Redaktion
C. Röcken, Kiel
T. Rüdiger, Karlsruhe

Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

M. Mollenhauer¹ · G. Assmann² · P. Zengel³ · O. Guntinas-Lichius⁴ · S. Ihrler^{2,5}

¹ Institut für Pathologie, Technische Universität München (TUM)

² Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität, München

³ Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München

⁴ Hals-, Nasen- Ohrenklinik, Universität Jena

⁵ Labor für Dermatohistologie und Oralpathologie, München

HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinome

Aktueller Stand und Verhältnis zum Karzinom unbekannter Herkunft

Zusammenfassung

Karzinome des Oropharynx mit Assoziation zu Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HPV) wurden als eine klinisch relevante und eigenständige Tumorentität mit günstiger Prognose identifiziert, und von klassischen noxenassoziierten Karzinomen unterschieden. Sie entwickeln sich über eine onkogene Transformation von Basalzellen des lymphoepithelial retikulierten Kryptenepithels der Gaumensillen und des Zungengrunds. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen HPV-Positivität und atypischer nichtkeratinisierender histologischer Differenzierung sowie zystischem Charakter von Lymphknotenmetastasen. Eine stark positive immunhistologische Reaktion von p16 in Lymphknotenmetastasen und/oder im Primärtumor erfasst zuverlässig eine transkriptionell aktive Hochrisiko-HPV-Infektion und wird unter bestimmten Voraussetzungen für die Routinediagnostik als ausreichender Nachweis erachtet. Eine häufige lymphogene Metastasierung und eine oft erhebliche Größe der (zystischen) Metastasen begünstigen, zusammen mit einer häufig nur geringen Größe und submukösen Lokalisation der Primärtumoren, eine initiale Manifestation als zervikales Karzinom unbekannter Herkunft (CUP). Bei entsprechender CUP-Konstellation ist bereits an der Lymphknotenmetastase eine HPV-Diagnostik (bei negativem Ergebnis ggf. anschließend eine Epstein-Barr-Virus(EBV)-Diagnostik) wegen der zuverlässigen Vorhersage der Lokalisation von okkulten Primärkarzinomen sinnvoll. Eine intensive klinisch-pathologische Zusammenarbeit trägt zu einer möglichst häufigen Detektion von kleinen okkulten Primärkarzinomen bei. Die Bedeutung dieser neuen Karzinomentität wird steigen, da weltweit eine starke Zunahme der Inzidenz beobachtet wird.

Schlüsselwörter

Tonsillenkarcinom · Oropharynxkarzinom · CUP · HPV · p16

Die vorliegende Arbeit wurde in Auszügen bei den Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Freiburg, 2009 (G.A.) und Leipzig, 2011 (M.M.) vorgetragen.

Lernziele

Nachdem Sie diese Lerneinheit absolviert haben

- erkennen Sie das mit humanem Papillomvirus (HPV) assoziierte oropharyngeale Karzinom als eigenständige Tumorentität.
- kennen Sie seine klinischen, pathogenetischen, histomorphologischen und prognostisch-therapeutischen Besonderheiten.
- wissen Sie um den Zusammenhang zwischen zervikalem Karzinom unbekannter Herkunft (CUP) und HPV-Positivität.
- kennen Sie Strategien zur weiteren Abklärung von Lymphknotenmetastasen bei zervikalem CUP.

Hintergrund

Karzinome des Oropharynx, speziell der Gaumentonsillen und des Zungengrunds, mit Assoziation zu Hochrisikotypen des humanen Papillomvirus (HPV) wurden in den letzten Jahren als eine klinisch relevante eigenständige Tumorentität identifiziert, die von klassischen noxenassoziierten Karzinomen abzugrenzen ist. Dies basiert auf Besonderheiten in Klinik, molekularer Pathogenese, Histomorphologie, Prognose und vermutlich in Zukunft auch Therapie (■ Tab. 1). Die vorliegende Übersicht ist auf relevante Aspekte der histomorphologischen Routinediagnostik vor dem Hintergrund des aktuellen wissenschaftlichen Stands mit den neuesten Entwicklungen der letzten Jahre fokussiert. Sie schließt dabei eine Studie der Autoren zum Zusammenhang von HPV-Assoziation und initialer Manifestation als Karzinom unbekannter Herkunft („cancer of unknown primary“, CUP; [1]) ein.

Ein Themenheft aus *Der Pathologe* zur HPV-Infektion des weiblichen Genitaltrakts (Heft 6/2011) hat umfänglich die molekularen Grundlagen des HPV, der vielfältigen HPV-Typen und der Mechanismen der onkogenen Transformation beim Zervixkarzinom dargestellt [2]. Da bei HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen bezüglich dieser molekularen Grundlagen offensichtlich eine große Übereinstimmung zur Situation beim Zervixkarzinom besteht, wird mit Verweis auf dieses Themenheft auf eine diesbezügliche Wiederholung bewusst verzichtet.

HPV-associated oropharyngeal carcinoma · Status quo and relationship with cancer of unknown primary

Abstract

Carcinomas of the oropharynx with association to high-risk types of human papillomavirus (HPV) have been identified as a new tumour entity with favourable prognosis, distinct from classical nicotine- and alcohol-associated carcinoma. They develop through oncogenic transformation of the basal cells of reticulated cryptal epithelium of the palatal tonsils and the base of the tongue. Positivity for HPV strongly correlates with an atypical, non-keratinizing histological differentiation and cystic transformation of lymph node metastases. Strong immunohistological positivity for p16 reliably detects transcriptionally active infection with high-risk HPV. Hence, p16 staining has been regarded as an effectual diagnostic tool in the appropriate setting.

Frequent nodal metastasation as well as considerable size of (cystic) metastases, and frequent small size as well as submucosal location of primary tumours all contribute to frequent initial manifestation of cervical cancer of unknown primary (CUP). In a situation of CUP diagnostic testing for HPV (in negative cases in addition to EBV) is recommended in lymph node metastases, due to the high predictive value for the localization of occult primary carcinomas. Intense clinicopathological cooperation is mandatory for improved detection of small, occult primary carcinomas. The relevance of this new carcinoma entity will increase, as the incidence continues to increase worldwide.

Keywords

Cancer of tonsil · Oropharyngeal neoplasms · CUP · HPV · p16

Tab. 1 Charakteristika von mit humanen Papillomviren (HPV) assoziierten Oropharynxkarzinomen im Vergleich zu konventionellen noxenassozierten HPV-negativen Karzinomen

Alter	Jünger
Risikofaktor	Oralverkehr
Lokalisation	Gaumentonsillen, Zungengrund
Histologie	Atypisches nichtverhornendes Spektrum
Marker	p16
Mutationen	Weniger
Zweitneoplasien	Seltener
Strahlensensitivität	Höher
Prognose	Günstiger
Inzidenz	Steigend
Lymphknotenmetastasen	Häufiger
Kleine Primärtumore	Häufiger
Initiale Manifestation als Karzinoms unbekannter Herkunft	Häufiger

HPV-assoziierte Karzinome zeigen meist eine atypische – weil nichtkeratinisierende – Histologie, gekennzeichnet durch eine uneinheitliche Terminologie [3, 4, 5]. Die historische Entwicklung dieser bis heute zum Teil verwirrenden Nomenklatur und aktuelle Lösungsansätze für eine sinnvolle Terminologie werden in der 2. folgenden Übersichtsarbeit in diesem Themenheft [6] ausführlich dargestellt.

