

Ursache von Genital- und Nicht-Genitalkrebsarten

HPV-Infektion und Karzinom

Das Humane Papillomavirus (HPV) ist ein Virus, welches Infektionen beim Menschen in Basalzellen des Plattenepithels mit Proliferation von Keratinozyten oder in Schleimhäuten hervorruft. HPV ist hochgradig übertragbar, überwiegend durch sexuellen Kontakt, jedoch nicht ausschliesslich durch penetrativen Geschlechtsverkehr. Die HPV-Infektion geht mit einem breiten Spektrum von benignen Krankheiten (Warzen) bis zu Krebsarten einher. Die Belastung durch die HPV-Infektion, welche vor allem in den weniger entwickelten Ländern ein globales Problem der öffentlichen Gesundheit darstellt, steht in engem Zusammenhang mit der Prävalenz der Infektion, mit ihrer ursächlichen Rolle in einigen Genital- und Nicht-Genitalkrebsarten und mit der Entwicklung von Behandlungs- und Präventionsprogrammen bei HPV-bedingten Krebsarten (1–3).



Dr. med.
Vittoria Espeli
Bellinzona



Prof. Dr. med.
Cristiana Sessa
Bellinzona

+ Le virus du papillome humain (VPH) est un virus qui provoque des infections chez l'homme, dans les cellules basales de l'épithélium stratifié avec la prolifération des kératinocytes ou de la membrane muqueuse. Le VPH est hautement transmissible, principalement par contact sexuel, mais pas exclusivement par des rapports sexuels avec pénétration. L'infection avec VPH est associée à un large éventail de maladies bénignes (verrues) jusqu'au cancer. La charge de l'infection au VPH, qui pose principalement un problème de la santé publique dans les régions les moins développées, est étroitement associée à la prévalence de l'infection, avec son rôle causal dans certains cancers génitaux et non-génitaux et avec le développement des programmes de traitement et de prévention primaire des cancers liés au VPH (1–3).

Struktur von HPV und molekulare Ereignisse

Der Mechanismus der HPV-assoziierten Karzinogenese basiert auf der Fähigkeit von HPV für die frühen viralen Onkoproteine E6 und E7 zu kodieren, die direkt zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von Krebs beitragen. Die virale Genom-Integration in das DNA Genom erhöht die Expression von E6 und E7, was zur Inaktivierung von p53 und pRB und zu einer Distortion des Zellzyklus mit Genominstabilität führt; diese Veränderung kann bei infizierten Personen die Entstehung von Krebs begünstigen. (4, 5) (Abb. 1).

Der Unterschied in der Fähigkeit zur Förderung der malignen Transformation ist die Grundlage für die Klassifizierung von HPV-

Typen in "low-risk" oder "high-risk". Die Hochrisiko-Typen sind HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82. In einer grossen retrospektiven Studie, die Referenzdaten für die Verteilung von HPV-Genotypen bei Frauen mit invasivem Gebärmutterhalskrebs in 38 Ländern und auf verschiedenen Kontinenten lieferte, ist beobachtet worden, dass die HPV-Typen 16, 18 und 45 die 3 häufigsten Typen in jeder histologischen Gruppe (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und Adeno-Plattenepithelkarzinom) waren (6).

Epidemiologie

Es wurde gezeigt, dass die Zahl der Sexualpartner die wichtigste Determinante der Infektion ist.

Basierend auf Daten mit zervikaler HPV-Infektion ist die geschätzte weltweite HPV DNA Prävalenz ca. 10%, wobei die höchsten Schätzungen in Afrika und Lateinamerika (20–30%), die niedrigsten in Südeuropa und Südostasien (6–7%) sind (7–9).

Die Mehrheit der Personen, die mit HPV infiziert werden sind asymptomatisch, wobei eine Clearance des Virus bei 90% innerhalb von 1 oder 2 Jahren beobachtet wird; die übrigen 10% haben eine persistierende Infektion mit einem erhöhten Risiko an Krebs zu erkranken und etwa 50% werden einen Tumor nach 30 Jahren mit persistierendem Hochrisiko-HPV entwickeln.

Krankheiten, die durch HPV verursacht werden, sind Krebserkrankungen des Gebärmutterhalses, der Vagina, Vulva, Penis, Anus und gewisser Kopf- und Halstumoren. HPV ist verantwortlich für bis zu 99% von Gebärmutterhalskrebs, 90% von Analkrebs, 65% Vaginalkrebs, 50% Vulvakrebs, 35% Penis-Krebs und 45% der oropharyngealen Karzinome (1, 7, 10).

Die Rolle von HPV bei malignen Genitalkrankheiten von Frauen ist bekannt, und es wurde als eine eindeutige Ursache von Gebärmutterhalskrebs nachgewiesen.

