

HPV bei Hals-Nasen-Ohren-Tumoren

Häufigkeit, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapieoptionen

In den letzten knapp 30 Jahren bestätigte sich, dass HPV-induzierte Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine eigene Tumorerkrankung darstellen, welche nicht nur eine steigende Inzidenz, sondern auch ein besseres Therapieansprechen aufweist als HPV-negative Plattenepithelkarzinome. Im Folgenden werden aktuelle Daten über Häufigkeit, Risikofaktoren, Pathologie und Therapieoptionen als Überblick vorgestellt.

TIMOTHY D. COLLEN, RALPH WINTERHALDER, JOACHIM DIEBOLD, WERNER MÜLLER, LORENZA MÜLLER-BECCA, PETER THUM



Timothy D. Collen



Ralph Winterhalder



Joachim Diebold

Bereits in der Mitte des 19. Jahrhundert wurde von Rigoni-Stern anlässlich des 4. Kongresses italienischer Wissenschaftler der Verdacht geäußert, dass für das Zervixkarzinom ein infektiöses Agens verantwortlich sein könnte. Die von ihm erhobenen Daten brachten erstmals eine Infektion in Zusammenhang mit der Tumorentstehung beim Menschen (1). In den 1940er und 1950er Jahren wurde über eine mögliche Transformation von rezidivierenden Larynxpapillomen in Plattenepithelkarzinome berichtet. Es zeigte sich bereits in den Siebzigerjahren, dass Frauen, die an einem Zervixkarzinom erkrankten, ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Malignoms im Mund-Rachen-Raum hatten (2). Zur selben Zeit stellte zur Hausen die Hypothese auf, dass eine Infektion mit Papillomaviren zu einem Zervixkarzinom führt und identifizierte dann erstmals ein Virus als verantwortliches Agens für ein Malignom.

1983 konnte gezeigt werden, dass morphologische HPV-typische Veränderungen auch bei Plattenepithelkarzinomen im Oropharynx vorkommen, und es wurde gemutmasst, dass eine eigenständige HPV-positive Tumorentität vorliegen könnte (3).

In den letzten knapp 30 Jahren bestätigte sich, dass HPV-induzierte Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine eigene Tumorerkrankung darstellen, welche nicht nur eine steigende Inzidenz, sondern auch ein besseres Therapieansprechen aufweist als HPV-negative Plattenepithelkarzinome.

Epidemiologie und Risikofaktoren

Neueste Daten zeigen, dass es vor allem bei der jungen Bevölkerung (20–44 Jahre) in den Vereinigten Staaten zu einer Zunahme von Tonsillenkarzinomen

gekommen ist, das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen im sonstigen oropharyngealen Bereich jedoch gleich blieb oder abnahm (4). Dabei scheint HPV vor allem für die Entstehung von Tonsillen- und Zungengrundkarzinomen verantwortlich zu sein (5). Ein Inzidenzanstieg speziell von Tonsillenkarzinomen fand man in Schweden für den Beobachtungszeitraum 1973 bis 2002, dieser konnte mit dem humanen Papillomavirus in Verbindung gebracht werden (6). Neben den bekannten Risikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich wie Rauchen, Alkohol und Betelnuss kristallisierte sich heraus, dass die HPV-Infektion – und im speziellen die Infektion mit HPV 16 – einen eigenständigen Risikofaktor für das Entstehen von oropharyngealen Karzinomen darstellt (7). Die Beobachtung, dass die Inzidenz oropharyngealer Karzinome ansteigt, führte zu der Annahme, dass möglicherweise eine langsame epidemische Infektion mit HPV dafür verantwortlich ist (8).

