

# Humane Papillomviren (HPV) und Krebs

## HPV-bedingte Kopf-Hals-Tumoren

Früherkennung, Diagnostik, Therapie

KID-Online-Veranstaltung, 30.11.2023

Dr. Jutta Hansmann, Krebsinformationsdienst, DKFZ

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs

Bevor Sie das Programm zu dieser Fortbildung gelesen haben: Wussten Sie bereits, dass Humane Papillomviren auch Tumoren im Kopf-Hals-Bereich verursachen können?

- Ja – das war mir bewusst – aber ich mache mir keine Sorgen deshalb
- Ja – das war mir bewusst – und es bereitet mir Sorgen
- Nein – ich wusste das nicht



## Warum ist es wichtig, etwas über das Thema zu wissen?

- Man selbst bzw. der oder die Partner/Partnerin hat einen HPV-positiven Tumor bzw. Befund. Wie geht man damit um? Ist mein Risiko erhöht?
- Man liest über das Thema. Man kann die Informationen nicht gut einordnen.
- Jetzt sollen auch Jungen geimpft werden. Ist das wirklich notwendig?

Beschreibung der Tumoren durch die TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control)

- Mundhöhlenkarzinome
- Mundrachenkarzinome (Oropharynxkarzinome)
- Nasenrachenkarzinome (Nasopharynxkarzinome)
- Karzinome unterer Rachen (Hypopharynxkarzinome)
- Kehlkopfkarcinome (Larynxkarzinome)
- Tumore der Nase und Nasennebenhöhlen
- Speicheldrüsenkarzinome



Aus urheberrechtlichen Gründen kann die beim Vortrag an dieser Stelle gezeigte anatomische Abbildung nicht veröffentlicht werden

Sie finden die Originalabbildung bei [gesundheitsinformation.de](https://www.gesundheitsinformation.de) unter folgendem Link:

<https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktionieren-die-mandeln.html>

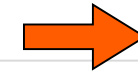
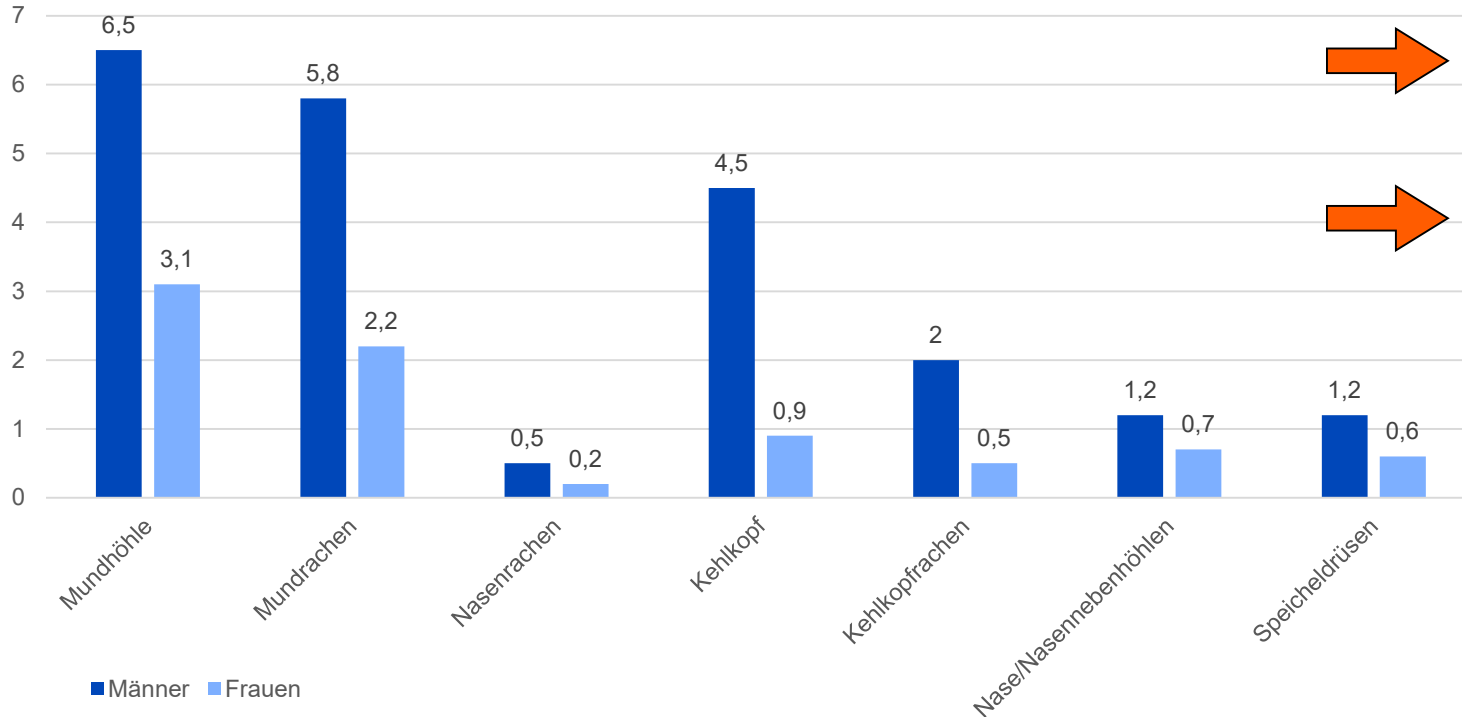
© 2013 Suzanne Tucker/Shutterstock

