

Oropharynxkarzinome und humanes Papillomavirus

Die HPV-Infektion als Hauptursache von Krebs im Oropharynx-Bereich

Nebst den klassischen Risikofaktoren Nikotin und Alkohol wurde das humane Papillomavirus (HPV) in den letzten Jahren, vor allem bei jüngeren Patienten mit Oropharynxkarzinomen (OPC) und besserer Prognose, als zusätzlicher, wichtiger Risikofaktor erkannt. Aufgrund der epidemischen Ausbreitung von HPV-positiven OPC nimmt die Inzidenz der Kopf-Hals-Tumoren trotz Rückgang der durch Rauchen verursachten Fälle weiter zu.



Dr. med. Daniela Weiler
Luzern

En plus des facteurs de risque classiques, la nicotine et l'alcool, le virus du papillome humain (VPH) a été reconnu au cours des dernières années comme un facteur de risque supplémentaire et important, surtout chez les patients plus jeunes atteints de carcinome de l'oropharynx (OPC) et avec un meilleur pronostic. En raison de la propagation épidémique de l'OPC positif au VPH, l'incidence des tumeurs de la tête et du cou continue d'augmenter malgré la diminution des cas liés au tabagisme.

HPV-Infektion und Karzinogenese

Es sind mehr als 200 HPV-Genotypen identifiziert, wovon fünfzehn als Hochrisikogruppe mit onkogenem Potential gelten: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Die HPV-Viren sind kleine, unverhüllte epitheliotrope Viren mit zirkulärer Doppelstrang-DNA. Nach sexueller Übertragung infiziert das HPV traumatisiertes Epithel oder Oropharynx-Epithel, dessen Basalmembran schon natürlicherweise unterbrochen ist. Das Virus integriert seine DNA in den Zellkern und beginnt zu replizieren.

Für das onkogene Potenzial ursächlich sind die Proteine E6 und E7. Das Onkoprotein E6 führt zum Abbau von p53, so dass Apoptose und DNA-Reparatur gehemmt werden und sich Genominstabilitäten anhäufen. Das E7-Onkoprotein bindet und inaktiviert das Retinoblastomprotein (pRb), so dass die Zelle in die S-Phase eintritt und proliferiert. Diese Prozesse erlauben unkontrollierte Proliferation von genominstabilen Zellen, was zur malignen Transformation führen kann (10). Als Konsequenz der Inaktivierung von pRb wird p16 überexprimiert und kann als Surrogatmarker eines transkriptionsaktiven HPV-Infektes dienen (11) (Abb. 1).

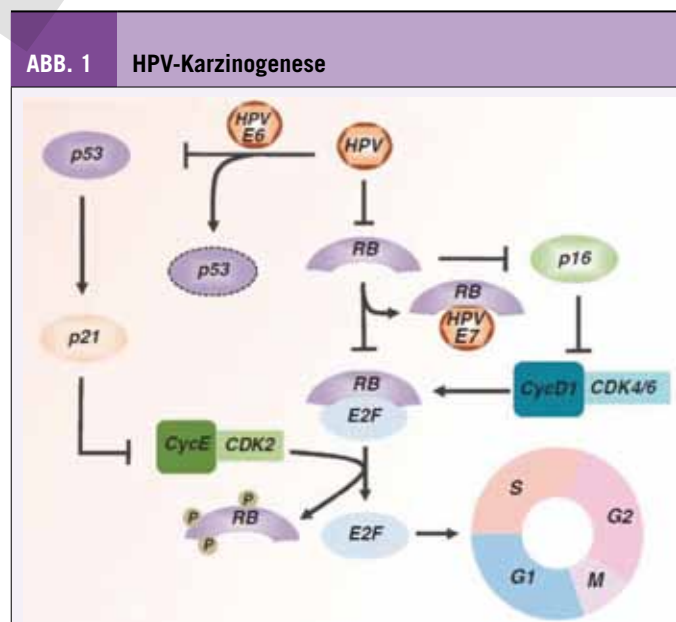
Epidemiologie und Risikofaktoren

HNO-Karzinome sind das sechsthäufige Karzinom weltweit, wobei die Gesamtinzidenz aufgrund des rückläufigen Nikotinabusus sinkt. Die Inzidenz der HPV-positiven OPC nimmt jedoch zu mit einer Verdreifachung in den USA zwischen 1988 und 2004 und Überholung der Zervixkarzinominzidenz (1). 70–80% aller OPC sind in den USA und im westlichen Europa HPV-assoziiert (2). In 90% handelt es sich dabei um HPV16, die restlichen Prozente machen überwiegend HPV18 und 33 aus (3).