Die Ätiologie der oralen HPV-Infektion ist nicht hinreichend geklärt, wengleich die vorliegende Datenlage grösstenteils davon ausgeht, dass HPV wahrscheinlich auch sexuell übertragen wird. Orale Autoinokulation scheint nicht sehr wahrscheinlich, zumal bei Frauen mit HPV-positivem Zervixkarzinom keine erhöhte Rate von HPV enoral festgestellt werden konnte (9). Es konnte hingegen gezeigt werden, dass eine hohe Zahl an Vaginalsexpartnern und sechs oder mehr Oralsexpartnern mit einem erhöhten Risiko eines Plattenepithelkarzinoms im HNO-Bereich einhergeht (10). Gestützt wird dies auch durch die Beobachtung, dass bei Frauen mit anamnestic bekanntem HPV-assoziierten Anogenitalkarzinom und deren Ehemännern das Risiko für ein HPV-assoziiertes Platten-

epithelkarzinom im HNO-Bereich erhöht ist (11). Dieser bidirektionale Zusammenhang zwischen einem HPV-assoziierten Tumor, welcher ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines zweiten Karzinoms im anogenitalen oder oropharyngealen Bereich bedeutet, zeigte sich am stärksten bei Männern, die niemals verheiratet waren. Diese Erkenntnis stützt die Vermutung des Einflusses sexuellen Verhaltens auf die Entstehung HPV-assoziiierter Karzinome im HNO-Bereich (12). Das Vorkommen von HPV in der Mundschleimhaut Gesunder scheint gering zu sein, variiert in den verschiedenen Studien zum Teil aber erheblich. Lediglich ein kleiner Bevölkerungsanteil weist eine orale Infektion mit HPV 16 oder anderen Hochrisikotypen auf (13).

Pathologie der HPV-positiven Karzinome

Die ätiologische Assoziation von Tonsillenkarzinomen mit HPV zeigt sich am deutlichsten für Karzinome vom basaloïden Typ (Abbildung 1). In eigenen Untersuchungen waren diese zu 85% positiv für HPV. Die histologische Subtypisierung der Karzinome reicht jedoch nicht aus, um alle HPV-assoziierten Fälle zu identifizieren. Bei unseren retrospektiven Daten aus dem LUKS Luzern sind auch 42% der unverhornten Plattenepithelkarzinome (Abbildung 2) und 18% der Plattenepithelkarzinome mit Verhornung (Abbildung 3) HPV-positiv.

Für den HPV-Nachweis müssen also zwingend Zusatzanalysen durchgeführt werden. Hierfür bieten sich verschiedene Methoden an. Relevant sind lediglich die Testverfahren, welche sich problemlos an Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben einsetzen lassen. Als relativ einfaches Verfahren ist der immunhistologische Nachweis des Surrogatmarkers p16 anzusehen (14). Hierdurch ist jedoch keine exakte Bestimmung des HPV-Typs möglich. Zudem ist wie bei vielen immunhistologischen Tests die Interpretation nicht immer einfach, da kein definierter Cut-off-Wert für die Unterscheidung von positiven und negativen Fällen existiert. Ein negatives Ergebnis in der p16-Immunhistologie schliesst ein HPV-assoziiertes Tonsillenkarzinom allerdings mit grosser Sicherheit aus. Bei unklarem oder positivem Er-

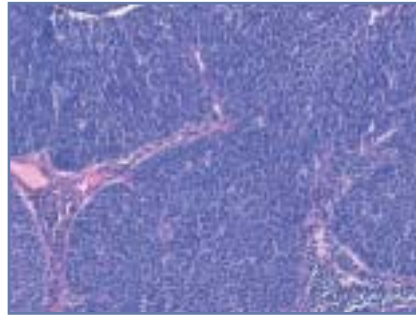


Abbildung 1: basaloïdes Plattenepithelkarzinom (histologische Exzision, HE)

