

HPV-assoziierte Kopf-Hals-Karzinome

Einfluss auf Diagnostik und Therapie

Seit mehr als 20 Jahren wurde vermutet, dass neben Rauchen und Alkohol auch die Infektion mit einem humanen Papillomavirus (HPV) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Kopf-Hals-Karzinomen mit Prädilektion im Oropharynx darstellt (1).



Depuis plus de 20 ans, il a été suggéré qu'en plus de tabac et d'alcool, l'infection par le virus du papillome humain est un facteur de risque indépendant pour le développement de cancers de la tête et du cou avec prédilection dans l'oropharynx (1).

Erst in den vergangenen Jahren wurden dieser Zusammenhang und die Bedeutung des HPV-Hochrisikotyps für Tumorentstehung, Diagnostik und Therapie anhand von zahlreichen weltweiten Studien bestätigt (2–6). Epidemiologische Untersuchungen ergaben zudem eine Zunahme der Prävalenz von Plattenepithelkarzinomen im Oropharynx (OPSCC) bei gleichzeitiger Abnahme der noxen-assoziierten Tumoren im HNO-Bereich; aus diesem Grund wird eine HPV-assoziierte Oropharynxkarzinom-Epidemie vermutet (7–11).

HPV-positive Karzinome zeigen durch die viralen Onkoproteine hervorgerufene spezifische genetische Alterationen (Abb. 1) wie eine Überexpression des p16-Proteins (12) (Abb. 2 und 3), wodurch histopathologisch zwischen dem HPV- und dem mit Alkohol und Rauchen assoziierten Tumor unterschieden werden kann.



Dr. med.
Martina A. Broglie Däppen
St. Gallen



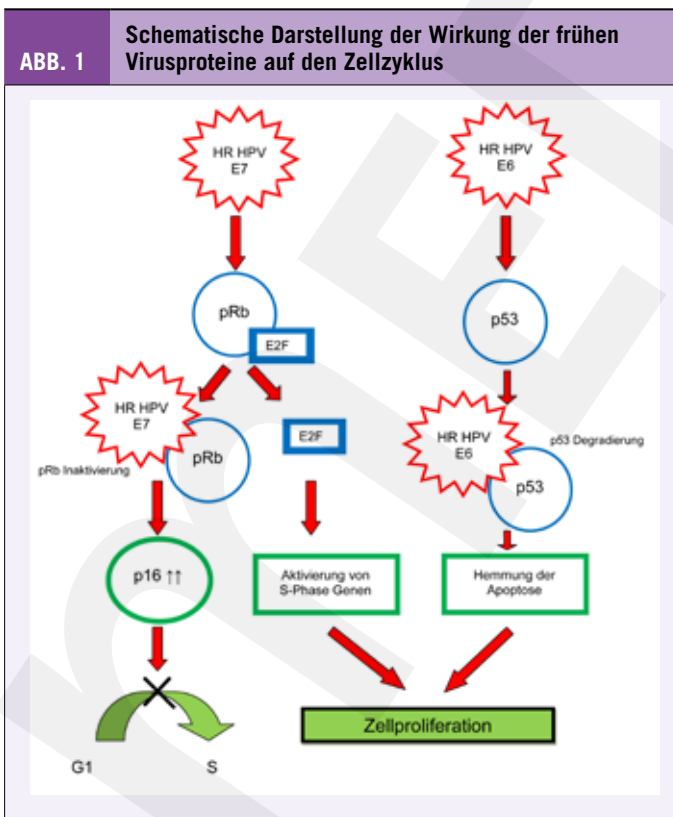
Prof. Dr. med. Sandro J. Stöckli
St. Gallen

Auch haben serologische Studien HPV als Risikofaktor für die Entwicklung eines Kopf-Hals-Karzinomes bestätigt (13–15). Mork et al. (3) wiesen nach, dass Individuen mit serologisch nachweisbaren HPV-16-Antikörpern ein 10-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tonsillenzarzinoms haben. Die erhöhte Prävalenz von Antikörpern gegen virale Onkoproteine bei Patienten mit OPSCC (6) bestätigte dies. Eine Studie von Kreimer et al. (15) zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines OPSCC bei HPV-16-Seropositivität in prädiagnostischen Seren bis zu 10 Jahre vor Diagnosestellung.