OPC beinhalten Karzinome der Tonsillen, des Zungengrundes, der posterioren Pharynxwand und des weichen Gaumens. Die Rolle einer HPV-Infektion bei Nicht-OPC ist weniger klar. HPV wird in ca. 4% der Nicht-OPC entdeckt, bei welchen die Prognose jedoch nicht besser scheint (4).

Die Prävalenz einer oralen HPV-Infektion beträgt bei Gesunden ca. 6.9%, davon 1% HPV16, mit einer höheren Prävalenz bei Männern von 10.1% als bei Frauen von 3.6% (5). Bei 90% wird eine Clearance des Virus innert 1–2 Jahren beobachtet. Bei den restlichen 10% persistiert die Infektion mit dem Risiko einer malignen Transformation (6).

Da HPV eine sexuell übertragbare Krankheit ist, gilt das sexuelle Verhalten als der Risikofaktor für ein HPV-positives OPC. Die Anzahl an oralen Geschlechtsverkehrspartnern ist dabei der am stärksten assoziierte Faktor (7). Partner von Patienten mit HPV-positivem OPC scheinen kein höheres Risiko für eine persistierende HPV-Infektion zu haben, da sie wahrscheinlich den Virus eliminieren können (8). Dass mehr Männer an einem HPV-positiven OPC erkranken, hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass die HPV-Kopienzahl im Vaginal-/Zervixgewebe höher als am Penis ist (9).



TAB. 1 Unterschiede HPV-positive und HPV-negative OPC		
	HPV-positive OPC	HPV-negative OPC
Histologie	nicht keratinisiert, basaloid	keratinisiert
Alter	jünger	älter
Geschlechtsverteilung	4:1 Männer	3:1 Männer
Stadium	T1-2N+	variabel
Risikofaktoren	sexuelles Verhalten	Alkohol, Nikotin
Inzidenz	steigend	sinkend
Prognose	verbessert	unverändert
Zweitkarzinome	nein	häufig
Prävention	Impfung	Alkohol und Nikotinabstinenz

Da HPV-positive OPC meist mit einer kleinen Primärtumorgrosse, jedoch einem ausgedehnten, oft zystischen Lymphknotenbefall einhergehen, wird die Diagnose meist erst im fortgeschrittenen Stadium durch die Lymphknotenvergrösserung entdeckt. Histologisch sind nicht keratinisierte, undifferenzierte oder basaloide Plattenepithelkarzinome typisch (13) (Tab. 1).

Interessanterweise existiert in der Schleimhautumgebung eines HPV-positiven OPC kein transkriptionsaktives HPV, weshalb auch Zweitkarzinome praktisch nicht vorkommen (14). Im Unterschied zum HPV-positiven Zervixkarzinom konnten bisher beim HPV-positiven OPC keine präkanzerösen Vorstufen gefunden werden, so dass bisher keine Screeningtests existieren.

Zum HPV-Nachweis ist die p16-Immunhistochemie als Surrogatmarker wertvoll mit einer Sensitivität >90% (Abb. 2). Da jedoch die Spezifität nur 80% beträgt, ist ein Bestätigungsuntersuch mit In-situ-Hybridisierung oder Polymerasekettenreaktion für HPV notwendig. Letztere hat den Vorteil, dass auch andere onkogene HPV-Viren als HPV16 detektiert werden können (15).

Wichtig ist abschliessend noch, dass die p16-Immunhistochemie ausserhalb des Oropharynx einen sehr schlechten prädiktiven Wert hat und daher nicht veranlasst werden sollte (16).