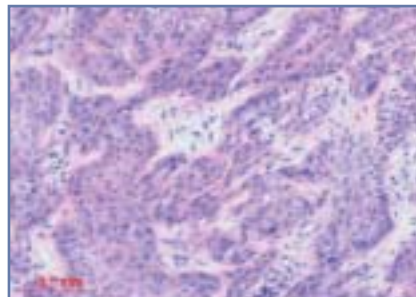


Abbildung 2: unverhorntes Plattenepithelkarzinom, HE

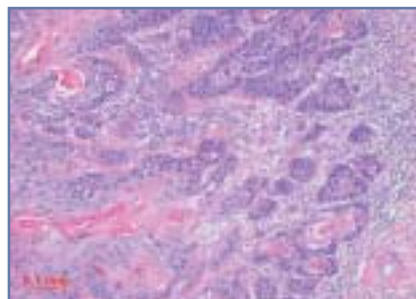


Abbildung 3: verhorntes Plattenepithelkarzinom, HE

gebnis müssen ergänzende Methoden eingesetzt werden, die einen direkten Virusnachweis ermöglichen.

Dies kann zum einen am histologischen Schnitt mittels In-situ-Hybridisierung für HPV-16-DNA erfolgen, zum anderen – nach DNA-Extraktion aus dem Paraffinmaterial – durch die Polymerase-Chain-Reaction (PCR). Letztere Methode hat den Vorteil, dass sie auch die Detektion anderer onkogener HPV-Typen erlaubt (15, 16). Das genaue Vorgehen hängt in erster Linie von den technischen Möglichkeiten des involvierten Pathologieinstituts ab, wobei die p16-Immunhistologie als Basisset sicher in allen Institutionen etabliert werden kann. Die Zukunft wird zudem zeigen, ob der HPV-Nachweis noch durch weitere prognostische Gewebeparameter, welche dann prognostische und/oder therapeutische Relevanz ha-

ben, ergänzt werden wird. Hierfür käme zum Beispiel eine Bestimmung des EGFR-Status in Betracht.

Auf molekularem Level

Es zeigte sich, dass die mit Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich in Verbindung stehenden HPV-Subtypen denen ähneln, die auch beim Zervixkarzinom gefunden werden konnten. Das Vorkommen des Subtyps HPV 16 ist jedoch bei den Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich deutlich stärker ausgeprägt. Bezogen auf das Zervixkarzinom konnte in vitro gezeigt werden, dass eine Infektion mit HPV 16 zur Zellzyklusdysregulation führt. Einen speziellen Einfluss scheinen die viralen Onkogene E6 und E7 bei Veränderungen der Mukosazellen auf molekularem Level zu haben. Sie führen zu einer Degradation von P53 sowie dem Retinoblastom-tumor-Suppressor-Gen, was begünstigend auf die Tumorentstehung einwirkt. Antikörper gegen E6 und E7 können bei einer alleinigen HPV-Infektion im Gegensatz zu HPV-DNA-positiven HNO-Tumoren kaum nachgewiesen werden (17). Nicht nur HPV-16-Positivität, sondern auch ein positiver Antikörperstatus gegen E6 und E7 korrelieren mit einer verbesserten Prognose, insofern bietet sich eine einfache Blutuntersuchung als mögliche prognostische Hilfe an (18). Integration von HPV-DNA scheint zu einer Proliferationssteigerung zu führen und ist möglicherweise ein wichtiger Schritt in der Onkogenese. Es zeigte sich, dass Tonsillenkarzinome die höchste Prävalenz von integrierter HPV-DNA aufweisen (19).

«Special features» von HPV-assoziierten HNO-Tumoren

Das besondere epidemiologische, biologische und klinische Verhalten von HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen widerspiegelt sich in unterschiedlichen tumorspezifischen Variablen (Tabelle 1). Das signifikant verbesserte Überleben der HPV-positiven Oropharynxkarzinome zeigte sich nicht nur in retrospektiven Erhebungen. Eine multizentrische, prospektiv randomisierte Studie konnte die retrospektiven Daten bestätigen. HPV-positive Tumoren hatten dabei nach einer Induktions-Chemotherapie und anschliessen-

Tabelle 1:

