

HPV-bedingte Erkrankungen im Anal- und Genitalbereich

Früherkennung, Diagnostik, Therapie

Online-Veranstaltung KID, 30.11.2023

Dr. Beatrice Kunz, Krebsinformationsdienst

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

dkfz.

DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

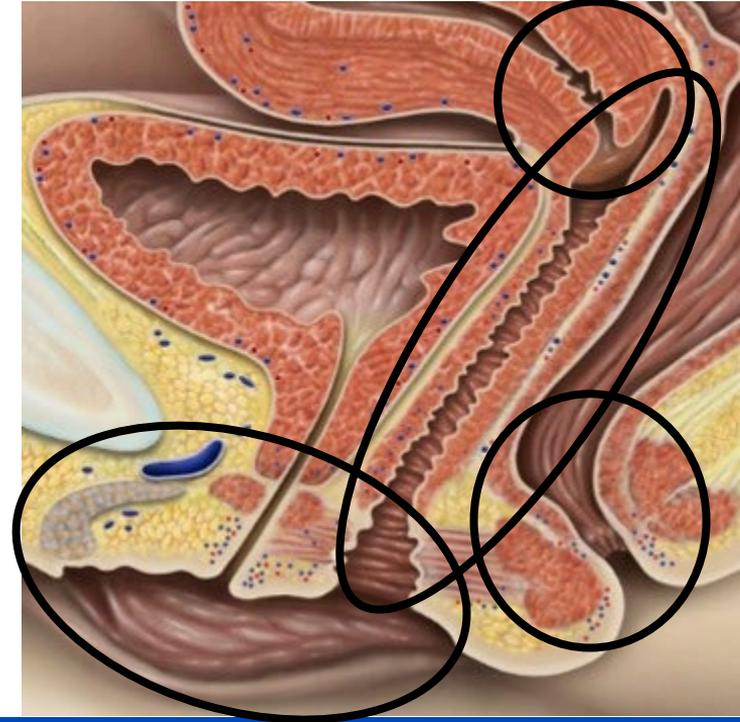


Forschen für ein Leben ohne Krebs

HPV-bedingte Gewebeveränderungen – Wo?

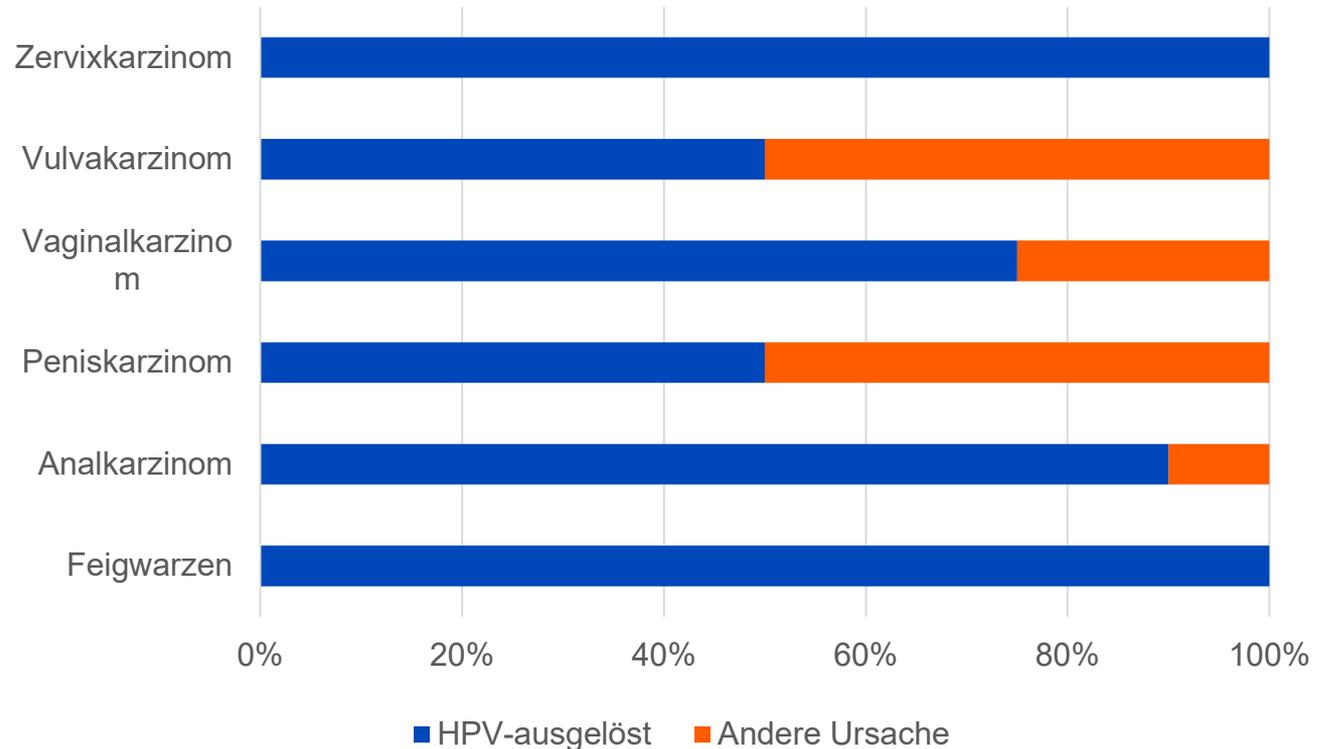
- Gebärmutterhals (Zervix) – Transformationszone
- Scheide
- Vulva = äußeres weibliches Genital
- After (Anus) – Linea dentata
- Penis
-
- Feigwarzen