Prognose und Stadiumeinteilung HPV-positiver OPC

Mehrere Phase-III-Studien konnten aufzeigen, dass HPV-positive OPC eine bessere Prognose haben. So ergab sich in der RTOG 0129-Studie zugunsten der HPV-positiven OPC ein progressionsfreies Überleben während 8 Jahren von 71% versus 30%, ein progressionsfreies Überleben während 8 Jahren von 64% versus 23% und ein Lokalrezidivrisiko von 20% versus 52%. Nicht signifikant unterschiedlich ist das Fernmetastasierungsrisiko mit 10% versus 16%. Bei gleichzeitigem Nikotinabusus, insbesondere bei >20 packyears, wird die Prognose wieder schlechter (17). Auch im Rezidiv haben Patienten mit HPV-positivem OPC ein längeres Gesamtüberleben im Mittel von 2.6 versus 0.8 Jahren (18).

In der 8. Edition des TNM-Stagingmanuals des AJCC existieren neu aufgrund der besseren Prognose HPV-positiver OPC zwei Klassifikationen je nach p16-Immunhistochemie. Diese neue Klassifikation entstand in Anlehnung an die ICON-S-Studie (19), welche keinen signifikanten Überlebensunterschied bezüglich Stadien I, II, III und IVA ergab. Da T4a- und T4b-Primärtumore keinen Überlebensunterschied zeigten, werden diese Tumore nun in der Kategorie T4 zusammengefasst. Zudem entstanden zwei separate Lymphkoteinteilungen, eine für cTNM und die andere für pTNM. Da klinisch befallene Lymphknoten den gleichen Einfluss aufs Überleben haben, solange sie ipsilateral und kleiner als 6 cm sind, werden diese als cN1 angegeben und erst bilaterale oder kontralaterale Lymphknoten als cN2 und Lymphknoten über 6 cm als cN3. Im Falle von chirurgisch entfernten Lymphknotenmetastasen hatte weder die Lymphknotengrösse noch die Kontralateralität Einfluss aufs Überleben, sondern nur eine Anzahl über 4 befallene Lymphknoten. Daher werden 1–4 befallene Lymphknoten mit pN1 und ab 5 befallene Lymphknoten mit pN2 bezeichnet.

Das Stadium I umfasst nun Tumore von T1-T2 und N0-N1, das Stadium II T3N0-2 und T1-2N2 und das Stadium III T4- oder N3-Tumore. Alle Patienten mit Fernmetastasen werden im Stadium IV zusammengefasst. (Tab. 2 und 3). Obwohl für die Prognose mitentscheidend, wurden Alter und Nikotinabusus nicht berücksichtigt.

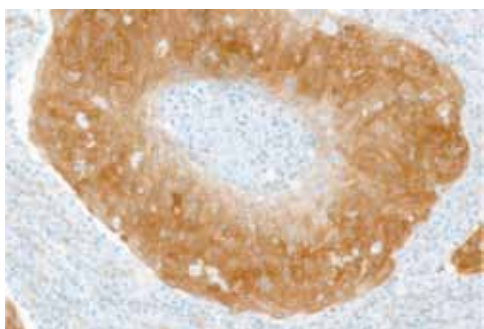


Abb. 2: Nachweis von HPV mit p16-Immunhistochemie
Quelle: Prof. Dr. med. J. Diebold, pathologisches Institut, Luzerner Kantonsspital

TAB. 2 Klinische TNM-Stadieneinteilung p16-positiver Oropharynxkarzinome, 8. Edition AJCC UICC				
T-Kategorie	N- Kategorie			
	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III
M1 ist Stadium IV				

TAB. 3 Pathologische TNM-Stadieneinteilung p16-positiver Oropharynxkarzinome, 8. Edition AJCC UICC			
T-Kategorie	N- Kategorie		
	N0	N1	N2
T0	NA	I	II
T1	I	I	II
T2	I	I	II
T3	II	II	III
T4	II	II	III
M1 ist Stadium IV			

Klinische Präsentation und Diagnose

Da von einer persistierenden Infektion bis zu Karzinomentstehung um die 10 Jahre vergehen, sind Patienten mit HPV-positivem OPC jünger mit einem mittleren Alter von 54 Jahren und trinken und rauchen weniger als Patienten mit HPV-negativem HNO-Karzinom. Zudem berichten sie über mehr orale Geschlechtsverkehrspartner und haben einen höheren sozioökonomischen Status. Wie schon erwähnt, liegt die Mann: Frau-Inzidenz bei 4:1 (12).