Unterschiede bei HPV-positiven und HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen im HNO-Bereich (21)

| | HPV-positiv | HPV-negativ |
|----------------|-----------------------|----------------|
| Lokalisation | Tonsille, Zungengrund | überall |
| Histologie | nicht verhornt | verhornt |
| Geschlecht | 3:1 Männer | 3:1 Männer |
| Stadium | Tx, T1-2 | variabel |
| Risikofaktoren | sexuelles Verhalten | Alkohol, Tabak |
| Inzidenz | zunehmend | abnehmend |
| Überleben | besser | unverändert |

der Radiochemotherapie bessere Ansprechraten. Im weiteren Verlauf, nach einem Follow-up von knapp 40 Monaten, konnte sogar ein besseres Gesamtüberleben beobachtet werden (20).

Therapie der Oropharynxkarzinome

Etwa 30 bis 40% aller Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich manifestieren sich in sogenannten Frühstadien (Stadium I und II), bei HPV-positiven Tumoren liegt der Anteil höher. In der Regel werden diese Tumoren entweder primär operiert oder in kurativer Absicht radio-(chemo-)therapiert. Beide Modalitäten zeigen vergleichbare lokale Kontrollen und Gesamtüberleben. Das therapeutische Vorgehen erfolgt häufig nach zu erwartender Morbidität. Die Indikation zur postoperativen Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie ist bei R1-Resektion, Perineuralscheiden- oder Gefässinvasion zu diskutieren.

Bei lokoregionär fortgeschrittenen Stadien erfolgt sehr häufig eine primäre Resektion, der eine postoperative Radiotherapie folgt. Bei einer Risikokonstellation mit R1-Resektion oder kapselüberschreitendem Wachstum der Lymphknotenmetastasen wird eine postoperative Radiochemotherapie mit Cisplatin empfohlen (22, 23).

Bei zwar resektablen Tumoren, aber zu erwartender mutilierender Chirurgie oder aber nicht resektablen Tumoren wird eine primäre konkomittierende Radio- und Chemotherapie bevorzugt (24). Als Alternative zur platinhaltigen Chemotherapie kommt heute eine konkomittierende Gabe von *Cetuximab* zur Radiotherapie infrage. Im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie konnten eine

höhere Ansprechraten, ein verbessertes progressionsfreies Überleben sowie ein besseres Gesamtüberleben gezeigt werden (25). Allerdings wurde bisher kein direkter Vergleich einer konkomittierenden Therapie mit Cisplatin versus Cetuximab durchgeführt.

Aufgrund neuer Daten mit dem TPF-Schema (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil) kann bei geplanter Organerhaltung auch eine Induktionschemotherapie, der Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapie folgt, diskutiert werden (26, 27).

Die Entscheidung bezüglich Auswahl und Sequenzierung der Therapie sollte multidisziplinär am einzelnen Patienten entschieden werden.

Bezüglich der Radiotherapie im Gesamtkontext der Behandlung gilt die 3-D-konformierende Bestrahlung in intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) heute als Standard. Dies ist umso wichtiger, als nur dadurch Risikoorgane bestmöglich geschont werden können. Die IMRT ermöglicht neue Formen der Dosiseskulation. Unterschiedlich definierte Zielvolumen können mit unterschiedlichen Einzeldosen bestrahlt werden. Beim simultan integrierten Boost (SIB) wird eine erhöhte Einzeldosis auf den makroskopischen Tumor gerichtet, gleichzeitig können angrenzende Strukturen durch eine niedrigere Einzeldosis geschont und Risikoregionen ebenfalls mit einer tieferen Einzeldosis bestrahlt werden (Abbildung 4 und Abbildung 5).

Trotz des signifikant besseren Überlebens und Ansprechens auf die Therapie von HPV-positiven HNO-Tumoren hat dies bis anhin jedoch keinen Einfluss auf das therapeutische Regime.

