

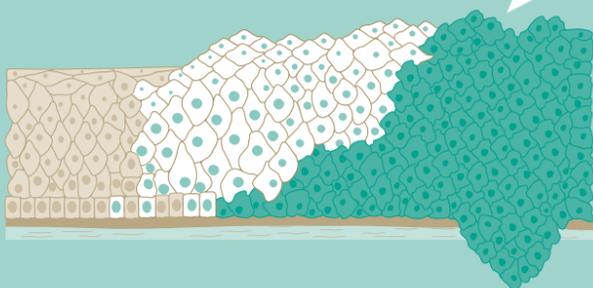
Sie finden die zugehörige Übersicht unter Schiffmann et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat. Rev. Dis. Primers 2, 16086 (2016) <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>

➔ Von den >200 bekannten Genotypen des humanen Papillomvirus (HPV) gelten 13 als Hochrisikotypen und als mit Erkrankungen beim Menschen assoziiert, v. a. mit Zervix-, Vaginal-, Vulva-, Penis-, Anal- und Oropharyngealkarzinomen. Diese Hochrisikotypen gehören zum α -Genus der HP-Viren.

MECHANISMEN

HPV-Infektionen sind häufig und werden in erster Linie durch sexuelle Kontakte übertragen. Das Virus infiziert hauptsächlich Epithel- und Mukosagewebe und reguliert die Genexpression, sodass die infizierte Basalzelle in Richtung der epithelialen Oberfläche wandert. Die Karzinogenität der HPV resultiert v. a. aus der Aktivität der Onkoproteine E6 und E7, die virale Proteine darstellen, welche die regulatorischen Signalwege für Wachstum in der Wirtszelle beeinträchtigen. Die Expression von E6 und E7 nimmt zu, wenn eine Infektion vom produktiven (virionproduzierenden) ins abortive (transformierende) Stadium übergeht, nach welchem ein Karzinom infolge der über viele Jahre hinweg erfolgenden Akkumulation genetischer Mutationen des Wirts auftreten kann. Die meisten Infektionen (selbst jene mit Hochrisiko- α -HPV) werden immunologisch vom Wirt unter Kontrolle gehalten und abgewehrt, sodass virale DNA oder RNA innerhalb von 2 Jahren nicht mehr nachweisbar ist. Es kann jedoch nicht genau vorhergesagt werden, welche infektiösen präkanzerösen Läsionen immunologisch abgewehrt werden können und welche sich weiterentwickeln. Es wurden zwar viele Klassifikationen und Nomenklaturen zur Charakterisierung präkanzeröser Läsionen mit dem Ziel entwickelt, als Richtschnur für die Behandlung zu dienen, aber eine Übertherapie potenziell benigner Läsionen ist dennoch häufig.

Normales Epithel HPV-Infektion Präkanzerose Karzinom



DIAGNOSE

Um die Zervix zu beurteilen und das Krebsrisiko einer bestimmten HPV-Läsion vorherzusagen, wurden verschiedene Untersuchungen und Strategien entwickelt, von denen viele international gebräuchlich sind.

Die 3-teilige Skala für zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN 1–CIN 3) ist die am weitesten verbreitete histopathologische Klassifikation für den Einsatz in der Diagnosestellung und basiert darauf, wie groß der durch undifferenzierte Zellen ersetzte Anteil des Epithels ist.



EPIDEMIOLOGIE

Das Zervixkarzinom ist die häufigste HPV-assoziierte Krebsart mit >500.000 dokumentierten Fällen im Jahr 2012. Der Anteil HPV-induzierter Karzinome bei Männern ist deutlich niedriger (<1%) als bei

Frauen (8,6%), bedingt durch die besondere Vulnerabilität der Zervix. Jedoch variieren die Raten für das Zervixkarzinom zwischen verschiedenen geographischen Regionen erheblich aufgrund des kombinierten Effekts aus

der Prävalenz zervikaler HPV-Infektionen und der Qualität von Screeningprogrammen für das Zervixkarzinom in verschiedenen Ländern.

PRÄVENTION

Derzeit stehen 3 Impfstoffe zur Verfügung, die Schutz gegen verschiedene Hochrisiko-HPV-Typen bieten: ein bivalenter Impfstoff, der Schutz gegen HPV16 und HPV18 bietet, die für die meisten HPV-assoziierten Karzinome verantwortlich sind; ein tetravalenter Impfstoff, der Schutz gegen HPV16, HPV18, HPV6 und HPV11 bietet (HPV6 und HPV11 verursachen gewöhnlich Genitalwarzen); und ein nonavalenter Impfstoff, der Schutz gegen HPV16, HPV18, HPV6, HPV11, HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 und HPV58 bietet. In Ländern, die ein Impfprogramm etabliert haben, das >50% der heranwachsenden Mädchen umfasst, wurde später ein Gruppenschutz (Herdenimmunität) gegen genitale HPV-Infektionen und Genitalwarzen bei heterosexuellen Frauen und Männern nachgewiesen.



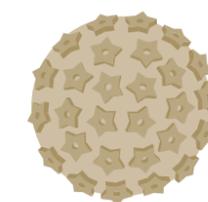
Das zytologische Screening mittels Abstrich nach Papanicolaou (PAP) ist weit verbreitet, die HPV-DNA-Untersuchung wird jedoch allmählich in dieses Verfahren integriert (oder sogar als Ersatz für das zytologische Screening empfohlen).

Ein klinisch sinnvollerer Ansatz wäre die Gewebeklassifikation gemäß dem HPV-Status: normal (kein HPV nachgewiesen), Präkanzerose (Läsion mit sehr hoher Invasionswahrscheinlichkeit, falls untherapiert) oder Karzinom. Die Kosten für die Implementierung von HPV-, DNA- oder RNA-Untersuchungen (und der Ersatz der derzeitigen histologischen Klassifikationen) sind ein potenzielles Streitthema.

BEHANDLUNG



Zervikale Präkanzerosen werden gewöhnlich exzidiert oder ablatiert. Anogenitalkarzinome werden bevorzugt mittels radikaler lokaler Exzision behandelt (z. B. Hysterektomie bei Zervixkarzinom) und, wenn das Risiko einer Streuung in die Lymphknoten hoch ist, mit regionaler Lymphadenektomie. Bei Anogenitalkarzinomen im Frühstadium stellt die Strahlentherapie eine angemessene Primärtherapie dar; auch eine Chemotherapie auf Platinbasis kann verabreicht werden. Bei metastasierendem Karzinom im fortgeschrittenen Stadium sind die Therapieergebnisse jedoch schlecht, und der Fokus verlagert sich auf die palliative Therapie.



Derzeit hat der HPV-Status des Tumors bei keinem der HPV-assoziierten Anogenitalkarzinome Einfluss auf die Behandlungsstrategie.