Aus: KID-Broschüre weibliche Sexualität



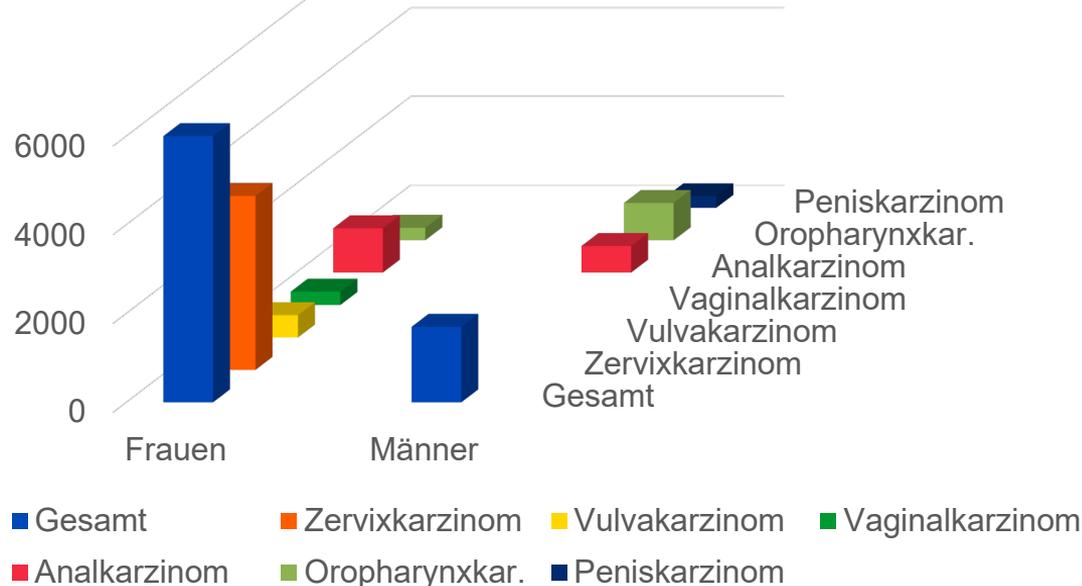
Humane Papillomviren (HPV) – HPV-ausgelöste Erkrankungen

Anteil HPV-ausgelöster Erkrankungen



Humane Papillomviren (HPV) – HPV-ausgelöste Krebserkrankungen

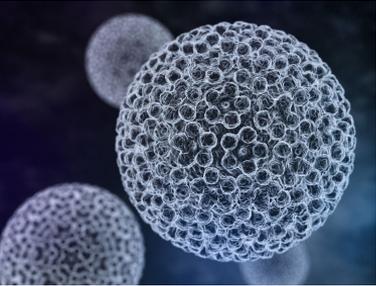
Geschätzte Zahl HPV-abhängiger Tumoren in Deutschland 2018



...versus 2022

Tumor	Frauen	Männer
Penis	-	?
Oroph.	?	?
Anus	1.530 ↑	810 ↑
Vagina	375 ↑	-
Vulva	1.850 ↑	-
Zervix	4.100 =	-
Gesamt	? [↑]	? [↑]

Risikofaktoren für HPV-ausgelöste Krebserkrankungen



Quelle: Tatjana
Shepeleva. Shutterstock

© Krebsinformationsdienst,
DKFZ

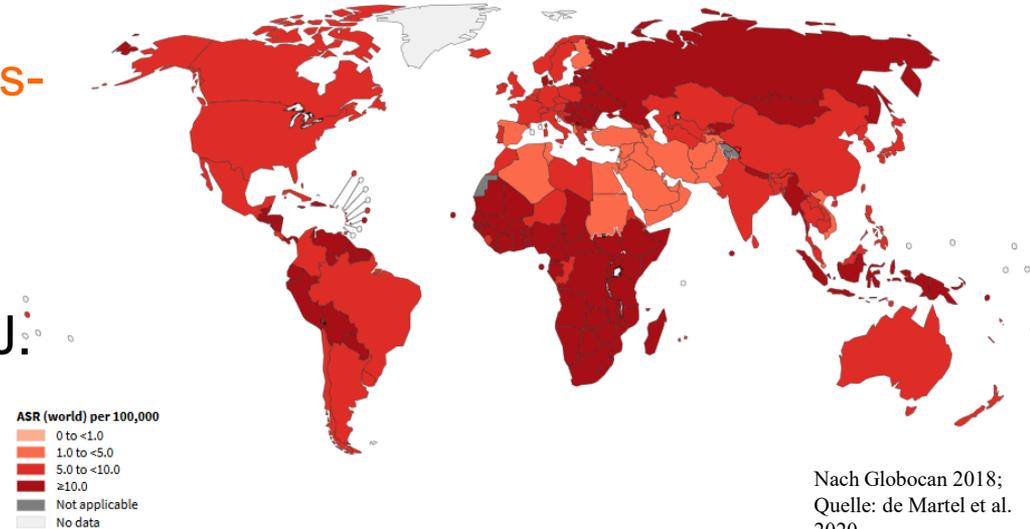


- **Auslöser: Humane Papillomviren – lokale Infektion**
- Vorherige HPV-ausgelöste Erkrankung
- Rauchen