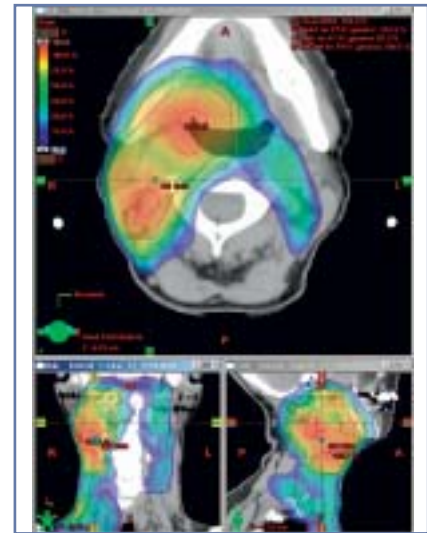


Abbildung 4: Dosisverteilung durch IMRT-Bestrahlung und zwei SIB

«Dose-painting»: rot = hohe Dosis, sichtbarer Tumor grün = niedrige Dosis, Risikoregion

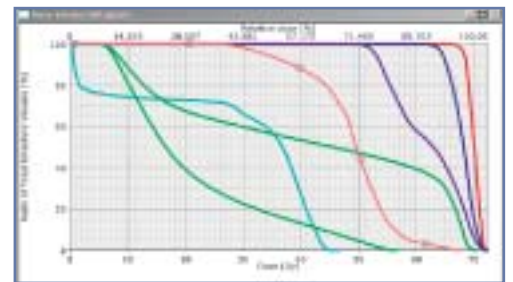


Abbildung 5: Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)

rot, blau, violett = Zielvolumen rosa = Larynx, grün = ipsilat. Parotis türkis = kontralat. Parotis

Eigene Daten aus dem LUKS Luzern

Ausgehend von den Erkenntnissen bezüglich HPV und Oropharynxkarzinomen haben wir 76 Gewebeproben von Tonsillenkarzinomen zwischen 2002 und 2009 retrospektiv untersucht. Die Inzidenz von HPV 16 betrug dabei 38,2%. HPV-16-Positivität war signifikant häufiger mit einer Koinfektion anderer HPV-Subtypen assoziiert ($p = 0,001$). Es zeigte sich eine signifikante Koinzidenz zwischen HPV 35 und HPV 59 (Tabelle 2). Alkohol- und Tabakkonsum waren signifikant geringer ausgeprägt bei HPV-16-positiven Tumoren ($p < 0,001$), und die Tumorgroße war signifikant weniger stark fortgeschritten ($p = 0,041$). HPV-Positivität ging mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben sowie einem verbesserten krankheitsfreien Überleben einher ($p = 0,001$ vs. $p = 0,002$). (Abbildung 6 und Abbildung 7).

Tabelle 2:

**Koinzidenz der verschiedenen HPV-Subtypen:
Daten aus dem Luzerner Kantonsspital (LUKS)**

| | Total n = 76 | HPV-negativ n = 47 | HPV-positiv n = 29 | p |
|-----------|------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|
| HPV 16 | - 47 (61,8%) + 29 (38,2%) | 47 (100%) 0 (0%) | 0 (0%) 29 (100%) | - |
| HPV 33-59 | - 67 (88,2%) + 9 (11,8%) | 46 (97,9%) 1 (2,1%) | 21 (72,4%) 8 (27,6%) | 0,001 ^A |
| HPV 33 | - 75 (98,7%) + 1 (1,3%) | 46 (97,9%) 1 (2,1%) | 29 (100%) 0 (0%) | 0,429 ^A |
| HPV 35 | - 73 (96,1%) + 3 (3,9%) | 47 (100%) 0 (0%) | 26 (89,7%) 3 (10,3%) | 0,024 ^A |
| HPV 45 | - 74 (97,4%) + 2 (2,6%) | 47 (100%) 0 (0%) | 27 (93,1%) 2 (6,9%) | 0,068 ^A |
| HPV 51 | - 74 (97,4%) + 2 (2,6%) | 47 (100%) 0 (0%) | 27 (93,1%) 2 (6,9%) | 0,068 ^A |
| HPV 59 | - 73 (96,1%) + 3 (3,9%) | 47 (100%) 0 (0%) | 26 (89,7%) 3 (10,3%) | 0,024 ^A |

^A Chi-Square-Test; n (Prozent)

können auf ein HPV-positives Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich hinweisen. Bis anhin ist die Ursache für das signifikant bessere Therapieansprechen nicht geklärt. Inwieweit eine Vakzination mit den zur Verfügung stehenden Impfstoffen einen Schutz gegen HPV-positive Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich bietet, muss noch untersucht werden.