Pathogenese und Primärtumor

Während sich konventionelle Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome über chronische **Noxeneinwirkung** vom kompakten Oberflächenepithel entwickeln, gilt als gesichert, dass sich HPV-assoziierte Karzinome bevorzugt vom lymphoepithelial retikulierten Kryptenepithel der Gaumentonsillen und des Zungengrunds ableiten [5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Das retikulär durchlässige Kryptenepithel repräsentiert eine physiologische Adaptation an die immunologischen Erfordernisse der lymphoepithelialen Organe. In Bezug auf die **onkogene Transformation** durch HPV-Hochrisikotypen stellt dieses spezialisierte Kryptenepithel offensichtlich eine funktionelle Analogie zum anatomisch ähnlichen,

aber nicht identischen Transitional-/Übergangsepithel der endozervikalen und anorektalen Transformationszone dar, den bislang klassischen Ausgangspunkten von HPV-assoziierten Karzinomen der Schleimhäute.

Die Voraussetzung zu einer produktiven intrazellulären Infektion von Basalzellen der genannten Epithelien durch HPV-Hochrisikotypen ist ein Kontakt des Virus zur Basalmembran, im Speziellen zu Heparansulfatproteoglykan, mit der Folge einer obligaten Konformationsänderung des Virus [2, 14]. Im Zervix- und Analbereich soll dieser essenzielle Kontakt des Virus zu Heparansulfatproteoglykan durch traumatisch bedingte passagere Erosionen des Oberflächenepithels ermöglicht werden [13, 14]. Ob dieser Kontakt von HPV zu Basalmembranstrukturen im Kryptenepithel analog Epithelerosionen erfordert oder inwieweit bereits die physiologische Durchlässigkeit des retikulierten Kryptenepithels diesen Kontakt ermöglicht, ist nicht bekannt [13].

Bei der Betrachtung dieser unterschiedlichen Epitheltypen muss man bedenken, dass etwa 15% aller Oropharynxkarzinome nicht von den Gaumentonsillen oder vom Zungengrund, sondern von benachbarten Regionen und damit i. d. R. vom kompakten Oberflächenepithel abstammen. Diese kleine Gruppe zeigt erwartungsgemäß nur eine geringe HPV-Assoziation (12–21%; [15, 16]) und gehört damit hinsichtlich der Ätiologie mehrheitlich in die Gruppe der noxenassozierten Karzinome. Insofern ist der Begriff HPV-assoziiertes oropharyngeales Karzinom terminologisch eigentlich nicht ganz präzise, man müsste stattdessen von HPV-assoziierten Tonsillen- bzw. Zungengrundkarzinomen sprechen. Hinsichtlich der Übereinstimmung mit der internationalen Literatur wird hier trotz dieser Unschärfe im Folgenden der Begriff „HPV-assoziiertes oropharyngeales Karzinom“ verwendet.

Die molekularen Mechanismen der onkogenen Transformation sind in den Krypten der Tonsillen und des Zungengrunds offensichtlich sehr ähnlich, möglicherweise sogar identisch zu den Mechanismen im Zervix- und Analbereich. In aller Kürze führt eine transkriptionell aktive Infektion mit HPV-Hochrisikotypen zu einer funktionellen Inaktivierung des Retinoblastomproteins durch das HPV-E7-Protein und in der Folge zu einer konstitutiven Überexpression von **p16**, da das Retinoblastomprotein normalerweise die Transkription von p16 unterdrückt. Diese konstitutive Aktivierung von p16 ist von großer diagnostischer Bedeutung [2, 4, 9, 10, 13, 17]. Im Vergleich zum Zervixkarzinom ist im Oropharynxkarzinom **HPV Typ 16** mit etwa 85–90% häufiger und Typ 18 mit weniger als 5% seltener vertreten, weitere seltene HPV-Hochrisikotypen umfassen zusammen etwa 5–10% [1, 5, 9, 10, 18, 19]. Die Gründe für diese quantitativen Unterschiede zwischen Zervix- und Oralbereich sind nicht bekannt, könnten aber in den Unterschieden der betroffenen Epitheltypen begründet sein.

HPV-assoziierte Karzinome zeigen meist eine atypische nichtkeratinisierende Histologie

HPV-assoziierte Karzinome entstammen dem lymphoepithelial retikulierten Kryptenepithel von Gaumentonsillen und Zungengrund

Man müsste eigentlich von HPV-assoziierten Tonsillen- bzw. Zungengrundkarzinomen sprechen

Die geringe Größe und ihre oft tiefe submuköse Lokalisation erklärt die fehlende Detektion der Primärtumore

Es liegt häufig ein plump kompaktes endophytisches Wachstum ohne Einzelzellinfiltration vor

HPV-assoziierte Karzinome haben eine günstige Prognose

Ein Teil der HPV-assoziierten Primärkarzinome ist klein (28% [7] bzw. 30% [20] $\leq 2,0$ cm), wobei genaue Angaben zur Tumorgöße bisher nicht vorliegen. In einer Kohorte der Autoren, fokussiert auf Fälle mit primärer Manifestation als CUP, hatten die abschließend detektierten Primärkarzinome in 65% eine Größe von 1,0 cm oder weniger und in 38% von 0,5 cm oder weniger, die kleinsten darunter waren nur 0,3 cm groß (■ Abb. 1, [1]). Diese geringe Größe, kombiniert mit i. d. R. tiefer submuköser Lokalisation im Bereich der Krypten, erklärt die fehlende klinische, radiologische, intraoperative und pathologisch-makroskopische Detektion dieser Primärtumore, was bei klinischer Primärmanifestation mit Lymphknotenmetastase die relativ häufige initiale Konstellation eines zervikalen CUP bedingt.

Diese Konstellation mit klinisch okkulten und auch histologisch oft schwierig detektierbaren Primärkarzinomen in Gaumentonsillen manifestiert sich in vergleichbarer Art und Häufigkeit auch im Zungengrund [1, 7]. Ein Unterschied besteht in der anatomisch bedingt größeren Tiefe des lymphoepithelialen Gewebes bei Gaumentonsillen, sodass deren Karzinome vermutlich länger klinisch okkult bleiben können als die des Zungengrunds (■ Abb. 1, 2).

Histologische Differenzierung und Nomenklatur

Viele Autoren haben einen sehr engen Zusammenhang zwischen HPV-Positivität und atypischer nichtkeratinisierender Differenzierung dokumentiert [1, 3, 5, 10]. Die nichtkeratinisierende Differenzierung umfasst ein weites **kontinuierliches Spektrum**, beginnend mit klassischer lymphoepithelialer Differenzierung (zahlreiche intraepitheliale Lymphozyten; 19% der Fälle in der Studie der Autoren), über die quantitativ häufigste transitionale bzw. basaloide Differenzierung (ähnlich den hochdifferenzierten Urothelkarzinomen; 74%), bis hin zur seltenen, partiell squamösen, i. d. R. nichtverhornenden Differenzierung (7%; ■ Abb. 3; [1]). Viele Fälle zeigen fließende Übergänge bzw. Kombinationen der genannten Differenzierungsformen, sodass eine eindeutige Zuordnung oft nicht möglich ist.

Hinsichtlich des Kriteriums der Infiltration liegt häufig ein plump kompaktes endophytisches Wachstum ohne Einzelzellinfiltration vor. Dies kann in frühen Fällen das Bild eines ausgedehnten In-situ-Karzinoms imitieren. In dieser Situation sollte man im Zweifel bereits ein (plump) invasives Karzinom diagnostizieren, da auch in diesen Fällen oft bereits eine lymphogene Metastasierung vorliegt (■ Abb. 2). Wenige Fälle zeigen ein exophytisch papilläres Wachstum ähnlich typischen Viruspapillomen.