- HIV / Immunsuppression (außer beim Peniskarzinom)

Gebärmutterhalskrebs – Häufigkeit

- Weltweit: an 4. Stelle der Krebsfälle/-todesfälle bei Frauen
- Deutschland: an 12. Stelle
- Mittleres Erkrankungsalter 55 J.
- Prognose 2022: 4.100 Frauen († 1.600)
- Häufigste Vorstufen = zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)
- Mittleres Erkrankungsalter 34 Jahre
- CIN viel häufiger als Gebärmutterhalskrebs (100-mal);
 - In-situ-Karzinome 3- bis 4-mal so häufig

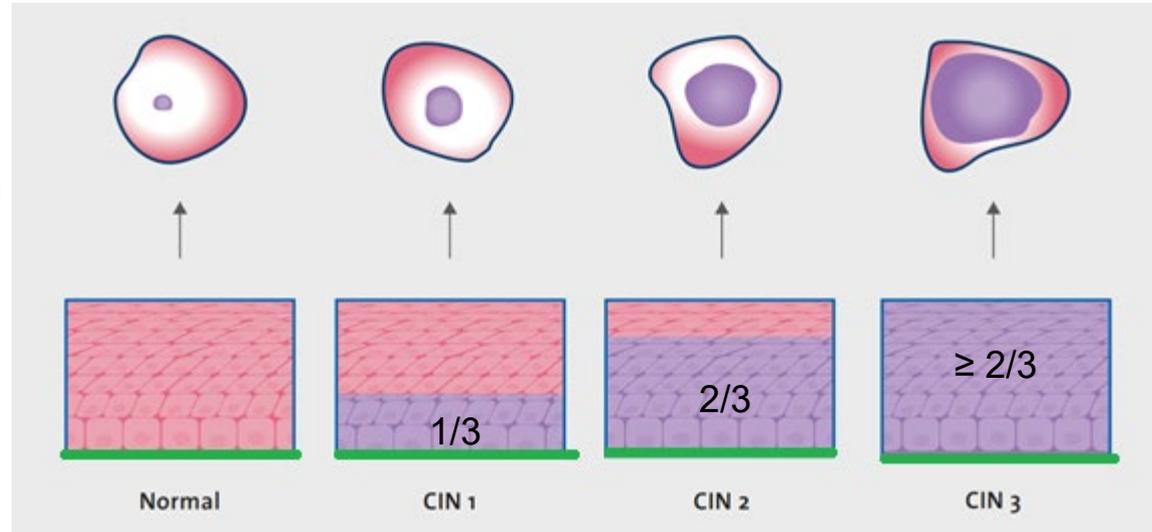
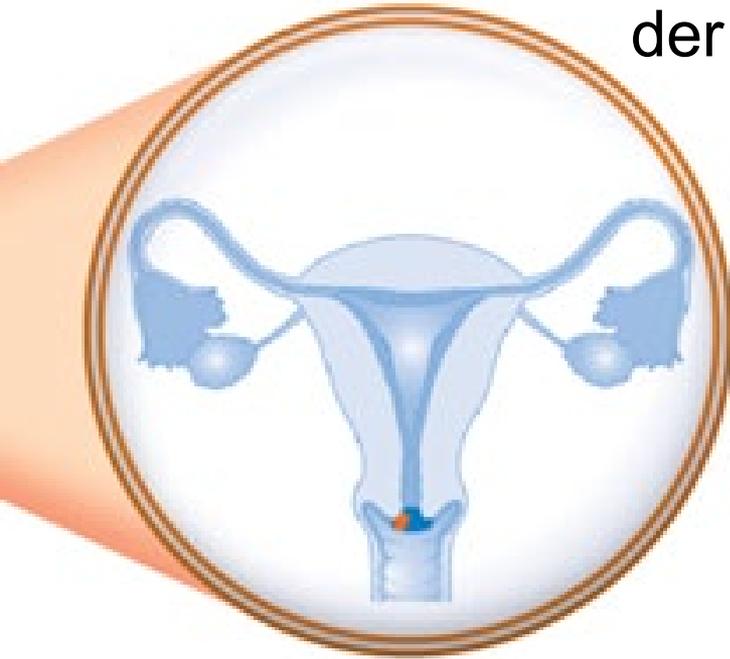


Nach Globocan 2018;
Quelle: de Martel et al.
2020

Gebärmutterhalskrebs + Gewebeveränderung an Zervix...