Nachdem die Beweise für die ursächliche Wirkung von HPV auf die Entstehung eines OPSCC erbracht sind, stellt sich die Frage nach dem natürlichen Verlauf einer oropharyngealen HPV-Infektion, den Risikofaktoren für die Entstehung und dem optimalen Management von HPV-assoziierten Karzinomen (16).

Oropharyngeale HPV-Infektion

Über den natürlichen Verlauf einer genitalen HPV-Infektion, insbesondere im Bereich der Cervix, ist viel bekannt. Es ist aber nicht klar, ob aus diesen Erkenntnissen auf den Ablauf einer oropharyngealen HPV-Infektion geschlossen werden darf. Gemäss Turner et al. (17) liessen sich im Speichel von 2,6% gesunden Individuen onkogene HPV-Viren nachweisen. Kreimer et al. (18) fanden bei 2% gesunder Männer (n=1626, Alter 18–73 Jahre, Median 32 Jahre) eine orale HPV-Infektion mit onkogenen Viren. Die mediane Clearingdauer, bis das Virus nicht mehr nachgewiesen werden konnte, lag bei 6 Monaten. In einer Kohorte von sexuell aktiven jungen Männern betrug die kumulative Inzidenz einer oropharyngealen HPV-Infektion 12,5% U (19). 72% dieser Infektionen waren innerhalb von 4 Monaten nicht mehr nachweisbar. In der gleichen Kohorte zeigte sich eine kumulative Inzidenz einer genitalen HPV-Infektion von 35%. Das gleiche Ergebnis ergab die Untersuchung von D'Souza et al. (6) und Kreimer et al. (18); deshalb wird eine verminderte Virusempfänglichkeit der oropharyngealen im Vergleich zu den genitalen Epithelzellen vermutet. Gemäss Kreimer



et al. (18) waren eine fehlende feste Partnerschaft und Rauchen Risikofaktoren für eine HPV-Infektion. Edelstein et al. (19) wiesen nach, dass häufiger Oralsex, Analsex und eine aktuell vorliegende genitale oder hyponychiale HPV-Infektion mit einer erhöhten Inzidenz einer oropharyngealen HPV-Infektion einhergehen. D'Souza et al. (6) zeigten ein erhöhtes Risiko einer Viruspersistenz bei Rauchern und Individuen >45 Jahre auf. Es konnte zudem bei Patienten mit OPSCC nachgewiesen werden, dass früher erster Geschlechtsverkehr, eine hohe Anzahl an Geschlechtspartnern und insbesondere orogenitale Kontakte das Risiko für die Entwicklung eines HPV-positiven Tumors erhöhten (2, 6, 20, 21).

Es wird vermutet, dass ein Teil der Kopf-Hals-Karzinome als sexuell übertragbare Krankheit anzusehen ist (22,23) und der Anstieg der Prävalenz mit sich ändernden sexuellen Gewohnheiten zu tun hat. Angesichts der Seltenheit des Tumors, der tiefen Prävalenz einer oropharyngealen HPV-Infektion in der gesunden Bevölkerung und der hohen Clearingrate darf eine oropharyngeale HPV-Infektion aber nicht mit einem späteren HPV-assoziierten OPSCC gleichgesetzt werden. Welche Faktoren schliesslich beim Individuum dafür verantwortlich sind, dass eine Viruspersistenz zu einer Tumorentstehung führt, wissen wir noch nicht.