Beim Aspekt der **zellulären Atypie** dominieren Fälle mit nur geringen bis mäßigen Zellatypien und monomorphem Zellbild, was bei kleinen Tumoren zusätzlich die Detektion und Festlegung auf Malignität erschweren kann (■ Abb. 3). Wegen fehlender Keratinisierung als klassisches Differenzierungsmerkmal squamöser Karzinome werden diese Tumoren trotz vielfach nur geringer Zellatypien traditionell mit einer schlechten histologischen Malignitätsgraduierung (Grad 3) belegt. Dies steht jedoch im eklatanten Widerspruch zur günstigen Prognose HPV-assoziiierter Karzinome und trägt zur bekannt schlechten prognostischen Aussagekraft der histologischen Malignitätsgraduierung bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen bei. Es wurde daher vorgeschlagen, in Zukunft die oben genannten histologischen Differenzierungstypen einschließlich der wenig aussagekräftigen Malignitätsgraduierung durch den entscheidenden prognostischen Faktor der HPV-Assoziation eines Karzinoms zu ersetzen [3, 5]. Dies beinhaltet den Vorschlag zur **Terminologie**, die bereits genannten Varianten der histologischen Differenzierung (■ Abb. 3) analog der World-Health-Organization (WHO)-Klassifikation für das Nasopharynxkarzinom generell im Begriff des „nichtkeratinisierenden oropharyngealen Plattenepithelkarzinoms“ zusammenzufassen [3, 4].

Die in der letzten WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2005 neu eingeführte Entität des lymphoepithelialen Karzinoms des Oropharynx [21] stellt aus dieser Sicht ein überholtes, weil zu isoliert auf den Teilaspekt der Histomorphologie fokussiertes Konzept dar. Dieser Begriff sollte in der kommenden neuen WHO-Klassifikation durch einen Begriff wie HPV-assoziiertes oropharyngeales Karzinom (bzw. eigentlich noch exakter: HPV-assoziiertes Tonsillen- und Zungengrundkarzinom) ersetzt werden. Der Beitrag von Ihrler et al. im vorliegenden Themenheft ist auf historische und aktuelle Aspekte dieser bis heute uneinheitlichen und teilweise verwirrenden Nomenklatur der histologischen Differenzierungsvarianten dieser Karzinome fokussiert ([6], im selben Heft).

Abb. 1 ▶ **a** Gaumentonsille mit klinisch okkultem, 4 mm großem, HPV-assoziierten Karzinom ausgehend von der Kryptenbasis (Karzinom unbekannter Herkunft, CUP; Pfeile). Die Pfeilspitzen markieren das kompakte Oberflächenepithel. **b** Normale Gaumentonsille mit Projektion der 10 HPV-assoziierten Tonsillenkarzinome aus der CUP-Studie der Autoren [1] nach topographischer Lokalisation und relativer Größe. Der rote Kreis entspricht dem in **a** dargestellten Karzinom (**a, b**: Keratinreaktion). (Mod. nach [1])

Abb. 2 ▶ **a** Kleines, ausschließlich plump invasives, HPV-assoziiertes Zungengrundkarzinom; es imitiert ein ausgedehntes In-situ-Karzinom (HE-Färbung). **b** Reaktion gegen Podoplanin identifiziert peritumorale Lymphangiosis carcinomatosa (Sterne). Das Karzinom zeigt die Podoplaninreaktion betont an der Invasionsfront (Pfeile), das Oberflächenepithel in der Basalzellschicht (Pfeilspitzen)

Lymphknotenmetastasen und Karzinom unbekannter Herkunft

Lymphknotenmetastasen

Bereits lange vor Entdeckung der HPV-Assoziation war bekannt, dass sich Oropharynxkarzinome häufig initial in fortgeschrittenen Stadien mit Lymphknotenmetastasen und damit auch häufig mit klinischer CUP-Konstellation manifestieren [11, 22, 23]. Diese Metastasen sind häufig groß und zeigen makroskopisch erkennbare zystische Anteile (in 41% [8] bzw. 52% [1]). Aus unbekannten Gründen handelt es sich dabei häufig um eine solitäre große und partiell zystische Lymphknotenmetastase (■ **Abb. 4**, [8, 11, 23]).

Nachdem in westlichen Ländern in durchschnittlich 40–80% eine HPV-Assoziation bei Oropharynxkarzinomen dokumentiert ist [5, 9, 12, 13, 19, 20, 24] und zudem zystische Lymphknotenmetastasen sehr häufig eine HPV-Assoziation aufweisen (in 85% [8] bzw. 92% [1]), wurde bei Oropharynxkarzinomen schon länger ein enger Zusammenhang zwischen initialer CUP-Symptomatik und HPV-Positivität postuliert.

Lymphknotenmetastasen sind häufig groß und partiell zystisch

Abb. 3 ▲ Kontinuierliches nichtkeratinisierendes histologisches Differenzierungsspektrum von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen: **a** klassisch lymphoepithelial, **b** transitional bzw. basaloid und **c** squamös nichtkeratinisierend. (Aus [1])

Abb. 4 ▲ Zystisch transformierte Lymphknotenmetastasen von 6 HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen. **a** Magnetresonanztomographie in T2-gewichteter Sequenz. **b, c** Makroskopische Operationspräparate mit glatter, in **c** glänzender, Zystenoberfläche, in **c** mit benachbarter Submandibulardrüse (Stern). **d, e** Schnittpräparate in HE-Färbung. **f** Keratinreaktion: irreguläre multizystische und solide Anteile. (**a, b** aus [1])

Abb. 5 ▲ **a** Multizystische Lymphknotenmetastase (Größe: 6 cm). **b** In korrekter Größenrelation zu **(a)** das ipsilateral gelegene 6 mm kleine und tief submukös gelegene HPV-assoziierte (p16 positive) Tonsillenkarzinom (*Pfeile*); die Pfeilspitzen markieren die Tonsillenoberfläche. **c** Vergrößerung aus Zystenrandbereich der Lymphknotenmetastase in **a**. (**a, c** HE-Färbung. **b** Mod. nach [1])

Diese bislang nur vermutete Assoziation wurde in den letzten Jahren durch 2 Publikationen eindeutig belegt: In einer Serie HPV-positiver oropharyngealer Karzinome identifizierte die Arbeitsgruppe um Weiss et al. [12] in 34% eine initiale CUP-Konstellation. Diese Zahl liegt weit über der Rate durchschnittlich dokumentierter CUP-Syndrome von 3–9% bei allen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen [25]. In einem völlig gegensätzlichen Ansatz konnte die Arbeitsgruppe der Autoren zeigen, dass in einer Kohorte mit initialer CUP-Manifestation und abschließendem Nachweis eines primären Tonsillen- oder Zungengrundkarzinoms 81% der Fälle HPV-positiv waren [1]. Auch diese Zahl liegt deutlich über der für Deutschland berichteten durchschnittlichen HPV-Positivität von 30–60% bei allen Oropharynxkarzinomen, unabhängig von einer CUP-Konstellation [5, 9, 12, 13, 19, 24]. In der Summe belegen diese beiden Publikationen mit gegensätzlichem Untersuchungsansatz eine sehr enge Korrelation von initialer klinischer CUP-Konstellation und HPV-Positivität. Diese Assoziation beruht auf mehreren Besonderheiten: So sind HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome durch eine ungewöhnlich hohe Rate an Lymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt charakterisiert (73–93% der Fälle [3, 4, 5, 7, 20, 26]), während alle Kopf-Hals-Karzinome zusammengefasst nur in etwa 40–50% Lymphknotenmetastasen aufweisen. Zu dieser hohen Rate einer primären lymphogenen Metastasierung passt eine von der Arbeitsgruppe der Autoren mit 36% häufig beobachtete peritumorale Lymphangiosis carcinomatosa (unveröffentlichte Beobachtung; ■ **Abb. 2**).