...entstehen in der Transformationszone (TZ)
der Zervix

Quelle: © Krebsinformationsdienst, DKFZ,
erstellt mit BioRender.com



Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane – Allgemeines Screening

- Anamnese (Symptome + Beschwerden)
- Inspektion (I) = genaues Betrachten + Palpation (P) = Abtasten der äußeren + inneren Genitalorgane
- Spatel-Untersuchung Scheide + Portio (vaginalis)

Gezieltes Screening Zervixkarzinom

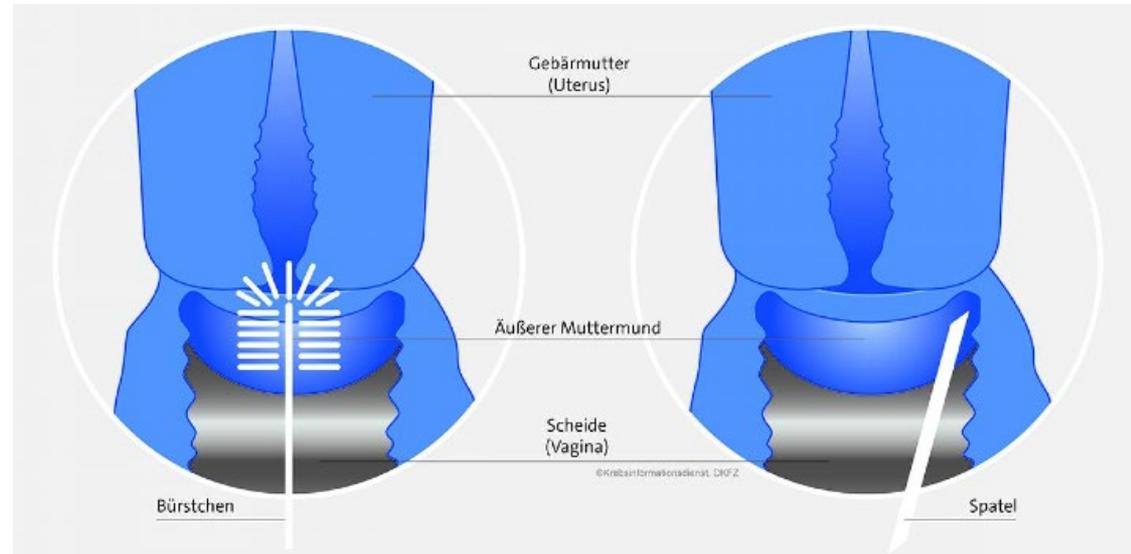
- Abstrich vom Gebärmutterhals →
Pap-Abstrich + HPV-Test

➤ Pap-Abstrich

- Erfolgreiche Früherkennungsmaßnahme: Zwischen 1971 und 2003
Neuerkrankungen und Sterblichkeit ↓ ↓

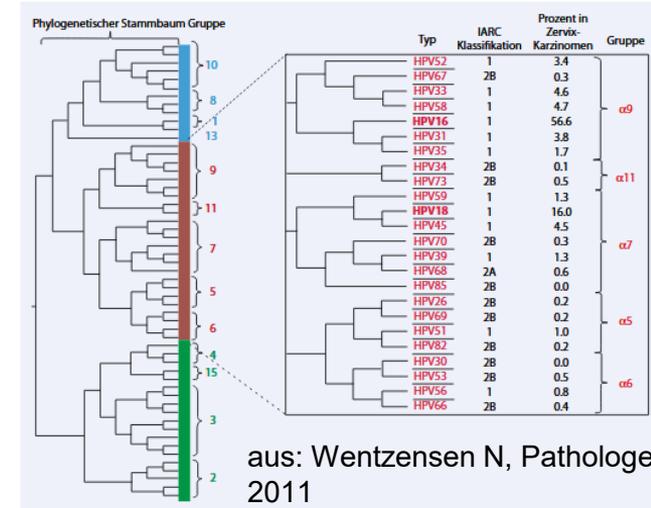
Quelle: Krebsinformationsdienst, DKFZ

- Zell-Abstrich jeweils
 - vom Muttermund und
 - aus dem Zervikalkanal
 - inklusive TZ
- Zytologischer Befund = Beurteilung der Zellen
- Dünnschichtzytologie (DSZ)



➤ HPV-Test

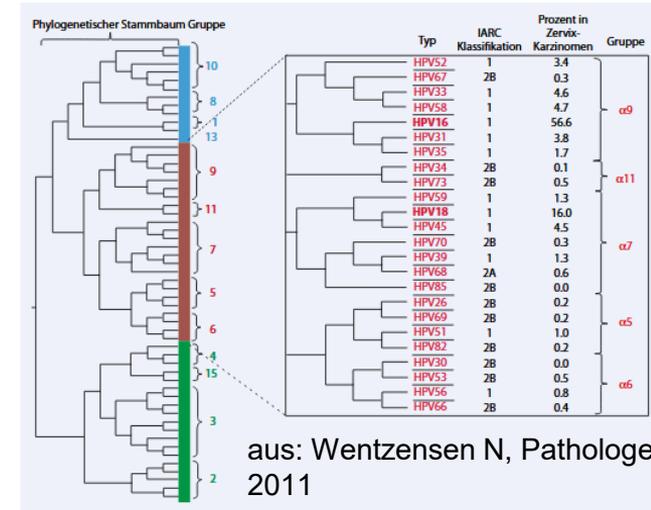
- In D Teil der Früherkennung (seit 2020) bei Frauen ab 35 Jahren
- Meist Nachweis von **HPV-DNA**
- Validiert nur für Zervixkarzinome!
- Positiv ab Grenzwert → höheres Risiko für Gewebeveränderung am Gebärmutterhals
- Erfasst die wichtigsten potenziell krebsauslösenden HPV-Typen.
 - In der Regel sind dies: **HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59** und **68**
 - Bestimmung als Gruppe oder einzeln



Gewebeveränderung an anderen Stellen - Früherkennung möglich?