Management von OPSCC

Lokal fortgeschrittene OPSCC (cT3-T4 oder cN2-N3) werden entweder chirurgisch mit adjuvanter Radiotherapie (RT) mit oder ohne konkomittierende Chemotherapie oder mit einer primären Radiochemotherapie (RCT) behandelt (24). Therapieentscheide basieren auf der Chance auf Heilung und der erwarteten Morbidität. Patienten mit Tumorfrühstadien können auch mit alleiniger Chirurgie erfolgreich behandelt werden. Eine vollständige primäre Tumoresektion mit Ausräumen der Lymphknotenmetastasen kann im Vergleich zu einer primären RCT eine Reduktion der Strahlendosis oder den Verzicht auf die konkomittierende Chemotherapie erlauben, was die Toxizität reduziert und mit einem verminderten Risiko für Spätschäden wie die Beeinträchtigung der Schluckfunktion (25) einhergeht. Durch die Einführung der transoralen Tumoresektion mit dem Da-Vinci-Roboter hat die Chirurgie in den vergangenen Jahren weltweit zunehmend an Attraktivität gewonnen (26-28).

In einer kürzlich erschienenen Studie haben wir die Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden mit einem OPSCC im Vergleich zu einer historischen Kohorte (29) in Relation zur Bestrahlungstechnik untersucht und den Einfluss der durchgeführten Therapie (alleinige Chirurgie versus Chirurgie mit adjuvanter RT versus primäre RT/RCT) und des HPV-Status auf die Lebensqualität analysiert (30). Dabei zeigte sich, dass auch bei der Verwendung von modernen Strahlentechniken (Intensitätsmodulierte RT) chirurgisch behandelte Patienten über signifikant weniger Xerostomie und Zahnschäden klagten als die nicht-chirurgisch behandelten Patienten. Patienten mit HPV-positiven Tumoren gaben trotz höheren Tumorstadien eine signifikant bessere Lebensqualität an.