Zur hohen initialen CUP-Frequenz trägt weiter bei, dass häufig große Lymphknotenmetastasen – in der Kohorte der Autoren im Durchschnitt 2,9 cm (1,4–6,3 cm) – kleinen Primärtumoren von durchschnittlich 0,9 cm (0,3 cm–2,4 cm) gegenüberstehen (■ **Abb. 1, 4, 5**, [1, 11]). Warum HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome so häufig und so früh lymphogen metastasieren und warum deren Lymphknotenmetastasen – im Gegensatz zu ihren Primärtumoren – häufig so schnell und stark wachsen ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

Bei diesen zystischen, ganz überwiegend HPV-assoziierten Lymphknotenmetastasen (87%; [8]) handelt es sich um eine **echte Zystenbildung**, erkennbar an glatter Zystenoberfläche und meist kla-

Es besteht eine enge Korrelation zwischen initialer klinischer CUP-Konstellation und HPV-Positivität

rer Zystenflüssigkeit (■ Abb. 4, 5). Die Zystenbildung in der Metastase soll eine morphogenetische Analogie zur embryonal determinierten Kryptenbildung im lymphoepithelialen Ausgangsgewebe darstellen [8, 11]. Diese echte Zystenbildung muss von einer gelegentlich zu beobachtenden pseudozystischen Regression bei verhornenden und zentral nekrotischen HPV-negativen Lymphknotenmetastasen unterschieden werden.

In der Vergangenheit wurden entsprechende zystische Lymphknotenmetastasen ohne Primärtumornachweis immer wieder als sog. malignisierte laterale Halszyste (bzw. sog. branchiogenes Karzinom) diagnostiziert. Fast alle Autoren gehen in Publikationen der letzten Jahre davon aus, dass diese Entität entweder nicht existiert oder dass diese Konstellation allenfalls extrem selten auftritt, da es sich i. d. R. um zystische Lymphknotenmetastasen von noch okkulten Primärkarzinomen (meist des Oropharynx) handelt [11, 23].

Abb. 6 ▲ Komplexe und variable Konstellation beim HPV-assoziierten oropharyngealen Karzinom: typische, jedoch weder beweisende noch obligate klinische und histomorphologische Charakteristika. (Mod. nach [1])

CUP und klinisch-pathologische Kooperation

Wie bereits ausführlich dargelegt ist die neue Entität des HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms durch eine sehr variable und komplexe Konstellation aus typischen, allerdings weder beweisenden noch obligat erforderlichen Besonderheiten sowohl in klinischer als auch histomorphologischer Hinsicht charakterisiert (■ Abb. 6).

So zeigen diese Karzinome zwar in mindestens 90% der Fälle eine atypische nichtkeratinisierende histologische Differenzierung [1, 3, 4], jedoch nur in etwa einem Drittel der Fälle eine initiale klinische Präsentation als zervikales CUP (34%, [12]). In etwa der Hälfte der Fälle findet sich eine Zystenbildung in Lymphknotenmetastasen (41% [8] bzw. 52% [1]), in knapp einem Drittel der Fälle kleine Primärkarzinome (28% [7] bzw. 30% [20] ≤2,0 cm) und in mehr als der Hälfte der Fälle ein Fehlen der klassischen Noxen [1]. Damit ergibt sich sowohl von klinischer als auch von pathomorphologischer Seite ein äußerst variables Spektrum an zwar typischen, aber eben nur fakultativen und nicht obligaten Kriterien, die auf die HPV-Assoziation eines Karzinoms hinweisen können (■ Abb. 6).

Im Fall einer Lymphknotenmetastase mit CUP-Konstellation und eindeutiger ausgedehnter Verhornung ist eine weitere HPV-Diagnostik primär nicht notwendig, da diese histologische Differenzierung eine HPV-Assoziation faktisch ausschließt. Im Fall einer Lymphknotenmetastase mit CUP-Konstellation und nicht bzw. nicht eindeutig keratinisierender histologischer Differenzierung ist eine HPV-Diagnostik bereits an der Lymphknotenmetastase absolut angezeigt, da in 40–60% der Fälle mit HPV-Positivität zu rechnen ist. Bei HPV-Nachweis ist in der genannten Konstellation der okkulte Primärtumor mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (vermutlich über 90%) im Oropharynxbereich lokalisiert [1, 12, 27]. Wie ausgeführt weist auch der zystische Charakter einer Lymphknotenmetastase sehr stark auf einen Primärtumor im Oropharynxbereich hin, wobei eine starke Korrelation zwischen zystischem Charakter und nichtkeratinisierender histologischer Differenzierung besteht [1, 11, 23].

Wie dargestellt sind ein Teil der Primärkarzinome wegen ihrer Kleinheit und tiefen submukösen Lage klinisch, radiologisch (mit Ausnahme der teuren und nicht generell verfügbaren **Positronen-emissionstomographie** [12, 25]) und intraoperativ nicht lokalisierbar. Dies unterstreicht im Fall einer CUP-Konstellation die wichtige diagnostische Bedeutung des Nachweises einer HPV-Positivität bereits an der Lymphknotenmetastase. Bei positivem HPV-Nachweis an der Lymphknotenmetastase sollte der Pathologe die klinischen Kollegen zu einer diagnostischen Tonsillektomie und sorgfältigen biopsischen Abklärung des Zungenrands (mit sog. „mapping“) auffordern [1, 11, 12, 25]. Wegen der in ■ Abb. 1 demonstrierten tiefen Lokalisation sind Probebiopsien aus der Gaumentonsille dabei nicht ausreichend [1, 25]. Ein sehr vereinfachter **diagnostischer Algorithmus** der Abklärung einer Halslymphknotenmetastase bei CUP wird in ■ Abb. 7 dargestellt (bezüglich Epstein-Barr-Virus, EBV, und Nasopharynxkarzinom siehe [6] im selben Heft).