# Kopf-Hals-Tumoren Deutschland

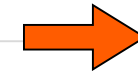
## Neuerkrankungen/100.000 Einwohnern für 2019

Alterstandardisierte Rate/alter Europastandard

Brierley J. D. TNM Classification of Head and Neck Tumours

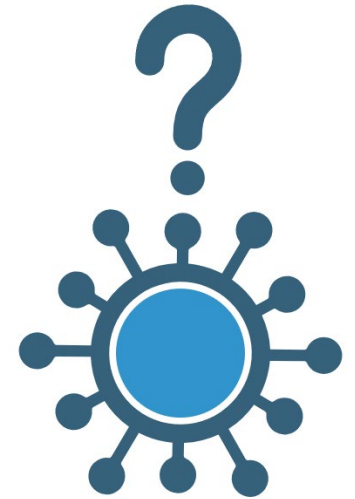


Zahlen sind  
Schätzungen!



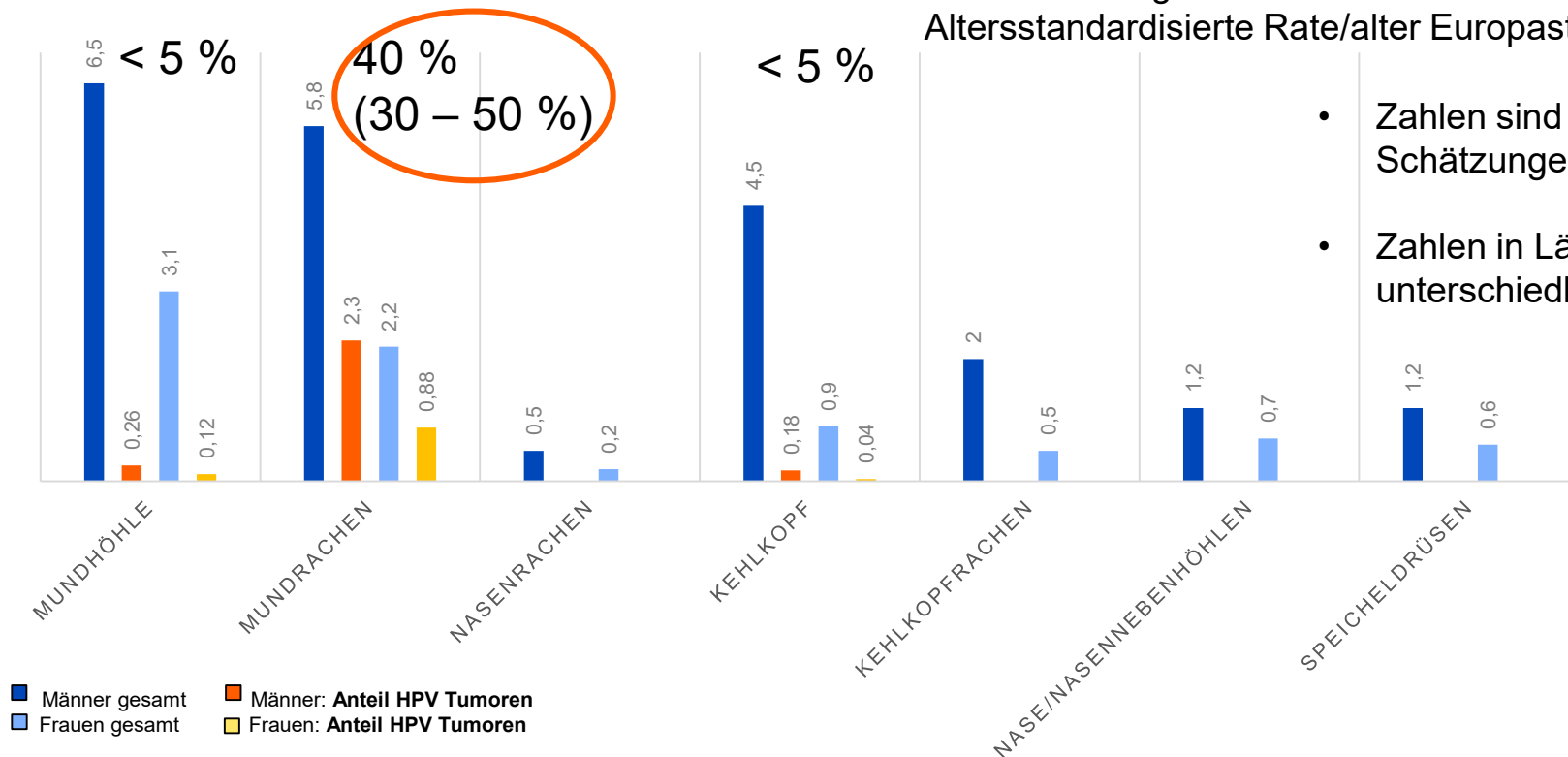
Zahlen in Ländern  
unterschiedlich