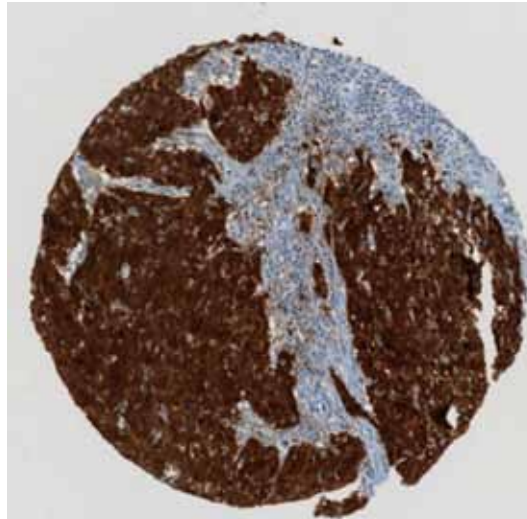


Abb. 2: Immunhistochemischer Nachweis der p16-Expression am Tumorgewebe

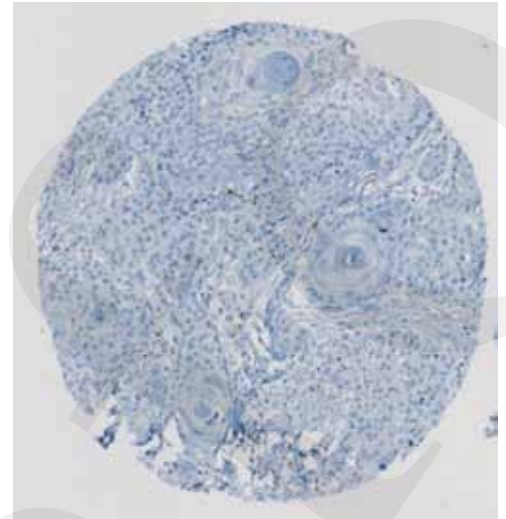
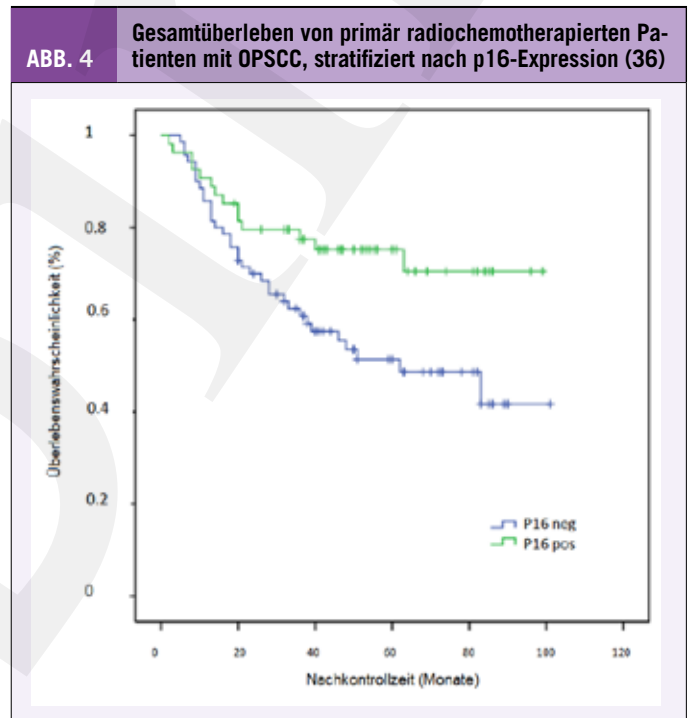


Abb. 3: Immunhistochemische p16-Negativität im Tumorgewebe



gisch behandelte Patienten über signifikant weniger Xerostomie und Zahnschäden klagten als die nicht-chirurgisch behandelten Patienten. Patienten mit HPV-positiven Tumoren gaben trotz höheren Tumorstadien eine signifikant bessere Lebensqualität an.

Prognostische Bedeutung des HPV-Status

Retrospektive Studien (31-35) inklusive unserer eigenen Arbeit (36), eine prospektive Untersuchung (37), eine Metaanalyse (38) sowie populationsbasierte Studien (11,39) haben ein signifikant besseres gesamthaftes und krankheitsspezifisches Überleben bei Patienten mit HPV-positiven im Vergleich zu HPV-negativen Tumoren gezeigt (Abb. 4).

Initial wurde als Grund für die bessere Prognose eine höhere Strahlensensitivität der HPV-assoziierten Karzinome vermutet.

Dies liess sich durch mehrere Studien bei chirurgisch behandelten Patienten (40–42) widerlegen. So scheint die Tumorbiologie zu einer insgesamt besseren Prognose, unabhängig von der durchgeführten Therapie, zu führen. Zudem könnte das bessere Überleben bei HPV-positiven Tumoren mit dem Fehlen von Feldkanzerisierung (43) und einem geringeren Risiko für Zweitkarzinome (44) zusammenhängen.

Weitere Faktoren, die das Überleben beeinflussen, sind gemäss der Literatur (45–47) und unseren eigenen Resultaten (36) Rauchen und Alkohol sowie das Tumorstadium. Ang et al. (31) propagierten einen Risikoalgorithmus, basierend auf dem HPV-Status des Tumors, der Anzahl gerauchter Zigaretten, dem N- und dem T-Stadium. Unter den Patienten mit HPV-positivem Tumor zeigten Raucher ein deutlich höheres Sterberisiko als Nichtraucher.

Das NCCN (American National Comprehensive Cancer Network) hat in den aktuellen Therapierichtlinien (48) empfohlen, den HPV-Status des Tumors durch eine immunhistochemische p16-Überexpression oder den HPV-DNA-Nachweis zu bestimmen. Details zur prognostischen Bedeutung oder zur therapeutischen Konsequenz dieses Nachweises werden aber nicht geliefert.

Entsprechend ist die Frage nicht klar beantwortet, ob die bisher geltenden Therapiealgorithmen, unabhängig vom HPV-Status, beim OPSCC noch anwendbar sind, und der HPV-Status fließt im klinischen Alltag nicht in den Therapieentscheid ein.