Es finden sich ausreichend Indizien, welche darauf hindeuten, dass das humane Papillomavirus eine epidemische Infektion verursacht. Sollte sich dies bestätigen, müsste umso mehr für eine Impfung plädiert werden. Weitere Studien müssen zeigen, ob das therapeutische Vorgehen geändert werden muss. ▲

Dr. med. Timothy D. Collen¹
(Korrespondenzadresse)
Leitender Arzt Klinik für Radio-Onkologie
Luzerner Kantonsspital
6000 Luzern 16
E-Mail: timothy.collen@ksl.ch

Koautoren:
Dr. med. Ralph Winterhalder², Prof. Dr. med. Joachim Diebold³, Dr. med. Werner Müller⁴, Dr. med. Lorenza Müller-Beffa¹, Dr. med. Peter Thum¹
¹Klinik für Radio-Onkologie LUKS
²Klinik für Medizinische Onkologie LUKS
³Pathologisches Institut LUKS
⁴Hals-Nasen-Ohrenklinik LUKS Luzern

Quellen:

1. De Stavola, B (übers.): Statistical facts about cancers on which doctor Rigoni-Stern based his contribution to the Surgeons' subgroup of the IV congress of the Italian scientists on 23 september 1842 (translation). *Stat Med* 1987, 8: 881-84.
2. Newell GR, Kremenz ET et al.: Excess occurrence of cancer of the oral cavity, lung and bladder following cancer of the cervix. *Cancer* 1975, 36: 2155-58.
3. Syrjänen K, Syrjänen S et al.: Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983, 12(6): 418-24.
4. Shiboski CH, Schmid BL et al.: Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005, 103(9): 1843-49.
5. Gillison ML, Koch WM et al.: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9): 709-20.
6. Hammarstedt L, Lindquist D et al.: Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int Journal of Cancer* 2006; 119(11): 2620-23.