Die pathomorphologische Aufarbeitung einschließlich kompletter Gewebeeinbettung der resezierten Gaumentonsillen muss äußerst sorgfältig erfolgen, da kleine lymphoepithelial oder basaloid

HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome sind durch eine sehr variable und komplexe Konstellation charakterisiert

Die HPV-Diagnostik ist bereits an der Lymphknotenmetastase angezeigt

Abb. 7 ▶ Vereinfachter Algorithmus der Diagnostik von zervikalen Lymphknotenmetastasen mit plattenepithelialer Differenzierung bei unbekanntem Primärtumor

Abb. 8 ▲ Diagnostische Tonsillektomie bei HPV-positiver zervikaler Lymphknotenmetastase (initiales Karzinom unbekannter Herkunft). **a** Ipsilaterale Gaumentonsille, Sterne markieren kompaktes Oberflächenepithel. **b** Vergrößerung aus markiertem Areal in **(a)** zeigt rechts physiologisches lymphoepitheliales Kryptenepithel (Pfeilspitzen) und links tumorverdächtiges lymphoepitheliales Gewebe (Pfeile). **c** Keratinreaktion identifiziert ein klinisch okkultes 0,8 cm kleines submukös gelegenes lymphoepithelial differenziertes Tonsillenkarzinom (Pfeile), daneben kompaktes Oberflächenepithel (Stern) und retikulierte lymphoepitheliales Kryptenepithel (Pfeilspitzen). **d** Die selektive kräftig positive Reaktion auf p16 identifiziert das kleine okkulte Karzinom mit HPV-Assoziation (Pfeile)

differenzierte Karzinome oft nur schwer zu detektieren bzw. bei geringen Zelltypen nur schwer von Kryptenanschnitten zu unterscheiden sind (■ **Abb. 8**, [1, 11]). Es empfiehlt sich ggf. eine immunhistologische Absicherung von verdächtigen Arealen. Hier kommen Reaktionen gegen p16, pan-Keratin und Proliferationsmarker wie Ki67 in Betracht (■ **Abb. 8**). Bei negativer Reaktion auf p16 ist zu bedenken, dass sich selten auch HPV-negative Karzinome mit eigentlich HPV-typischen Charakteristika, wie zystische Lymphknotenmetastase, CUP, kleiner Primärtumor, nichtkeratinisierende Differenzierung, manifestieren können (■ **Abb. 6**).

Gegebenenfalls sollten ausgedehnte Schnittstufenuntersuchungen folgen. Wenn abschließend ein histomorphologischer Tumornachweis im vorliegenden Material nicht gelingt, kommt ein tief im

Die pathomorphologische Aufarbeitung muss äußerst sorgfältig erfolgen

Auch HPV-negative Karzinome können sich mit HPV-typischen Charakteristika manifestieren

Zungengrund lokalisiertes, in bisherigen Biopsien nicht erfasstes Karzinom oder die seltene Situation eines außerhalb des Oropharynx lokalisierten HPV-assoziierten Karzinoms als Ursache in Betracht.

Die komplexe klinisch-pathologische Konstellation, wie in **Abb. 6** dargestellt, erfordert eine intensive **klinisch-pathologische Kommunikation**, um okkulte Primärkarzinome sicher aufzufinden. Wenn okkulte Primärkarzinome abschließend nicht detektiert werden können (permanentes CUP) ergeben sich gravierende Konsequenzen: Für die Patienten ist eine prolongierte oder dauerhafte CUP-Situation mit erheblichen negativen psychischen Folgen verbunden. Zudem besteht die Gefahr, dass der fehlende Nachweis des Primärtumors zu einer aggressiveren, weil größervolumigen Strahlentherapie mit stärkeren therapieassoziierten Nebenwirkungen führt [11]. In der eigenen subjektiven klinischen Erfahrung sehen die Autoren seit der konsequenten Durchführung der bereits genannten Prinzipien einen Rückgang von abschließend okkult gebliebenen Karzinomen, können dies aus methodischen Gründen jedoch nicht objektivieren.

HPV-Nachweis: Molekularpathologie vs. Immunhistologie

Während bei invasiven Karzinomen im Zervixbereich die Frage nach der optimalen HPV-Nachweismethode aufgrund der fast 100%igen HPV-Assoziation keine Rolle spielt, ist diese Frage im Oropharynxbereich inzwischen von großer Bedeutung. Hier galten verschiedene Techniken der **Polymerekettenreaktion (PCR)** bisher als Goldstandard für den Nachweis von HPV-Hochrisikotypen. Doch es gibt Einschränkungen. So soll mittels PCR in 10–15% eine vorliegende Assoziation mit HPV-Hochrisikotypen nicht detektiert werden. Hauptgrund ist die fehlende Erfassung seltener HPV-Subtypen mit den kommerziell verfügbaren Primern [3, 4, 28]. Weiterhin belegt ein positiver PCR-Befund noch nicht sicher eine transkriptionell aktive HPV-Infektion, so z. B. bei Kontamination. Wegen dieser Einschränkung wurde vorgeschlagen, den PCR-Nachweis mit dem immunhistologischen Nachweis von p16 zu kombinieren oder alternativ mittels Reverse-Transkriptase-PCR virale mRNA des E6- und/oder E7-Gens als Nachweis einer transkriptionell aktiven Infektion nachzuweisen. Jedoch ist dieser Nachweis aufwändig und noch wenig verbreitet [3, 4, 22, 28].

Die Detektion von HPV-Hochrisikotypen durch die **In-situ-Hybridisierung (ISH)** ist ähnlich gut etabliert wie die PCR, sie bietet im Vergleich zur PCR sogar den Vorteil des direkten visuellen HPV-Nachweises im Karzinomgewebe [4, 9]. Dennoch wird die ISH bei wissenschaftlichen Untersuchungen und in der Routinediagnostik wesentlich seltener eingesetzt. Auch bei der ISH wird davon ausgegangen, dass sie ähnlich der PCR in 10–15% eine vorliegende HPV-Hochrisikoassoziation nicht erfasst [3, 4, 27].

Der immunhistologische Nachweis von p16 galt bis vor kurzem nur als ein Surrogatmarker für einen dann anzuschließenden molekularen HPV-Nachweis. In den letzten Jahren haben mehrere Autoren [3, 4, 9, 16] den schnellen und gut verfügbaren immunhistologischen Nachweis von p16 unter bestimmten Bedingungen als diagnostisch ausreichend aussagekräftig und sogar der PCR und ISH überlegen erachtet. Der Grund dafür ist eine praktisch 100%ige Korrelation mit onkogener Aktivierung der viralen Proteine E6 und E7. Damit gelingt die zuverlässige Erfassung einer transkriptionell aktiven HPV-Hochrisikoinfektion auch bei seltenen HPV-Typen. Zugleich ist eine zuverlässige Negativität bei noxenasoziierten Karzinomen gewährleistet [3, 4, 9, 13].

Diese Autoren argumentieren, dass bei einem in den Gaumentonsillen oder im Zungengrund lokalisierten Karzinom mit nichtkeratinisierender Histologie eine starke Positivität für p16 den besten Biomarker für die Therapiestratifizierung darstellt und zusätzliche molekulare Nachweise dann keinen diagnostischen Nutzen bieten. Das bedeutet, dass bei Festhalten an der PCR (oder ISH) als Goldstandard wegen falsch-negativer Testung etwa 10–15% der Fälle nicht korrekt erfasst würden [3, 4, 9]. Diese Einschätzung wird durch Verlaufsstudien bestätigt, die zeigen, dass PCR-negative, aber p16-positive Fälle einen gleich günstigen Verlauf wie PCR-positive Fälle aufweisen [3, 4, 9, 12, 24]. Diese hohe diagnostische Aussagekraft von p16 gilt jedoch explizit nur für Karzinome der beiden lymphoepithelialen Organe Gaumentonsillen und Zungengrund [15].

Klinik und Epidemiologie

Die relative Häufigkeit von HPV-assoziierten Karzinomen an allen Oropharynxkarzinomen zeigt erhebliche, auch geographisch bedingte Unterschiede. Sie liegt in Studien aus den USA und Skandinavien zwischen 40 und 80%, in Deutschland mit 30–60% im Vergleich niedriger [5, 13, 19, 20, 24]. Da-

Der immunhistologische Nachweis von p16 gilt als diagnostisch ausreichend aussagekräftig und sogar der PCR und ISH überlegen

Eine starke Positivität für p16 stellt den besten Biomarker für die Therapiestratifizierung dar

bei ist ein hoher relativer Anteil HPV-positiver Karzinome durch die weltweite Abnahme noxenassoziierter Oropharynxkarzinome mit bedingt [13, 17, 20, 22]. Der relative Anteil von HPV-assoziierten Karzinomen ist in Gaumentonsillen und im Zungengrund ähnlich hoch, jedoch sind Tonsillenkarzinome insgesamt häufiger und stehen in den meisten Studien im Vordergrund [7, 16, 20, 24, 25].