TAB. 4 Phase-III-Deeskalationsstudien HPV-positiver OPC

Studie:	Patientenzahl	Einschlusskriterien	Therapie
RTOG 1016 (NCT01302834)	706	T1-2N2a-3 T3-4, Nx	Cetuximab versus Cisplatin mit akzelerierter IMRT 70Gy
De-ESCALaTE HPV (NCT01874171)	304	III-IVA, ohne >N2b oder >10py	Cetuximab versus Cisplatin mit RT 70Gy
TROG 12.01 (NCT01855451)	200	III-IVA, ohne T1-2N1 >10py nur N0-N2a	Cetuximab versus wöchentlich Cisplatin mit RT 70Gy
The Quarterback Trial (NCT01706939)	365	III-IV, ohne >20py oder aktive Raucher	IC mit TPF, bei CR/PR Randomisierung 2:1 zu Carboplatin und RT 56 Gy versus 70Gy
ADEPT (NCT01687413)	500	R0-reseziert, T1–T4a, pN+ mit ECE	Adjuvante IMRT 60Gy mit versus ohne wöchentlich Cisplatin

Abkürzungen: IMRT: intensity-modulated radiotherapy, IC: Induktionschemotherapie, TPF: Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission, ECE: extrakapsuläre Ausbreitung, py: packyears.

Therapie HPV-positiver OPC

HPV-positive OPC sprechen auf Radio- und Chemotherapie besser an als HPV-negative. Postuliert werden verschiedene Faktoren wie vermehrte Apoptose bei funktionell unmutiertem TP53, verminderte DNA-Reparaturfähigkeit, höhere Immunzellinfiltration, weniger Hypoxie im Tumormikromilieu und tiefere Mutationslast.

Da Langzeitnebenwirkungen der kombinierten Radiosystemtherapie bei diesen jüngeren Patienten mit besserer Prognose ins Gewicht fallen, werden im Rahmen von Studien verschiedene Deeskalations-schemata mit dem Ziel der Toxizitätsverminderung bei Erhalt des Gesamtüberlebens untersucht (Tab.4).

Da die Studienresultate zur Deeskalation noch ausstehen, ist die Therapie für HPV-positive OPC ausserhalb von Studien dieselbe wie für HPV-negative.

Patienten im frühen Stadium können mittels Operation oder Radiotherapie behandelt werden. In den häufiger vorkommenden fortgeschrittenen Stadien wird meist zur Funktionserhaltung des Sprechens und Schluckens eine primäre kombinierte Radiosystembehandlung der Operation vorgezogen.

Prävention HPV-positiver OPC

Die prophylaktische HPV-Immunsierung zeigt eine Wirksamkeit von 90–100% in der Verhinderung von anogenitalen und präkanzerösen Läsionen (20). Zur Prävention oraler HPV-Infekte existieren

zwei Studien mit Prävalenzsenkung oraler HPV-Infekte um 93.3% respektive 88.2% (21, 22). Die Durchimpfungsrate bei Frauen war 29.2% und bei Männern nur gerade 6.9%.

Da wir mit Cervarix (HPV 16/18) und Gardasil (HPV16/18/6/11) wirksame und sichere Impfstoffe haben, wäre es wünschenswert, wenn sich mehr Jugendliche und vor allem auch beide Geschlechter impfen lassen würden. Gardasil 9 (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) ist in der Schweiz zugelassen, die Markteinführung ist allerdings noch nicht erfolgt. Die Impfkosten werden bis zu einem Alter von 26 Jahren von der obligatorischen Krankenversicherung übernommen.