# HPV-Infektionen Risiko für Kopf-Hals-Tumoren?



# Kopf-Hals-Tumoren verursacht durch HPV-Infektionen in Deutschland

Neuerkrankungen/100.000 Einwohnern für 2019  
 Altersstandardisierte Rate/alter Europastandard

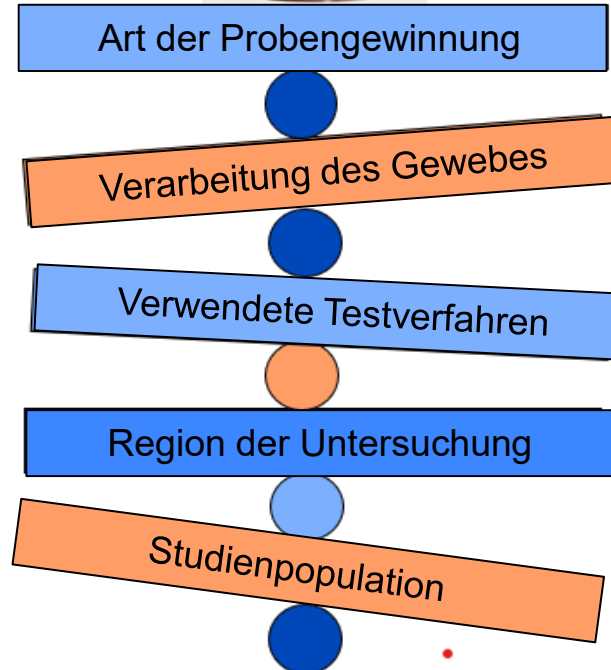
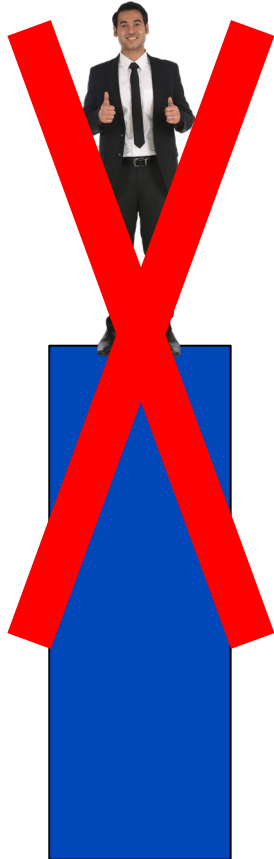


- Zahlen sind Schätzungen!
- Zahlen in Ländern unterschiedlich

Quelle: Reuschenbach *et al.* 2018; Buttman-Schweiger *et al.* 2017; Wittekindt *et al.* 2019; Anantharaman *et al.* 2017