➤ HPV-Test

- An anderen Körperstellen oder bei Männern **nicht** validiert!
- Keine normierte Probenentnahme
- Kein Grenzwert, ab dem das Risiko für HPV-bedingte Veränderungen erhöht ist!
- Keine Aussage zu weiteren Konsequenzen möglich!
- **Ausnahme: Analkarzinom – beim Screening von Risikopersonen**



Ein Test ist nur sinnvoll, wenn er Konsequenzen haben kann!



Vorstufen Gebärmutterhalskrebs – Triage (= Risikoabschätzung)

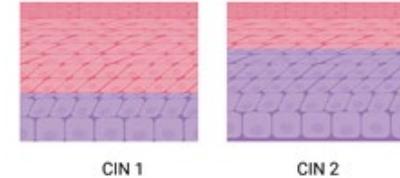
Vorgehen, wenn **Erst-Test(s) auffällig**:

- Abhängig von Schwere der Veränderung + Alter
 - Sofortige oder zeitnahe Abklärung
 - Wiederholung des/der Ersttests nach einiger Zeit
 - Wenn nur Pap + ♀ über 30 Jahren → HPV-Test
- **In D vom G-BA noch nicht berücksichtigt: Biomarker!**
 - Meist Eiweiße (Proteine) in den Zellen – körpereigene oder HPV-Proteine
 - **p16/Ki-67 Dual Stain** (CINtec® PLUS); FDA-Zulassung + S3-LL
 - **Genotypisierung** (Einzelbestimmung HPV-Typen)

Kolposkopie (= Lupenuntersuchung des Gebärmutterhalses)

- Wenn Erst- oder Triage-Tests auffällig sind
- Lage von Herden und Transformationszone, Einzelheiten ohne und mit Färbung
 - Essigsäure & Jod-Lösung
- Typische Zeichen international festgelegt – „major changes“
- Gezielte Biopsie möglich + Histologie → **Gewebeveränderung?**

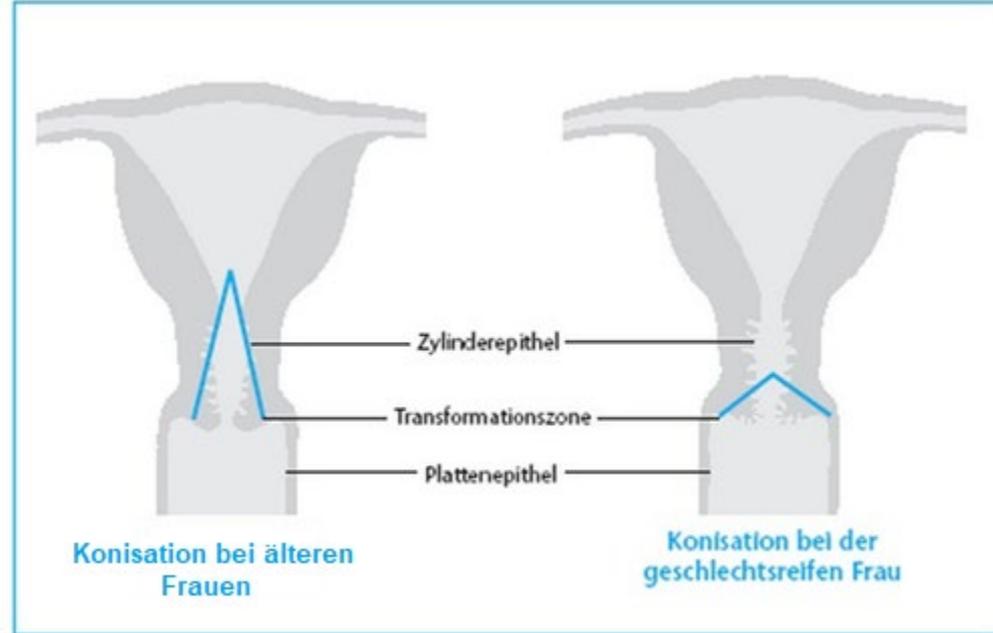
Beobachtung



- **CIN 1:**
 - Häufig Rückbildung – unter regelmäßiger Kontrolle (alle 6 Mo.) Beobachtung möglich (bis 24 Monate oder sogar länger)
- **CIN 2:**
 - Mittleres Rückbildungspotenzial – Beobachtung mögl. (bis 24 Mo.)
- **Frauen < 25 Jahre mit CIN 2 + 3 unter Umständen:**
 - Bei Kontrolle in Dysplasie-Einheit/-Sprechstunde (alle 6 Monate) – Beobachtung auf Dauer möglich (bis zu 1/3 der CIN 3 bilden sich zurück)
- **Schwangerschaft:** Abwarten bis nach Entbindung üblich

Konisation (Entfernung eines Gewebekegels)

- Bei CIN 3 + ACIS;
möglich bei CIN 2
- Schlinge (LEEP/LLETZ) oder
Laser (Messer obsolet)



Andere Ansätze

- Ablation (Laservaporisation – Verdampfen; Kryotherapie etc.)
- Topische/Lokale Anwendungen (Imiquimod, TCA, PDT und mehr)

