

# Kein kausaler Zusammenhang zwischen humanem Papillomavirus und Nasopharynxkarzinomen

**Ziel der Arbeit.** Der humane Papillomavirus (HPV) ist als Ursache des oropharyngealen Karzinoms identifiziert. Ziel dieser Studie [1] war es, auch die Bedeutung des HPV für die Entstehung von nasopharyngealen Karzinomen zu untersuchen.

**Patienten und Methoden.** In 45 nasopharyngealen Karzinomen, welche von 1985 bis 2010 behandelt wurden, wurden die p16-Immunhistochemie und die In-situ-Hybridisierung für das Epstein-Barr-Virus (EBV) und den HPV durchgeführt.

**Ergebnisse.** Insgesamt 34 (76%) Karzinome waren EBV-positiv und HPV-negativ, 7 (16%) EBV-negativ und HPV-negativ und 4 (9%) EBV-negativ und HPV-positiv. HPV wurde häufiger bei Patienten kaukasischen Ursprungs festgestellt (16% vs. 0%;  $p=0,03$ ). Bei 3 der 4 Patienten mit HPV-positiven Karzinomen stellte sich heraus, dass alle ihren Ursprung im Oropharynx hatten. Alle HPV-positiven Karzinome waren auch p16-positiv, aber kein HPV-negatives Karzinom war p16-positiv ( $p<0,001$ ).

**Schlussfolgerung der Autoren.** HPV kann in einer Untergruppe von nasopharyngealen Karzinomen identifiziert wer-

den, aber ein Großteil davon repräsentiert die Karzinombreitung aus dem Primärium im Oropharynx. Die p16-Immunhistochemie ist ein zuverlässiger Marker, um EBV-assoziierte und HPV-assoziierte Karzinome des Waldeyer-Rachenrings zu differenzieren.

## Kommentar

Das Nasopharynxkarzinom stellt eine seltene Tumorentität dar, welche eine seit längerem bekannte Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) aufweist. Nun wird verstärkt in der Literatur auch ein Zusammenhang der Nasopharynxkarzinome mit humanen Papillomaviren (HPV) diskutiert [2]. Man hat in den letzten Jahren erkannt, dass die Entstehung von Oropharynxkarzinomen in einigen Fällen mit einer Infektion mit onkogenen HPV assoziiert ist. Dieser kausale Zusammenhang wird durch epidemiologische und molekularbiologische Untersuchungen untermauert [3]. Zusätzlich konnten bei HPV-positiven Tumoren ein deutlich besseres krankheitspezifisches Überleben und Gesamtüberleben festgestellt werden. Dieses ist eindeutiger bei fortgeschrittenen Tumoren [4]. Bei frühen Oropharynxkarzinomen dagegen ist eine prognostische Relevanz der HPV-Infektion noch fraglich [5].

Die Arbeitsgruppe von Dr. Singhi hat nun eine retrospektive Analyse vorgelegt, um einen eventuellen kausalen Zusammenhang des HPV auch mit Nasopharynxkarzinomen zu identifizieren. Sie

konnte nur vier HPV-positive Karzinome herausfinden. In drei von ihnen erstreckte sich das Karzinom auch auf den Oropharynx. Dagegen konnte bei 34 Patienten des Gesamtkollektivs und bei allen 11 Patienten asiatischen Ursprungs eine EBV-Infektion eruiert werden. Eine Ko-Infektion wurde nicht entdeckt, was die Theorie eines synergistischen Effekts von EBV und HPV in der Pathogenese der Nasopharynxkarzinome in Frage stellt.

Die Schlussfolgerung der Autoren ist damit gut nachzuvollziehen, dass HPV-positive Tumoren weiterhin spezifisch für die Oropharynxregion sind und im Fall der Entdeckung eines HPV-positiven Nasopharynxkarzinoms der Ursprung in benachbarten Oropharynx gesucht werden sollte. Es handelt sich also hier um einen interessanten Artikel, welcher auch den Ergebnissen anderer Studien entspricht [1]. So untersuchten Maxwell et al. [2] ein Patientenkollektiv von 89 Patienten mit nasopharyngealen Karzinomen. In 5 Fällen mit EBV-negativen Tumoren konnte in 4 Fällen eine HPV-Infektion festgestellt werden [2]. Daraus folgerten die Autoren, dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen HPV und EBV-negativen Nasopharynxkarzinomen besteht. Wichtiger für die Tumorgenese im Nasopharynx ist aber weiterhin die EBV-Infektion.

Einschränkungen der gezeigten Analysen muss man neben der geringen Fallzahl auch wegen der sehr langen Beobachtungszeit machen. Histologische Präparate nämlich, welche länger als 15 Jah-

re gelagert sind, können bei der Aufarbeitung falsche Ergebnisse liefern. Somit sind die Ergebnisse der o. g. Studien bzgl. HPV-Infektion vorsichtig zu bewerten und sollten, wenn möglich, in einer größeren Studie verifiziert werden. Trotzdem ist von großer Bedeutung, dass die Tumorgenese im Kopf-Hals-Bereich häufiger als früher angenommen durch eine Virusinfektion induziert werden kann. Dies kann in Zukunft Konsequenzen für die Prophylaxe und Therapie haben.

*Georgios Psychogios und Johannes Zenk,  
Erlangen*

## Korrespondenzadresse

---

### **Dr. G. Psychogios**

Hals-Nasen-Ohren-Klinik,  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Waldstr. 1, 91054 Erlangen  
georgios.psychogios@uk-erlangen.de

---

### **Prof. Dr. J. Zenk**

Hals-Nasen-Ohren-Klinik,  
Universität Erlangen-Nürnberg  
Waldstr. 1, 91054 Erlangen

---

## Literatur

1. Singhi AD, Califano J, Westra WH (2012) High-risk human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 34:213–218
2. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY et al (2010) HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. *Head Neck* 32:562–567
3. D'souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356:1944–1956
4. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35
5. Psychogios G, Mantsopoulos K, Agaimy A et al (2012) Prognostic factors in limited (T1-2, N0-1) oropharyngeal carcinoma treated with surgery ± adjuvant therapy. *Head Neck* [Epub ahead of print]. DOI 10.1002/hed.23229