# Zahlen zu HPV im Kopf-Hals-Bereich unsicher



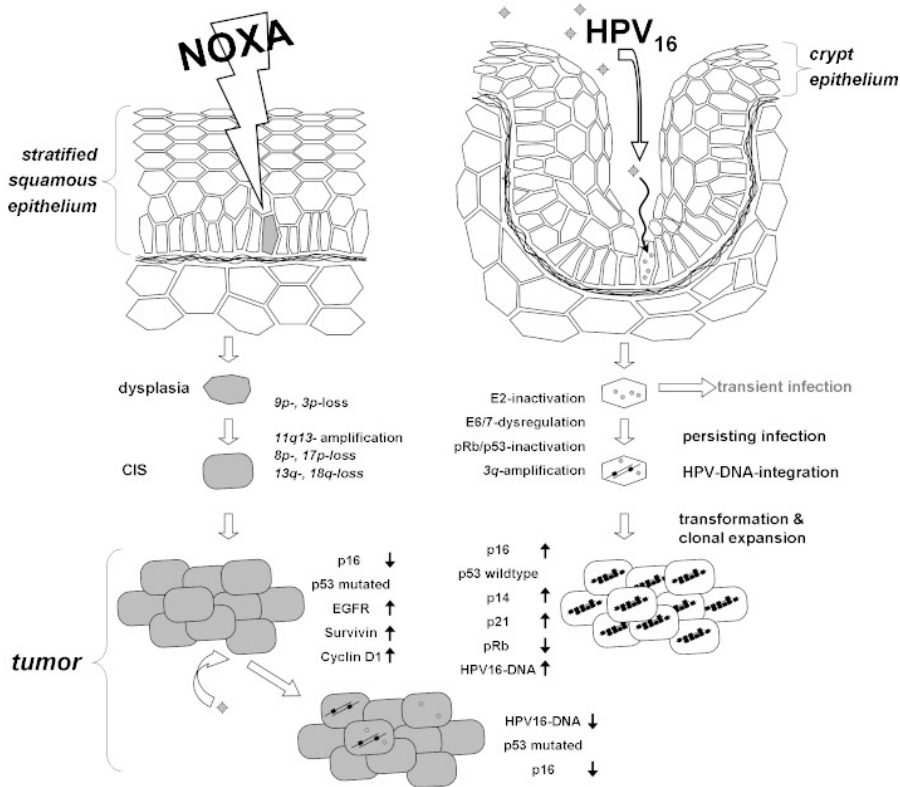
Aus urheberrechtlichen Gründen kann die anatomische Abbildung nicht veröffentlicht werden?

Sie finden die Originalabbildung unter folgendem Link:  
[gesundheitsinformation.de  
https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktionieren-die-mandeln.html](https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktionieren-die-mandeln.html)

Hauptentstehungsort HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome:  
Gaumen- und Zungen(grund)mandel

# Mandeln (Tonsillen)

## Feingeweblicher Aufbau und Tumorentstehung



### Tabak/Alkohol:

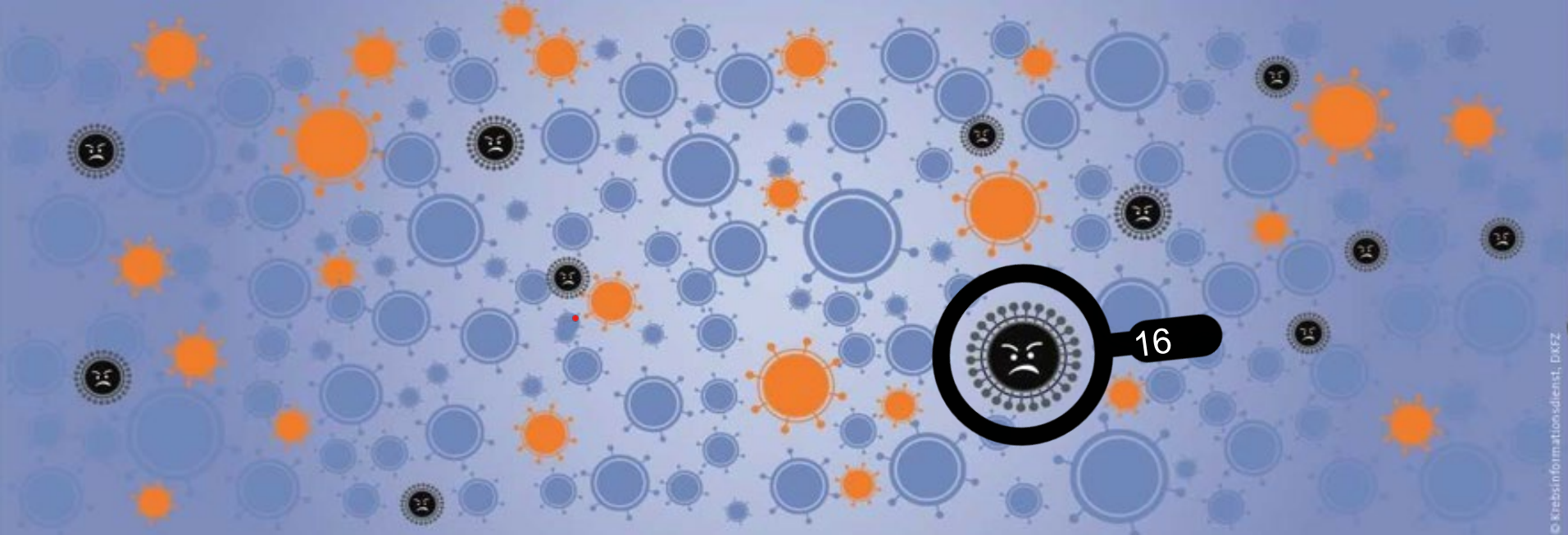
Veränderungen des Erbguts von Zellen  
Zellkontrolle gestört - Zellen teilen weiter