Daten aus vielen Ländern zeigen in den letzten Jahrzehnten einen **starken Anstieg** der relativen und absoluten Inzidenz von HPV-positiven Oropharynxkarzinomen, im Gegensatz zu einer generellen weltweiten Abnahme noxenassoziierter Kopf-Hals-Karzinome. Aus dem Stockholmer Tumormregister wurde ein 7-facher Anstieg der absoluten Inzidenz von HPV-positiven Tonsillenkarzinomen zwischen den Jahren 1970 und 2006 belegt, entsprechend etwa einer Verdoppelung pro Jahrzehnt [20]. Berichte aus den USA über einen Anstieg der absoluten Inzidenz um 225% in der Zeit von 1988–2004 bestätigen dies [29]. Es wird bei einem fortbestehenden Anstieg für 2020 eine höhere Zahl von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen als von HPV-assoziierten Zervixkarzinomen prognostiziert. Deshalb sprechen manche Autoren von einer Epidemie [4, 17].

Analog zu noxenassozierten Karzinomen dominieren auch bei HPV-assoziierten Karzinomen Männer (zwischen 62 und 88% [1, 4, 7, 16, 20, 26]). Im Vergleich zu noxenassozierten Karzinomen manifestieren sich HPV-assoziierte Karzinome in jüngerem Lebensalter und häufiger bei Personen mit höherem sozioökonomischem Status [3, 4, 9, 17, 20, 26]. Sie korrelieren positiv mit

- höherer Zahl an Sexualpartnern,
- dem Ausmaß oraler Sexualpraktiken,
- homosexuellen Kontakten bei Männern,
- Vorhandensein von genitalen Kondylomen und
- dokumentierten genitalen HPV-Hochrisikoläsionen [4, 9, 13, 17, 18].

Damit sprechen viele Argumente dafür, dass der genitoorale sexuelle Übertragungsweg einen zumindest sehr wichtigen Risikofaktor für die orale Infektion mit HPV darstellt. Die durchschnittliche Latenzzeit von der Infektion der Kryptenepithelien bis zur Manifestation eines Karzinoms ist unbekannt, es werden 10–15 Jahre vermutet [13, 18, 20].

Die klassischen Noxen Alkohol und Nikotin liegen bei einem Teil der HPV-assoziierten Karzinome zusätzlich vor (32–64%; [1, 22]). Es scheint in diesen Fällen eine komplexe Interaktion zu bestehen, v. a. Nikotin gilt als potenzieller Kofaktor einer onkogenen HPV-Infektion im Oropharynx [18].

Prognose und Therapie

Bei HPV-assoziierten Tonsillen- und Zungengrundkarzinomen wurde unabhängig vom Tumorstadium eine deutlich bessere Prognose (5-Jahres-Überlebensrate von 77% in Metaanalyse) als bei noxenassozierten Karzinomen (entsprechend 42%) belegt [17, 26]. Dies ist umso bemerkenswerter, da HPV-assoziierte Karzinome wegen ihrer häufigen primären lymphogenen Metastasierung meist fortgeschrittene Tumorstadien aufweisen. Es konnte inzwischen zusätzlich gezeigt werden, dass das kleine Patientenkollektiv mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen in Kombination mit starkem Vorliegen der klassischen Noxen eine intermediäre Prognose zwischen der ungünstigen Prognose bei noxenassozierten und der günstigen Prognose bei HPV-assoziierten Karzinomen aufweist.

Eine günstige Prognose für HPV-assoziierte Karzinome ist sowohl in Studien mit kombinierter Operation und Bestrahlung als auch in Studien mit alleiniger Strahlentherapie, mit alleiniger Operation sowie mit zusätzlicher adjuvanter Chemotherapie gezeigt worden [3, 9, 13, 17]. Daher besteht bis heute kein Konsens über die optimale Therapie von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen [13]. Als Ursache für die bessere Prognose werden folgende Faktoren diskutiert: Die große Seltenheit von Zweit- bzw. Mehrfachkarzinomen wird auf das postulierte Fehlen einer Feldkanzerisierung zurückgeführt. Zudem zeigen HPV-assoziierte Karzinome deutlich weniger Mutationen und damit eine höhere genetische Stabilität [3, 7, 9, 16, 17, 22, 26]. So ist bei HPV-assoziierten Karzinomen nur sehr selten eine inaktivierende Mutation des p53-Gens nachzuweisen (dagegen in 60–80% bei noxenassozierten Karzinomen), sodass von einem häufig intakten Apoptosemechanismus ausgegangen wird [4, 7, 9, 12, 17, 30].

Die letztgenannten Faktoren wurden auch in ursächlichen Zusammenhang mit einem besseren Ansprechen auf Strahlentherapie gebracht [10, 12, 17, 30]. Alexander Schmincke hat schon im Jahr 1921 ein sehr gutes Ansprechen auf die damals neue Radiumtherapie als wichtigen Teilaspekt sei-

Der genitoorale sexuelle Übertragungsweg stellt einen wichtigen Risikofaktor für die orale Infektion mit HPV dar

Nikotin gilt als potenzieller Kofaktor einer onkogenen HPV-Infektion im Oropharynx

Es besteht bisher kein Konsens über die optimale Therapie von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen

nes Konzepts der „lymphoepithelialen Geschwülste“ hervorgehoben (Übersichtsarbeit in [6] im selben Heft). Nach Schminckes wegweisender Arbeit ist 90 Jahre später dennoch nicht geklärt, ob eine postoperative **Strahlentherapie** obligat erforderlich bzw. möglicherweise sogar allein ausreichend ist. In Deutschland erfolgt i. d. R. eine operative Resektion von Primärtumor und regionären Lymphknoten und – wegen der sehr häufigen Lymphknotenmetastasen und der üblicherweise diagnostizierten geringen Tumordifferenzierung – eine postoperative Strahlentherapie. Es laufen derzeit klinische Studien mit der Frage, ob eine reduzierte Strahlendosis mit dem Ziel einer geringeren Toxizität ausreichend ist [15].

Intraepitheliale **Vorstufen** von HPV-assoziierten Karzinomen der Gaumentonsillen und des Zungengrunds sind praktisch nicht bekannt [13]. Der Arbeitsgruppe der Autoren ist bei Erfahrung mit etwa 100 invasiven Karzinomen kein einziger Fall einer isolierten Vorläuferläsion im Sinne einer höhergradigen Dysplasie bzw. eines Carcinoma in situ bekannt. Dies beruht vermutlich auf der Symptomlosigkeit solcher Vorläuferläsionen und ihrer unzugänglichen tiefen Lokalisation in den Krypten. Ein vereinzelt diskutiertes Screening auf Frühformen dieser Karzinome mittels zytologischer oder biptischer Abklärung erscheint damit nicht erfolgversprechend. Es kann auch nur vermutet werden, dass analog zum Zervixkarzinom oropharyngeale HPV-Frühläsionen in relevanter Anzahl vom Immunsystem eliminiert werden.

