of apoptosis. *Strahlenther Onkol* 190(9):839–846
30. Saber CN et al (2016) Immune cells and prognosis in HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: Review of the literature. *Oral Oncol* 58:8–13
31. Welters MJP et al (2018) Intratumoral HPV16-specific T cells constitute a type I-oriented tumor microenvironment to improve survival in HPV16-driven oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 24(3):634–647
32. Reuschenbach M et al (2016) Human papillomavirus and squamous cell cancer of the head and neck region: Prognostic, therapeutic and prophylactic implications. *HNO* 64(7):450–459
33. Prigge ES et al (2017) Diagnostic accuracy of p16(INK4a) immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 140(5):1186–1198
34. Klussmann JP et al (2003) Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 162(3):747–753
35. 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(4):459–461
36. Lechner M et al (2018) Frequent HPV-independent p16/INK4A overexpression in head and neck cancer. *Oral Oncol* 83:32–37
37. Nauta IH et al (2018) Evaluation of the eighth TNM classification on p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands and the importance of additional HPV DNA testing. *Ann Oncol* 29(5):1273–1279
38. Huang SH, O'Sullivan B (2017) Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 18(7):40
39. Amin MB et al (2017) The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more „personalized“ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 67(2):93–99
40. Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK (2017) The 8th edition of the AJCC cancer staging manual: Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery. *HNO* 65(12):956–961
41. Sharma SJ et al (2018) The 8th edition AJCC/UICC TNM staging for p16-positive oropharyngeal carcinoma: Is there space for improvement? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275(12):3087–3091
42. Cramer JD, Ferris RL, Duvvuri U (2018) Treatment deintensification to surgery only for stage I human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 36(15\_suppl):6003–6003
43. Sinha P 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(5):514–520
44. Gillison ML et al (2018) Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): A randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 393(10166):40–50
45. Mehanna H et al (2018) Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 393(10166):51–60
46. Ferris RL et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375(19):1856–1867
47. Mehra R et al (2018) Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 119(2):153–159
48. Ang KK et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363(1):24–35
49. Gronhøj C et al (2018) Development and external validation of nomograms in oropharyngeal cancer patients with known HPV-DNA status:

- A European Multicentre Study (OroGrams). *Br J Cancer* 118(12):1672–1681
50. Cao H et al (2012) Quantitation of human papillomavirus DNA in plasma of oropharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(3):e351–e358
  51. Wittekindt C et al (2018) HPV – A different view on head and neck cancer. *Laryngorhinootologie* 97(S 01):S48–S113
  52. Kreimer AR et al (2017) Kinetics of the human papillomavirus type 16 E6 antibody response prior to oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 109(8). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx005>
  53. Drolet M et al (2015) Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 15(5):565–580
  54. Novakovic D et al (2016) Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates. *Laryngoscope* 126(12):2827–2832