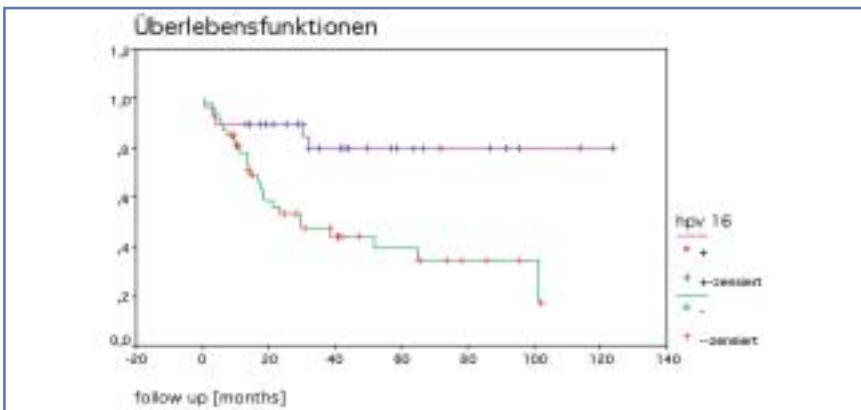


Abbildung 6: Gesamtüberleben HPV-16-positiv/HPV-16-negativ

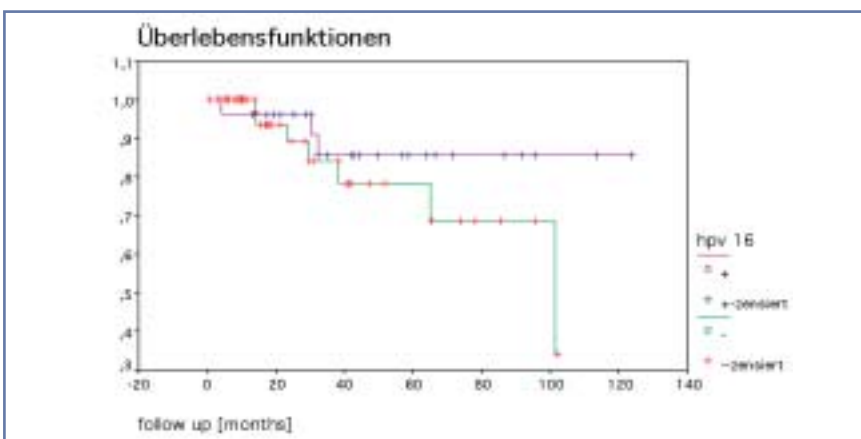


Abbildung 7: Krankheitsfreies Überleben HPV-16-positiv/HPV-16-negativ

Schlussfolgerung

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt besteht ausreichend Erkenntnis darüber, dass es sich bei den HPV-assoziierten oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen um eine

eigene tumorbiologische Entität handelt. Vorzugsweise sind die Tonsillen oder der Zungengrund betroffen. Das jüngere Alter, das Fehlen von Alkohol und Nikotin in der Anamnese sowie die Lokalisation

7. World Health Organization: Human papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans; 2007; 90.
8. Ramqvist T, Dalianis T: Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. *Em Infect Dis* 2010; 16(11): 1671–77.
9. Smith EM, Ritchie JM et al.: HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12: 45–56.
10. D'Souza G et al.: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1944–56.
11. Hemminki K, Dong C et al.: Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9(6): 433–37.
12. Sikora AG, Morris LG et al.: Bidirectional association of anogenital and oral/pharyngeal carcinomas in men. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(4): 402–05.
13. Kreimer AR, Bhatia RK et al.: Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systemic review of the literature. *Sex Trans Disease* 2010; 37(12): 1–6.
14. Lassen P, Eriksen JG et al.: Effects of HPV-Associated p16INK4A Expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27(12): 1992–98.
15. Manos MM, Ting Y et al.: Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomavirus. *Cancer Cells* 1989; 7: 209–14.
16. De Villiers A: Viruses in cancers of the head and neck. *Adv Otorhinolaryngol* 1991; 46: 116–23.
17. Smith EM, Ritchie JM et al.: Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 825–32.
18. Smith EM, Pawlita M et al.: Risk factors and survival by HPV 16 E6 and E7 antibody status in human papillomavirus positive head and neck cancer. *Int J Cancer* 2009; DOI: 10.1002/ijc.25015.
19. Syrjänen S: HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004; 57(5): 449–55.
20. Fakhry C 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): 261–69.
21. Marur S, D'Souza et al.: HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet* 2010; 11: 781–89.
22. Bernier J, D'Amico R et al.: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–52.
23. Pignon JP, Le Maître A et al.: MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer: an update on 93 randomised trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4 ff.
24. Forastiere AA, Goepfert H et al.: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–98.
25. Bonner JA, Harari PM et al.: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21–28.
26. Posner MR, Hershock DM et al.: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–15.
27. Vermorken JB, Remer E et al.: Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.

Merkpunkte

- ▲ **HPV 16** ist mit einer erhöhten Inzidenz von Tonsillen- und Zungengrundkarzinomen verknüpft.
- ▲ **Die Übertragung von HPV** in den Oropharynx ist unklar.
- ▲ **HPV-16-assoziierte Oropharynxkarzinome** weisen ein besseres therapeutisches Ansprechen und ein besseres Überleben der Patienten auf als HPV-16-negative Karzinome.
- ▲ **Die Rolle der HPV-Impfung** ist unklar, möglicherweise hat diese eine präventive Wirkung auf Oropharynxkarzinome.
- ▲ **Weitere Einflussfaktoren** wie EGFR-Status müssen noch untersucht werden.