Eine **Impfung** gegen die häufigsten HPV-Hochrisikotypen, wie sie aktuell in vielen Ländern bei Mädchen durchgeführt wird, würde mutmaßlich wegen der gleichen involvierten Virustypen langfristig auch die Rate an oropharyngealen Karzinomen verringern. Allerdings müssten dazu auch junge Männer in das Impfprogramm einbezogen werden, was aufgrund der relativen Seltenheit von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen aus ökonomischen Gründen unwahrscheinlich ist.

HPV und andere Kopf-Hals-Regionen

Alle Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich sollen zusammengefasst in 15–25% eine HPV-Assoziation aufweisen [13, 15]. Jedoch bedingt bislang nur im Oropharynx eine HPV-Hochrisikoassoziation die Qualität einer eigenständigen Tumorentität. Andere Kopf-/Hals-Lokalisationen weisen bezüglich einer HPV-Assoziation wesentlich niedrigere Häufigkeiten, zudem mit sehr heterogenen und widersprüchlichen Daten, auf; hier ist insofern die klinische Bedeutung einer HPV-Positivität nicht annähernd so gesichert. Dies beruht auf vielen Gründen: u. a. auf der Vielfalt von Low-risk, Intermediate-risk und High-risk-HPV-Typen mit teilweise unterschiedlichem Epitheliotropismus, auf erheblichen geographischen Unterschieden und auf massiven Unterschieden in der Sensitivität und Spezifität molekularer und immunhistologischer Nachweismethoden.

Besonders uneinheitlich und widersprüchlich sind die Daten zum HPV-Nachweis bei leukoplakischen bzw. tumorösen Veränderungen der **Mundschleimhaut**. Bei Plattenepithelkarzinomen außerhalb des Oropharynx liegen die berichteten Inzidenzen zwischen 0 und 90% [15, 31, 32]. Aus unbekannten Gründen ist zudem die Korrelation zwischen molekularem HPV-Status und immunhistologischem Nachweis von p16 bei Karzinomen außerhalb von Gaumentonsillen und Zungengrund so schlecht, dass eine diagnostische Anwendung der Reaktion auf p16 hier nicht empfohlen werden kann [15, 31]. Bei De-novo-Plattenepithelkarzinomen in den Nasennebenhöhlen (ohne Abstammung von invertierten Papillomen) wurden in 21% der Fälle HPV-Hochrisikotypen (v. a. Typ 16) nachgewiesen [33].

Ein kleiner Teil der EBV-negativen **Nasopharynxkarzinome** (überwiegend Typ I nach WHO) zeigt eine HPV-Hochrisikoassoziation: Es soll sich um etwa 5% aller Nasopharynxkarzinome handeln [34]. Die sich in Zukunft abzeichnende Einteilung der Oropharynxkarzinome nach ätiologischen Gesichtspunkten zeigt interessante Parallelen zum Nasopharynxkarzinom, bei dem nichtkeratinisierende (bzw. undifferenzierte/lymphoepitheliale) Karzinome eine starke Assoziation zum EBV aufweisen. Die auf diesen Beitrag folgende Übersichtsarbeit fokussiert im historischen Kontext auf die z. T. verwirrende Terminologie bei Tumoren aus den lymphoepithelialen Organen.

Andere Kopf-/Hals-Lokalisationen weisen bezüglich einer HPV-Assoziation wesentlich niedrigere Häufigkeiten auf

De-novo-Plattenepithelkarzinomen der Nasennebenhöhlen zeigten in 21% der Fälle HPV-Hochrisikotypen

Fazit für die Praxis

- Das HPV-assoziierte oropharyngeale Karzinom entspricht einer eigenständigen Tumorentität mit klinischen, histomorphologischen und prognostisch-therapeutischen Besonderheiten.
- Es besteht eine enge Korrelation zwischen initialer klinischer Präsentation als zervikales CUP und HPV-Positivität.
- Eine HPV-Diagnostik ist bereits an der Lymphknotenmetastase sinnvoll für die Detektion von oft kleinen und klinisch okkulten Primärkarzinomen.
- Die immunhistologische Reaktion auf p16 wird in diesem Kontext als ausreichende und sogar überlegene HPV-Nachweismethode propagiert.

Korrespondenzadresse

M. Mollenhauer

Institut für Pathologie, Technische Universität München (TUM)
Trogerstr. 18, 81675 München
mollenhauer@tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Mollenhauer, G. Assmann, P. Zengel, O. Guntinas-Lichius und S. Ihrler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Zengel P, Assmann G, Mollenhauer M et al (2012) Cancer of unknown primary originating from oropharyngeal carcinomas are strongly correlated to HPV positivity. *Virchows Arch* 461:283–290
2. Reuschenbach M, Vinokurova S, Von Knebel Doeberitz M (2011) HPV-associated carcinomas of the female genital tract. Molecular mechanisms of development. *Pathologie* 32:451–460
3. Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL et al (2009) HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head Neck Pathol* 3:186–194
4. Lewis JS Jr, Thorstad WL, Chernock RD et al (2010) p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol* 34:1088–1096
5. Wilczynski SP, Lin BT, Xie Y et al (1998) Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 152:145–156
6. Ihrler S, Guntinas-Lichius O, Mollenhauer M (2014) Das visionäre Konzept des „Lymphoepithelioms“ 1921 und A. Schmincke: Nachfolgende terminologische Verwirrung und aktuelle Lösungsansätze. *Pathologie* (im selben Heft)
7. Attner P, Du J, Nasman A et al (2010) The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer* 126:2879–2884
8. Goldenberg D, Begum S, Westra WH et al (2008) Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 30:898–903
9. Klusmann JP, Preuss SF, Speel EJ (2009) Human papillomavirus and cancer of the oropharynx. Molecular interaction and clinical implications. *HNO* 57:113–122
10. Klusmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U et al (2003) Human papillomavirus-positive tonsillar carcinomas: a different tumor entity? *Med Microbiol Immunol* 192:129–132
11. Thompson LD, Heffner DK (1998) The clinical importance of cystic squamous cell carcinomas in the neck: a study of 136 cases. *Cancer* 82:944–956
12. Weiss D, Koopmann M, Rudack C (2011) Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 33:856–862
13. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS et al (2012) Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 11:Doc09
14. Schiller JT, Day PM, Kines RC (2010) Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 118:S12–S17
15. Marklund L, Näsman A, Ramqvist T et al (2012) Prevalence of human papillomavirus and survival in oropharyngeal cancer other than tonsil or base of tongue cancer. *Cancer Med* 1:82–88
16. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L et al (2013) HPV Status and second primary tumours in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 42:36
17. Nguyen NP, Chi A, Nguyen LM et al (2010) Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: a new clinical entity. *QJM* 103:229–236
18. 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

19. Syrjänen S (2004) HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 57:449–455
20. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L et al (2009) Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 125:362–366
21. Tsang WYW, Chan JKC, Westra W (2005) Lymphoepithelial carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Hrsg) Pathology and genetics of head and neck tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, S 176
22. Klusmann JP, Mooren JJ, Lehnen M et al (2009) Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. *Clin Cancer Res* 15:1779–1786
23. Regauer S, Mannweiler S, Anderhuber W et al (1999) Cystic lymph node metastases of squamous cell carcinoma of Waldeyer's ring origin. *Br J Cancer* 79:1437–1442
24. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ et al (2007) Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer* 120:1731–1738
25. Guntinas-Lichius O, Peter Klusmann J, Dinh S et al (2006) Diagnostic work-up and outcome of cervical metastases from an unknown primary. *Acta Otolaryngol* 126:536–544
26. 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
27. Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA et al (2003) Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin Cancer Res* 9:6469–6475
28. Dreyer JH, Hauck F, Oliveira-Silva M et al (2013) Detection of HPV infection in head and neck squamous cell carcinoma: a practical proposal. *Virchows Arch* 462:381–389
29. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al (2011) Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 29:4294–4301
30. Pang E, Delic NC, Hong A et al (2011) Radiosensitization of oropharyngeal squamous cell carcinoma cells by human papillomavirus 16 oncoprotein E6 *I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:860–865
31. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG et al (2000) „High risk“ HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol* 13:644–653
32. Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A et al (2009) The prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. *J Oral Pathol Med* 38:181–187
33. Bishop JA, Guo TW, Smith DF et al (2013) Human papillomavirus-related carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 37:185–192
34. Lo EJ, Bell D, Woo JS et al (2010) Human papillomavirus and WHO type I nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 120:1990–1997

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich

? Von welchem Epithel gehen HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome bevorzugt aus?