### HPV:

Keine Veränderungen des Erbguts von Zellen

**HPV-Proteine E6/E7 ↑**  
Zellkontrolle gestört - Zellen teilen weiter

**Vermehrte Bildung des Proteins p16 ↑**



## HPV-Typ 16 (90% - 95 %)

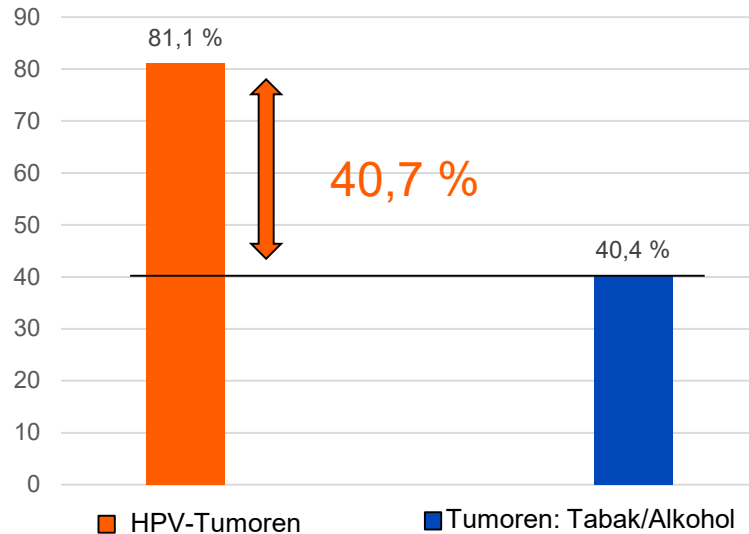
Typ 18 seltene Typen: 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 26, 73

## Warum interessiert uns das alles?

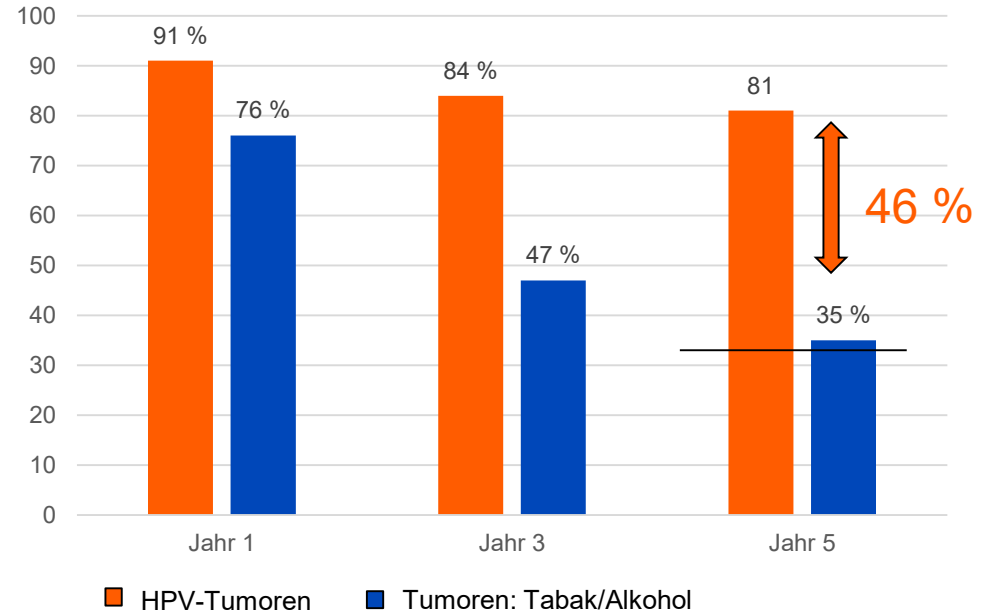
- Ist der Verlauf bzw. die Prognose gleich?
- Kann man die Therapie anpassen?
- Kann man durch eine Impfung vorbeugen?
- Kann man gezielte Therapien entwickeln?
- Gibt es eine Früherkennung?