Dr. med. Daniela Weiler

FMH Med. Onkologie & Innere Medizin,
Ernährungsmedizinerin DAEM/DGEM
Leitende Ärztin Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital, Tumorzentrum
Spitalstrasse, 6000 Luzern 16
daniela.weiler@luks.ch

Interessenskonflikt: Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit dem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ 70–80% der OPC sind durch HPV verursacht
- ◆ p16-Immunhistochemie ist ein guter Surrogatmarker, HPV-In-situ-Hybridisierung oder Polymerasekettenreaktion als Bestätigungstest notwendig
- ◆ HPV ist nur bei den OPC, jedoch nicht bei anderen HNO-Karzinomen prognostisch
- ◆ Die 8. Ausgabe der TNM-Stadieneinteilung der AJCC beinhaltet eine gesonderte Stadieneinteilung für p16-positive OPC
- ◆ Bisher werden HPV-positive OPC ausserhalb von Studien wie HPV-negative therapiert, da Resultate von Deeskalationsstudien ausstehen
- ◆ Wichtig ist die Prävention von HPV-Infektionen durch Erhöhung der Durchimpfungsrate von Jugendlichen beider Geschlechter

Messages à retenir

- ◆ 70 à 80% des OPC sont causés par le VPH
- ◆ L'immunohistochimie de p16 est un bon marqueur de substitution, une hybridisation in situ par VPH ou une PCR sont nécessaires comme tests de confirmation
- ◆ Le VPH n'est pronostique que chez les OPC, mais pas dans d'autres carcinomes ORL
- ◆ La 8ème édition du classement TNM de l'AJCC comprend un classement séparé pour les OPC positifs pour p16
- ◆ À ce jour, les OPC positifs pour le VPH ont été traités en dehors des études comme les OPC négatifs pour VPH, car les résultats des études de déescalation ne sont pas encore disponibles
- ◆ Il est important de prévenir les infections par HPV en augmentant le taux de couverture vaccinale des adolescents des deux sexes

Literatur:

1. Chaturvedi A, Engels E, et al: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29:4294-4301
2. O'Sullivan B, Huang SH, et al: Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging: a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:440
3. Dayyani F, Etzel C, et al: Meta-analysis of the impact of human papillomavirus on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas. *Head & Neck Oncol* 2010;2:15-25
4. Chakravarthy A, Henderson S, et al: Human papillomavirus drives tumor development throughout the head and neck: improved prognosis is associated with an immune response largely restricted to the oropharynx. *J Clin Oncol* 2016
5. Gillison M, Broutian T, et al: Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703
6. Giuliano A, Lee J, et al: Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men: a cohort study. *Lancet* 2011;377(9769):932-940
7. Pickard RKL, Xiao W, et al: The Prevalence and Incidence of Oral Human Papillomavirus Infection Among Young Men and Women, Aged 18-30 Years. *Sex. Transm. Dis.* 2012;39(7):1
8. D'Souza G, Gross ND, et al: Oral human papillomavirus infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol* 2014;32:2408
9. D'Souza G, Dempsey A: The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med.* 2011;53(Supplemente 1):S5-11
10. Wiest T, Schwarz E, et al: Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene* 2002;21:1510-17
11. Pannone G, Rodolico V, et al: Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Infect. Agent. Cancer* 2012;7(1):4
12. Gillison ML, D'Souza G, et al: Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-420
13. Begum S, Westra WH: Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck is a mixed variant that can further be resolved by HPV status. *Am J Surg pathol* 2008;32:1044-50
14. Rietbergen MM, Braakhuis BJM et al: No evidence for active human papillomavirus in fields surrounding HPV-positive oropharyngeal tumors. *J Oral Pathol.Med.* 2014;43(2):137-42
15. Pannone G, Rodolico V et al: Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Infect Agent Cancer.* 2012;7:4
16. Bussu F, Sali M et al: HPV infection in squamous cell carcinomas arising from different mucosal sites of the head and neck region. Is p16 immunohistochemistry a reliable surrogate marker? *Br J Cancer* 2013;108(5):1186-98
17. Nguyen-Tan PF, Zhang Q et al: Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32:3858-66
18. Fakhry C, Zhang Q et al: Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;116:3365-73
19. O'Sullivan B, Huang SH et al: Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:440
20. Lehtinen M, Dillner J: Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10(7):400-10
21. Herrero R, Quint W et al: Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8:e68329
22. Gillison ML, Broutian T et al: Impact of prophylactic HPV vaccination on oral HPV infections among young adults in the U.S. (abstract 6003). 2017 ASCO Annual Meeting