- ☐ Plattenepithel der Wangenschleimhaut
- ☐ Plattenepithel des Zungenrückens
- ☐ Kryptenepithel der Gaumentonsillen und des Zungengrunds
- ☐ Oberflächenepithel des Nasopharynx
- ☐ e) Oberflächenepithel der Gaumentonsillen und des Zungengrunds

? Welche immunhistochemische Reaktion eignet sich diagnostisch zum Abklären einer HPV-Hochrisikoassoziation.

- ☐ p21
- ☐ p16
- ☐ p53
- ☐ CyclinD1
- ☐ CD20

? Welcher HPV-Subtyp findet sich bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen am häufigsten?

- ☐ Typ 16
- ☐ Typ 56
- ☐ Typ 8
- ☐ Typ 18
- ☐ Typ 31

? Welche Aussage bezüglich der histologischen Differenzierung HPV-assoziiierter Kopf-Hals-Karzinome trifft zu?

- ☐ Zwischen HPV-Assoziation und histologischer Differenzierung besteht kein Zusammenhang.
- ☐ Häufig sieht man eine Einzelzellverhornung.
- ☐ Häufig findet sich ein pleomorphes Zellbild mit hochgradigen zellulären Atypien.

- ☐ Typisch ist ein breites Spektrum nichtkeratinisierender Differenzierungen.
- ☐ Ein begleitendes Carcinoma in situ ist häufig.

? Welche Aussage zu zervikalen plattenepithelialen Lymphknotenmetastasen bei zervikaler CUP-Situation trifft zu?

- ☐ Bei eindeutig keratinisierender Differenzierung sollte in erster Linie an ein EBV-assoziiertes Karzinom des Nasopharynx gedacht werden.
- ☐ Bei zystischer Konfiguration der Lymphknotenmetastase ist eine HPV-Assoziation unwahrscheinlich.
- ☐ Bei nichtkeratinisierender Differenzierung sollte primär eine immunhistologische Reaktion auf p16 durchgeführt werden.
- ☐ Bei nichtkeratinisierender Differenzierung scheiden Lokalisationen jenseits von Kopf und Hals weitgehend aus.
- ☐ Nur ein kleiner Anteil derartiger Lymphknotenmetastasen bei CUP ist HPV-assoziiert.

? Wie verhält sich die Prognose von HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen im Vergleich zu klassischen noxenassoziierten Karzinomen?

- ☐ Die Prognose ist deutlich besser.
- ☐ Die Prognose ist in etwa gleich.
- ☐ Die Prognose ist deutlich schlechter.
- ☐ Die Prognose ist abhängig von der jeweiligen histologischen Differenzierung.
- ☐ Es liegen bislang keine verlässlichen Daten zur Prognose vor.

? Welches der folgenden Merkmale ist *kein* Grund für die häufige klinische CUP-Situation bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen?

- ☐ Ein kleiner Primärtumor.
- ☐ Eine tiefe submuköse Lage des Primärtumors.
- ☐ Eine frühe lymphogene Metastasierung.
- ☐ Eine lymphoepitheliale Differenzierung.
- ☐ Eine große zystische Lymphknotenmetastase.

? Welche der folgenden epidemiologischen Aussagen trifft zu?

- ☐ Die relative Häufigkeit von HPV-assoziierten Karzinomen an allen Oropharynxkarzinomen ist weltweit sehr ähnlich.
- ☐ Noxenassoziierte Oropharynxkarzinome nehmen weltweit zu.
- ☐ Die relative und absolute Inzidenz von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen steigt weltweit an.
- ☐ Es wird für die Zukunft eine in etwa konstante Inzidenz von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen erwartet.
- ☐ HPV-assoziierte Karzinome sind im Zungengrund deutlich häufiger als in den Gaumentonsillen.

? Welche Aussage zu Risikofaktoren bei HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen trifft zu?

- ☐ Alkohol- und Nikotinabusus sind die dominierenden Risikofaktoren.
- ☐ Promiskuität spielt keine Rolle.
- ☐ Frauen sind häufiger betroffen.
- ☐ Höheres Lebensalter geht mit einem höheren Karzinomrisiko einher.
- ☐ Häufiger Oralverkehr ist ein entscheidender Risikofaktor.

Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Welche Aussage zum HPV-Nachweis bei Oropharynxkarzinomen trifft zu?

- ☐ Der HPV-Nachweis mittels PCR ist der uneingeschränkte Goldstandard.
- ☐ Der immunhistologische p16-Nachweis erfasst sicher sowohl eine Hochrisiko- als auch eine Niedrigrisikoassoziation einer Oropharynxneoplasie.
- ☐ Die PCR als Nachweismethode soll zwischen 10 und 15% der HPV-assoziierten Fälle nicht korrekt erfassen.
- ☐ Die Detektion von HPV mittels In-situ-Hybridisierung erfasst zuverlässig alle bekannten HPV- Hochrisikosubtypen.
- ☐ Der immunhistologische p16-Nachweis muss zum Nachweis einer HPV-high-risk-Infektion *in jedem Fall* durch eine PCR ergänzt werden

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.

Exklusiv mit e.Med – neue Kursformate für Ihre Online-Fortbildung

Mit dem e.Med-Komplettpaket können Sie neben den bisherigen e.CMEs (Beitrags-PDF plus CME-Fragebogen) auch die neuen e.Learningformate e.Tutorial und e.Tutorial.plus nutzen.

➤ Das **e.Tutorial** ist speziell für die Online-Fortbildung konzipiert und didaktisch optimiert. Klar gegliederte Lernabschnitte, besondere Hervorhebung von Merksätzen, zoomfähige Abbildungen und Tabellen sowie verlinkte Literatur erleichtern das Lernen und den Erwerb von CME-Punkten.

➤ Das **e.Tutorial.plus** bietet multimedialen Zusatznutzen in Form von Audio- und Videobeiträgen, 3D-Animationen, Experteninterviews und weiterführende Informationen. CME-Fragen und Multiple-Choice-Fragen innerhalb der einzelnen Lernabschnitte ermöglichen die Lernerfolgskontrolle.

➤ **Wissenscheck:** Kurse, deren Zertifizierungszeitraum abgelaufen ist, können weiterhin für Ihre Fortbildung und Ihren persönlichen Wissenscheck genutzt werden.

Im e.Med-Komplettpaket ist der uneingeschränkte Zugang zur e.Akademie enthalten. Hier stehen Ihnen alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Teilnehmen und weitere Informationen unter: springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter springermedizin.de/eMed