# HPV-verursachte Oropharynxkarzinome haben eine bessere Prognose

Oropharynxkarzinom  
5-Jahres Gesamtüberleben nach HPV-Status  
Europa/Nordamerika



Oropharynxkarzinom  
1-, 3- und 5-Jahres Gesamtüberleben nach HPV-Status  
Giessen



# Klinische Besonderheiten des HPV-verursachten Oropharynxkarzinoms

## Entstehungsort

Vertiefungen der Gaumen- und Zungengrundmandel (etwa 85 %).

## Keine Karzinomvorstufen bekannt

## Feingeweblich

Nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom. Wachsen meist in das Gewebe vor.



**Erschwert eine frühe klinische Entdeckung**

# Klinische Besonderheiten des HPV-verursachten Oropharynxkarzinoms

## Kleine Primärtumoren aber frühe Metastasierung in die Lymphknoten

In etwa 50 % Erstsymptom Schwellung am Hals

## Risiko für eine örtlich-regionalen Rückfall geringer

5 % HPV-pos. versus 18 % HPV-neg. nach 3 Jahren



»»» Kleine Tumoren in der Regel besser und mit weniger funktionellen Einschränkungen operabel.

»»» Trotz früher Lymphknotenmetastasen → Günstiger Krankheitsverlauf



# Klinische Besonderheiten des HPV-verursachten Oropharynxkarzinoms

## Fernmetastasen nicht deutlich seltener

- 10 % HPV-pos. versus 15 % HPV-neg. nach 3 Jahren
- Metastasenorte: Lunge

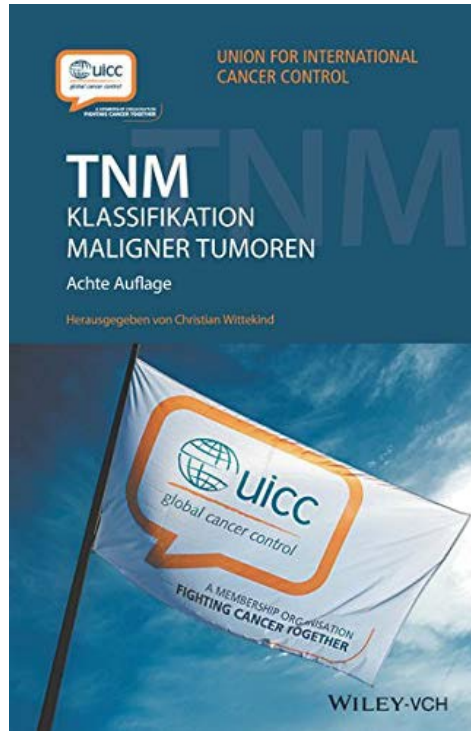
Bei Fernmetastasierung bislang ungeklärt ob Krankheitsverlauf günstiger.

## Zweitkarzinome seltener

- **Innerhalb von 6 Monaten** (synchron):  
1 % – 2 % versus ca. 9 % - 14 % bei Tabak/Alkohol verursachten Tumoren
- **Nach 6 Monaten** (metachron) **innerhalb von 5 Jahren**:  
6 % – 11 % versus ca. 21 % bei Tabak/Alkohol verursachten Tumoren

# HPV-verursachtes Oropharynxkarzinom

## Eine eigene Tumorentität



Oropharynxkarzinom in der neuesten TNM-Klassifikation von 2017 als eigene Entität geführt.

Diagnostik des HPV-getriebenen Oropharynxkarzinoms: **Bestimmung von p16**

# HPV-verursachtes Oropharynxkarzinom

## Therapieanpassung möglich? Ansätze, die geprüft werden ...

- Dosis-Reduzierung der Strahlen- oder Chemotherapie
- Verzicht auf eine Chemotherapie zur Strahlentherapie
- Einsatz zielgerichteter Wirkstoffe statt Chemotherapie als Begleitung zur Strahlentherapie
- Impfstrategien in Kombination mit Immun-Checkpoint-Hemmern



Unterschiedliche Ergebnisse in Studien oder noch ausstehend: Datenlage nicht ausreichend

# Therapie des Oropharynxkarzinoms

## Bessere Prognose – andere Therapie?

### **Derzeit ist keine Therapieanpassung empfohlen**

- Derzeit kann noch nicht ausreichend sicher eine Therapieanpassung vorgenommen werden.
- TNM-Klassifikation für p16+ Oropharynxkarzinome derzeit kein Leitfaden für die Therapie – alleinige prognostische Relevanz

»»» Viele Fragen noch offen



## Konsultationsfassung Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms

Version 1.01 – November 2023  
AWMF-Registernummer: 017-082OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z. B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet.