Gebärmutterhalskrebs – Diagnostik

- Abtasten, Inspektion und Abstrich vom Gebärmutterhals (Portio)
 - Pap-Abstrich (in früherer Stadien: + HPV-Test)
- Kolposkopie + Biopsie (ggf. diagn. Konisation)
- **Ultraschall** (vaginal + Niere)
- **Je nach Tumorstadium:**
 - **MRT Becken + CT Brust- / Bauchraum;**
PET/CT?
- **Operatives Staging = Bauchspiegelung zur genauen Bestimmung des Tumorstadiums**
 - Frühe Stadien: Wächterlymphknoten-Biopsie

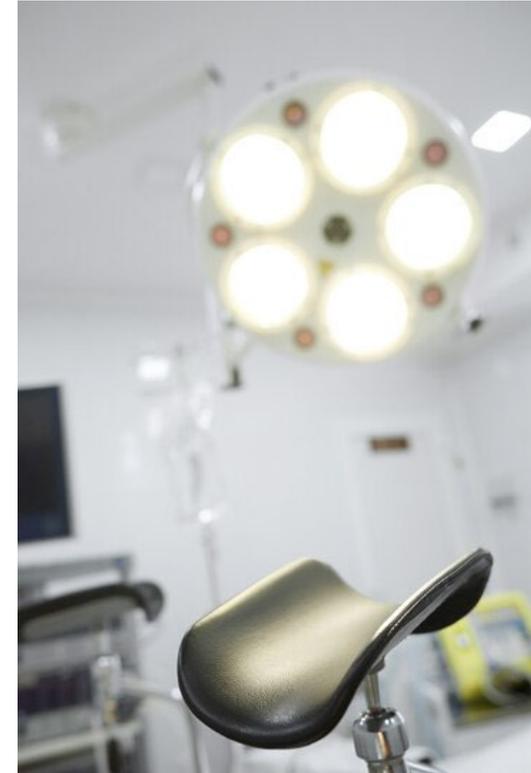


Image by serhii_bobyk On Freepik

Gebärmutterhalskrebs – Behandlung

- Operation
von organerhaltend (Konisation) bis
zur Entfernung mehrerer Organe (Exenteration)



Quelle: skeeze. Pixaby

- Radiochemotherapie = Kombination aus Zytostatikum und äußerer
sowie innerer Bestrahlung (Brachytherapie)

Quelle: DKFZ

- Chemotherapie
oder Immuntherapie
(meist palliativ)



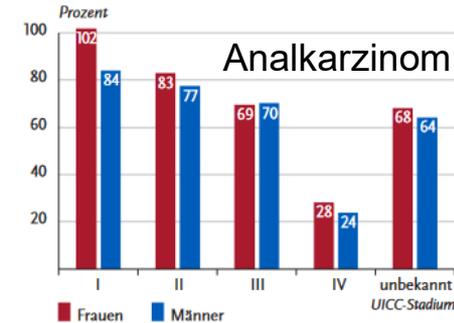
Quelle: Krebsinformationsdienst, DKFZ

Risiko für HPV-ausgelöste Zweiterkrankung (= relatives Risiko)

Ersterkrankung	Ort der Zweittumoren			
	Zervix	Vulva /Vagina	Anus	Oropharynx
Zervixkarzinom	1,61	7,76	3,82	1,72
CIN	2,4	5,09	4,47	2,01
Karzinom Vulva/Vagina	5,95	9,08	13,69	4,65
Analkarzinom	1,75	9,13	30,81	4,87
Peniskarzinom	n.a.	n.a.	-	3,88
Oropharynxtumor	2,21	3,74	2,7	22,45

Basisdaten

- **Analkarzinom:** mEA: 64 (♂) / 65 (♀) Jahre;
häufiger ♀
Analrand- (♂) ↔ Analkanalkarzinom (♀)
- **Vulvakarzinom:** mEA: 73 Jahre – 50 % HPV-bedingt
- **Vaginalkarzinom:** sehr selten, mEA > 70 Jahre;
häufig mit/nach Vorstufen und/oder Krebs an Zervix oder Vulva
- **Peniskarzinom:** selten; meist zw. 50 und 70 Jahren – 50 % HPV-bedingt



Gezielte Früherkennung - Allgemeinbevölkerung?

	Empfohlen ?	Doch möglich?	Wie?
Analkarzinom	Nein	Personen mit höherem Risiko: <ul style="list-style-type: none"> • HIV-positiv (1x/Jahr) • HIV-neg. (alle 3 J.) 	<ul style="list-style-type: none"> • I + P (DRU) • „Pap-Abstrich“ • HR-HPV-Nachweis • HRA/Proktoskopie → ggf. Biopsie
Vulvakarzinom		Gyn. Screening ♀	I + P (= Inspektion + Palpation) → ggf. Biopsie
Vaginalkarzinom			
Peniskarzinom		Urolog. Screening ♂	

HPV-bedingte Vorstufen (außer CIN) - Einteilung

- **Leicht:** AIN 1, uVIN 1, VaIN 1, PeIN 1
- **Mittelschwer:** AIN 2, uVIN 2, VaIN 2, PeIN 2
- **Hochgradig:** AIN 3, uVIN 3, VaIN 3, PeIN 3

Art der Vorstufe	Schweregrad	
Dysplasien Anus	LSIL (AIN 1 + AIN 2, p16-neg.)	HSIL (AIN 2, p16-pos. + AIN 3)
Dysplasien Vulva (uVIN)	LSIL (uVIN 1)	HSIL (uVIN 2 + 3)
Dysplasien Vagina	LSIL (VaIN 1)	HSIL (VaIN 2 + 3)