Prävention von HPV-assoziierten Karzinomen

Dank etablierter Screeningmethoden hat die Inzidenz von Cervixkarzinomen deutlich abgenommen (49). Zurzeit gibt es keine verlässlichen Screeningmethoden im Oropharynx (50), obwohl der Nachweis von HPV-Antikörpern im Serum als möglicher Ansatz gilt⁵¹. Auf der anderen Seite gilt die primäre Prävention durch die prophylaktische HPV-Impfung als sehr vielversprechend, zumal ein hoher Impfeffekt auch oropharyngeal nachgewiesen werden konnte (51). Auch wenn mehr als 25% aller HPV-assoziierten Krebsarten Männer betreffen (Analkarzinom, Peniskarzinom, OPSCC) (52) und in verschiedenen Ländern auch eine Impfung für Knaben empfohlen wird (53), gelten die aktuellen Impfeempfehlungen in der Schweiz nur für Mädchen (Schweizer Impfplan 2013).

Dr. med. Martina A. Broglie Däppen

Prof. Dr. med. Sandro J. Stöckli

Hals-Nasen-Ohrenklinik Kantonsspital St. Gallen

9007 St. Gallen

martina.broglie@kssg.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Weiterführende Literatur:

1. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004; 31(6): 744–54
2. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010; 11(8): 781–9
3. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(1): 24–35
4. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007; 121(8): 1813–20
5. Kreimer AR. Prospects for prevention of HPV-driven oropharynx cancer. *Oral Oncol.* 2013
6. Mehra R, Ang KK, Burtneis B. Management of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012; 22(3): 194–7

Take-Home Message

- ◆ Als Risikofaktoren für eine oropharyngeale HPV-Infektion und die daraus folgende Tumorentstehung gelten früher erster Geschlechtsverkehr, die hohe Anzahl an Geschlechtspartnern und orogenitale Kontakte (22,23)
- ◆ Welche Faktoren über eine Viruspersistenz zu einem OPSCC führen, sind aber nicht bekannt
- ◆ HPV-assoziierte OPSCC unterscheiden sich biologisch von HPV-negativen Tumoren und zeigen ein besseres Therapieansprechen, unabhängig von der durchgeführten Therapie
- ◆ Zurzeit sind evidenzbasierte Anpassungen der Therapiestrategie in Abhängigkeit vom HPV-Status des Tumors noch nicht möglich
- ◆ Prospektive Studien zur Klärung dieser Frage sind auf dem Weg (54)
- ◆ Da im Oropharynx verlässliche Screeningmethoden fehlen (50), gilt die primäre Prävention durch die prophylaktische HPV-Impfung als sehr vielversprechend (51). Ob die Impfeempfehlung in der Schweiz in Zukunft auch für Knaben gilt, bleibt abzuwarten

Message à retenir

- ◆ Comme facteurs de risque pour une infection oropharyngée au VPH et le développement ultérieur de tumeurs des rapports sexuels précoces, le nombre élevé de partenaires sexuels et des contacts oro-génitaux sont considérés
- ◆ Les facteurs conduisant d'une persistance virale à un carcinome de l'épithélium pavimenteux (OPSCC) ne sont pas encore connus.
- ◆ Les OPSCC associés au VPH sont biologiquement différents des tumeurs VPH-négatifs et montrent une meilleure réponse au traitement, indépendamment de la thérapie effectuée.
- ◆ Actuellement, les ajustements à la stratégie de traitement en fonction du statut VPH de la tumeur fondés sur des preuves ne sont pas encore possible
- ◆ Des études prospectives pour clarifier cette question sont en cours
- ◆ Dans l'absence de méthodes de dépistage fiables dans l'oropharynx, la prévention primaire par la vaccination prophylactique contre le VPH est très prometteur. Si, en Suisse, la recommandation de vaccination sera valable dans le futur aussi pour les garçons reste à voir