# Therapie des Oropharynxkarzinoms

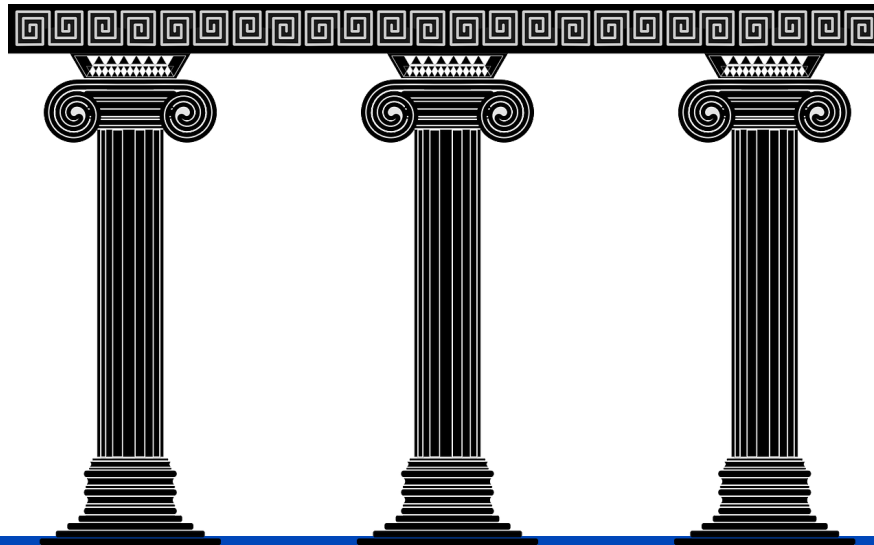
## Gibt es Leitlinien speziell zur Therapie des HPV-assoziierten Oropharynxkarzioms?

### Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 22.12.2023 an: [pharynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:pharynxkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de).

# Therapie des Mundrachenkarzinoms (Oropharynxkarzinoms)

Operation      Strahlentherapie      Chemotherapie



# Therapie des Oropharynxkarzinoms

**Welche Therapie genau erfolgt hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab**

- Lage des Tumors und die Ausbreitung
- Kann eine vollständige Entfernung des Tumors erreicht werden
- Folgen der Therapie
- Gesundheitszustand der Patienten
- Den Bedürfnissen und den Wünschen der Betroffenen



# Screening auf HPV-verursachte Mundrachenkarzinome?

## Besondere Problematik



- Die Erkrankung kommt selten in der Gesamtbevölkerung vor
- HPV-Infektionen sind häufig –  
    HPV-positive Oropharynx Tumoren selten
- Keine Karzinom-Vorstufen bekannt.
- Verstecktes Wachstum – Tumoren klinisch kaum erkennbar
- Positiver Test aber keine sinnvolle weitere Diagnostik möglich



# Abstrich/Mundspülung: Tumorzellen oder HP-Virus erkannt?



Nachweis von Tumorzellen  
oder HPV-DNA nicht sicher  
möglich

# Abstrich/Mundspülung: Testgenauigkeit? Risikoerhöhung?

## Testgenauigkeit:

Sensitivität Mundspülung: 55 %

Spezifität Mundspülung: 94 %



Test häufig falsch negativ

## Risikoerhöhung bei HPV16-Nachweis in der Mundhöhle

In Studien: 0 bis etwa 50-fach

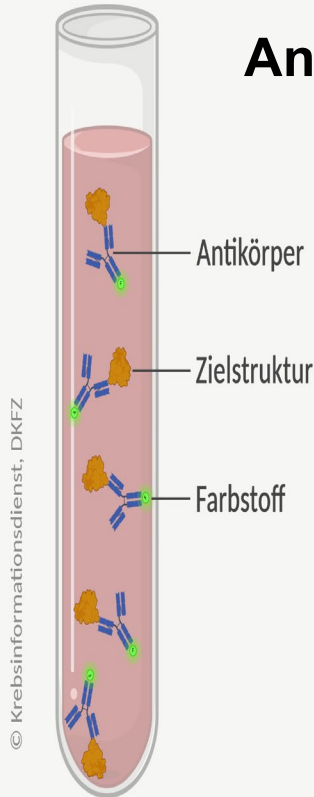


Zahlen unsicher

Risikokorrelation eher gering

**Fazit: Nicht erfolgsversprechend.**

# Screening mit Antikörpertests?



## Antikörper im Blut gegen das HPV16-Virus-Kapsidprotein L1

- Antikörper gegen HPV16-L1 beim Mundrachenkarzinom:  
In Studien **12,5 % – 58,6 %**
- Antikörper gegen HPV16-L1 bei Gesunden: in **ca. 35 %**