- **Beobachtung** möglich bei **leichten Vorstufen**; **Ausnahme: PeIN 1**
- **Topisch/lokal:** wie bei CIN + **5-FU**
- **Ablation** (**Wichtig: kein invasiver Tumor!**)
 - wie bei CIN
 - **u.U. Elektrokauter, Kürettage, RFA (AIN) + andere**
- **Operation**
 - Begrenzter Herd
 - Teilweise Organentfernung (z. B. Skinning-Kolpektomie + - Vulvektomie)
 - Reste nach Vorbehandlung & Rückfall
- **Bestrahlung:** Brachytherapie (VaIN)

Diagnostik

Unter- suchung	Kli- nisch	Ab- strich	Spiegelung des Organs	Biop- sie	Ultraschall	MRT	CT	PET/ CT		
Anal- karzinom	DRU	+	+	+	im After (anale ES)	+	+	+		
Vulva- karzinom	I + P* (gyn.)	-		+	LK Leiste			+	+	+
Vaginal- karzinom		+		+	Mastdarm + LK					(+)
Penis- karzinom	I + P* (LK)	-		-	+					Penis + LK

* = Inspektion + Palpation

Weitere HPV-ausgelöste Tumore Genitalien + Anus

Behandlung (Wichtig: Funktionserhalt, wenn möglich!)

Methoden	OP	Bestrahlung	RCHT**	Chemo-therapie	Sonstiges
Analkarzinom	Rand-Ca.; Frühes St. (Kanal)	Alter ↑ + Krankh. BT-Boost nach RCHT	+++ 5-FU,MMC (Kanal)	Stadien ↑	ICI möglich
Vulvakarzinom	Vulva* + LK	Adjuvant R+/LK	Stad. ↑	M	ICI ?
Vaginalkarzinom	Vagina + LK*		+++ (St. II+)	Palliativ individuell	
Peniskarzinom	Penis* + LK	Kurativ T < 4 cm + palliativ, adjuv.	T 4	M Neo-/adj. LK	Lok. The- rapien

* Möglichkeit zur Rekonstruktion prüfen!

**RCHT =Strahlen-Chemotherapie

Weitere HPV-ausgelöste Tumore Genitalien + Anus

Behandlung (Wichtig: Funktionserhalt, wenn möglich!)

Methoden	OP	Bestrahlung	RCHT**	Chemo-therapie	Sonstiges
Analkarzinom	Rand-Ca.; Frühes St. (Kanal)	Unter bestimmten Umständen	+++ 5-FU,MMC (Kanal)	Vor allem Stadien ↑ M	ICI möglich
Vulvakarzinom	Vulva* + LK		Stad. ↑		ICI?
Vaginalkarzinom	Vagina + LK*		+++ (St. II+)		
Peniskarzinom	Penis* + LK		T 4		

* Möglichkeit zur Rekonstruktion prüfen!

**RCHT =Strahlen-Chemotherapie

Feigwarzen (Genitalwarzen, Condylomata acuminata)



- Sichtbare Genitalwarzen: 1-2 % Betroffene zwischen 15 und 49 Jahren
 - 5-10 % nicht sichtbare HPV-assoziierte Herde
 - Lebenszeitrisiko: bis zu 10 %
 - Ca. 90 % durch HPV 6 und 11
- Auftreten ca. 2-3 Monate nach Infektion – Abheilung nach ca. 3 Monaten
- Rückfälle häufig (Selbstansteckung? Aus nicht sichtbaren Herden?)
- Risikofaktoren: **Intimrasur**, HIV, Immunsuppression

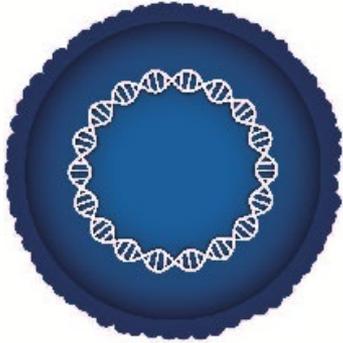
Quelle: Zervita.
<https://www.zervita.de/jugend/hpv/Genitalwarzen.php>

Feigwarzen (Genitalwarzen, Condylomata accuminata) - Behandlung

Selbstbehandlung	Ärztliche Behandlung
Podophyllotoxin Creme (0,15 %) / Lösung (0,5 %)	chirurgische Abtragung (Scherenschlag, Kürettage, Entfernung mit dem Skalpell)
Imiquimod 5 % Creme (Aldara®)	Ablation (Elektrokauterisierung/ -koagulation, CO2-Laser, Kryotherapie)
Sinecatechin 10 % Creme (Veregen®)	Trichloressigsäure (< 85 %)

Begleitende HPV-Impfung?

– Fazit



Quelle: Krebsinformationsdienst,
DKFZ

- HPV-Infektion häufig – selten Vorstufen oder Krebs an Zervix, Anus, Vulva, Vagina + Penis
- Gründe:
 - Immunsystem überwindet HPV-Infektion oft
 - Wirksame Früherkennung an Zervix möglich, gefolgt von Behandlung der Vorstufen (meist Konisation)
- HPV-Test nicht an allen Körperstellen sinnvoll (nur an Zervix validiert)
- Trotzdem Früherkennung (allgemein) sinnvoll
- Behandlung von Vorstufen meist unter Organerhalt möglich!
- Invasive Karzinome häufig früh erkannt und gut behandelbar!
- Feigwarzen lästig, aber gutartig. Hohe Rückfallrate, aber viele Therapieoptionen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Fragen zu Krebs?
Wir sind für Sie da.