Test HPV16-L1-Antikörper – in Studien:

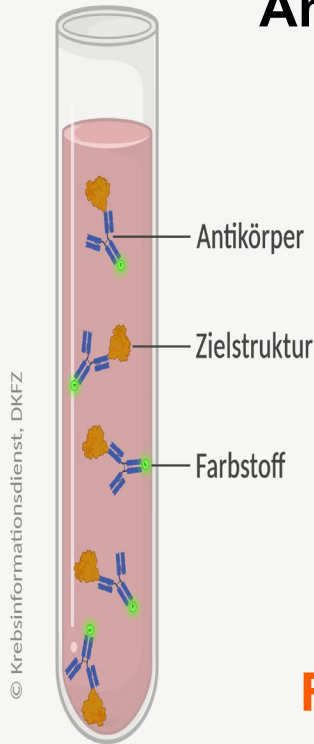
**Sensitivität etwa 55 %**

**Spezifität etwa 60 %**

**Fazit: Nicht spezifisch genug**



## Antikörper im Blut gegen HPV16-Virusproteine E6/E7



- Antikörper gegen HPV16-E6 beim Mundrachenkarzinom: In Studien **42,1 % – 100 %**
- Antikörper bei Gesunden: HPV16-E6 in **0,5 % – 6,3 %** (HPV16-E6 und -E7 in **0 % – 0,1 %**)

Test HPV16-E6-Antikörper – in Studien:

**Sensitivität 42,1 % – 96 % (meist > 90 %)**  
**Spezifität 94,7 % – 99,3 %**

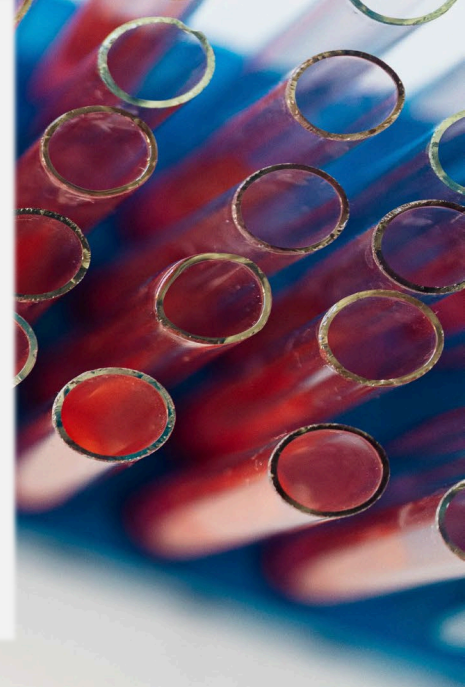
**Fazit: Vielversprechend aber noch viele Probleme ungelöst**

# Screening zur Erkennung eines HPV-verursachten Mundrachenkarzinoms

Bisher gibt es kein Verfahren, das ausreichend sicher ein Screening der Gesamtbevölkerung erlaubt

**Es bleiben noch viele Herausforderungen:**

- ➔ Definition von Risikogruppen
- ➔ Weitere Verbesserung der Testgenauigkeit
- ➔ Entwicklung besserer Diagnoseverfahren



# HPV-bedingte Kopf-Hals-Tumoren

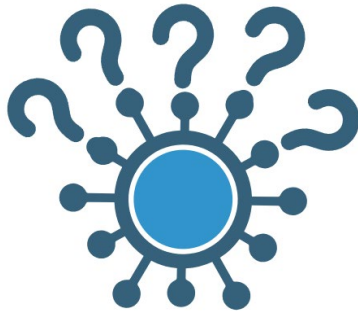
## Take-Home Message



- Humane Papillomviren spielen fast nur bei Mundrachenkarzinomen eine Rolle.
- HPV-verursachte Mundrachenkarzinome sind selten.
- HPV-verursachte Mundrachenkarzinome haben (mit möglichen Ausnahmen) eine bessere Prognose.
- HPV-verursachte Mundrachenkarzinome werden derzeit nicht anders behandelt.
- Es gibt keinen ausreichend zuverlässigen Test zur Früherkennung von HPV-verursachten Mundrachenkarzinomen.

# HPV-bedingte Kopf-Hals-Tumore

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Icon: BioRender

**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT



Forschen für ein Leben ohne Krebs