0800 – 420 30 40 (kostenlos)
täglich von 8 bis 20 Uhr



krebsinformationsdienst@dkfz.de



www.krebsinformationsdienst.de



Reservefolien

Verwendete Abkürzungen / Erklärungen (1)

ACIS – Adenokarzinoma in situ = unmittelbare Krebsvorstufe beim Adenokarzinom

adjuvant = unterstützend

Ablation = gewebezerstörende Behandlung

Biopsie = Gewebeentnahme

BT – Brachytherapie

CIN – zervikaler intraepitheliale Neoplasie (Vorstufe von Plattenepithelkarzinomen der Zervix)

CT – Computertomogramm (spezielle Röntgenuntersuchung)

DSZ – Dünnschichtzytologie (automatisierter Ansatz beim Pap-Test)

Elektrokauter = „Messer“, das Gewebe mit elektrischen Impulsen durchtrennt oder verdampft

FDA – Food and Drug Agency = US-amerikanische Zulassungsbehörde

HIV – Humanes Immundefizienz-Virus

HNO – Hals-Nasen-Ohren

HPV – Humane Papillom-Viren

HRA – hochauflösende Anoskopie (Spiegelung des Analkanals, wobei mit hoher Vergrößerung aufgenommenen Kamerabilder computergestützt ausgewertet werden)

HSIL – Hochgradige Plattenepithelvorstufen

ICI – Immuncheckpoint-Hemmer

Kurativ = in heilender Absicht

Verwendete Abkürzungen / Erklärungen (2)

Kürettage = (Aus- oder) Abschaben von Gewebe mit einem scharfen Löffel

Kryotherapie = Kältebehandlung (Ablationsverfahren)

LEEP/LLEETZ - Loop Electrical Excision Procedure/Large Loop Excision of the Transformation Zone =
Konsiationsformen

LK – Lymphknoten

LSIL – Leichte Plattenepithelvorstufen

M – Metastase(n)

neoadjuvant = vorgeschaltet, um nachfolgenden Behandlungsschritt besser durchführbar zu machen

Palliativ = nicht mehr heilbar, Linderung aber möglich

PDT – photodynamische Therapie (gewebezerstörendes Verfahren mit Farbstoff und Licht)

R+ – Resektionsrand positiv (Reste des Tumors bleiben zurück)

RCHT – Radio-Chemotherapie

SNB – Sentinel-Node-Biopsie = Wächterlymphknoten-Biopsie

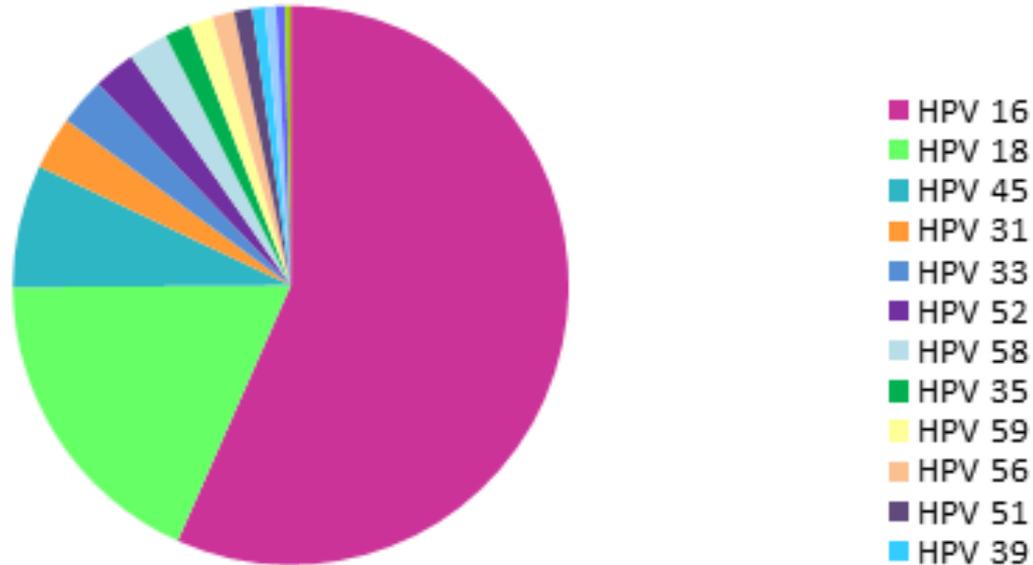
St. – Stadium

T – Tumor

TCA – Trichloressigsäure

Humane Papillomviren (HPV) – Hochrisiko-Typen

Beitrag der Hochrisiko-HPV-Typen an Entwicklung des Zervixkarzinoms [%]



Quelle:
Präventionsbroschüre
Krebsinformationsdienst

Humane Papillomviren (HPV) – HPV-ausgelöste Krebserkrankungen

Geschätzte Zahl HPV-abhängiger Tumoren in Westeuropa 2020