Neben dem Zervixkarzinom sind andere durch HPV im Anogenitaltrakt verursachte Krebserkrankungen selten und die Daten für eine Rolle von HPV bei Krebsarten ausser Zervix sind begrenzt. Es gibt aber zunehmend Beweise, die HPV DNA eng mit diesen Krebsen assoziieren. Die durchschnittliche weltweite Inzidenz beträgt 1 pro 100000. Es wird aber über einen Anstieg auch in höher entwickelten Ländern berichtet. Anal- und Vulva- Krebserkrankungen kommen in den stärker entwickelten Ländern vor, während Penis und vaginaler Krebs in weniger entwickelten Ländern auftreten (1, 3, 7).

Die Beziehung zwischen HPV und Oesophaguskarzinom ist noch offen, aber in einer aktuellen Bewertung von 21 Studien an Patienten mit und ohne Speiseröhrenkrebs, wurde gezeigt, dass die HPV-Infektion ein dreifach erhöhtes Risiko für Speiseröhrenkrebs verursacht. Trotz dieser Ergebnisse war es nicht möglich, die direkte Ursache der HPV-Infektion und Speiseröhrenkrebs zu bestätigen (11).

Plattenepithelkarzinom des Gebärmutterhalses

Der ursächliche Zusammenhang zwischen HPV und Gebärmutterhalskrebs ist sehr stark; HPV ist verantwortlich für fast alle Fälle von Gebärmutterhalskrebs und für die meisten der Krebsvorstufen von intraepithelialen Neoplasien der Zervix (CIN). Die höchste Inzidenz von HPV-verursachtem Gebärmutterhalskrebs ist in Lateinamerika, gefolgt von Subsahara-Afrika, Südzentral- und Südostasien. In der Schweiz werden jährlich ca. 220 neue Fälle von Gebärmutterhalskrebs mit einer Inzidenz von 5,7 pro 100 000 Frauen pro Jahr diagnostiziert. Unter allen Krebsarten steht er bei den Frauen an 15. Stelle und ist die 4. häufigste weibliche Krebserkrankung im Alter von 15 bis 44 Jahren.

Ein aktives Forschungsfeld ist die Entwicklung von Markern, die die Überwachung von molekularen Ereignissen in den PAP-Abstrichen ermöglichen. E6 und E7 mRNA-Erkennung ist möglich mit dem Pre-Tect HPV-Proofer (HPV Onco Tec) zur Erkennung eines Hochrisiko-HPV-Typs, noch bevor eine Gefahr innerhalb der Zellen stattgefunden hat und um ihre maligne Transformation zu verfolgen.

Plattenepithelkarzinom der Vulva

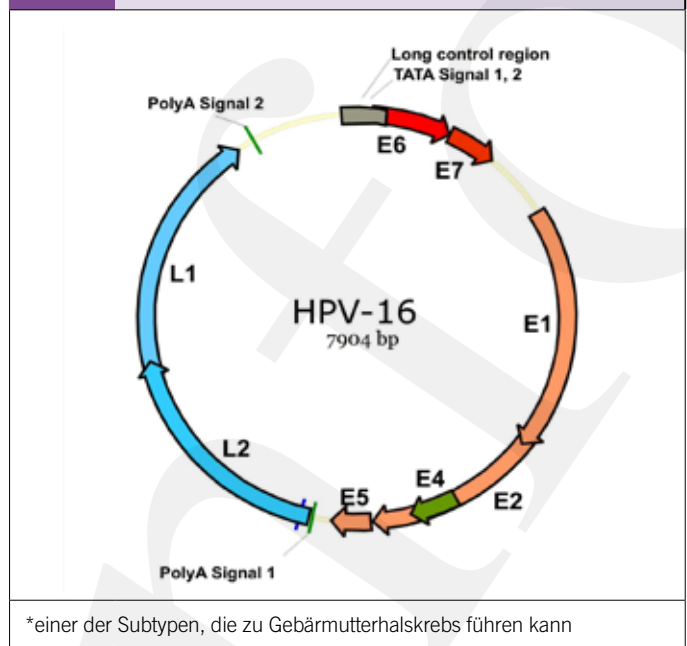
Die HPV-Infektion ist verantwortlich für das Auftreten von gutartigen genitalen Condylomata, von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN, Hautveränderungen analog CIN) und Vulvakarzinomen bei jungen Frauen, die basaloiden Charakter haben, mit Flächen von benachbarten VIN und Risiko behafteten Sexualpraktiken (10). Das häufigere verhornende Vulvakarzinom der älteren Frauen hat weder ein benachbartes VIN noch sexuelle Risikofaktoren noch das HPV-Genom (10–13).

Plattenepithelkarzinom des Anus

Ähnlich wie das Vulvakarzinom hat das männliche anale Plattenepithelkarzinom eine heterogene Ätiologie. HPV-DNA ist in einem Teil der Fälle von jungen Männern mit homosexuellem Verhalten bekannt, mit basaloidem Charakter und mit anal intraepithelialen Neoplasien (AIN), HPV 16/18 sind die vorherrschenden Arten. Das mittlere Alter des Auftretens ist 30 bis 35 Jahre und die Inzidenz in Europa steigt.

Im Gegensatz dazu treten HPV-negative Analkarzinome beim älteren Mann auf. Sie sind gut verhornt und sind nicht mit AIN (12, 13, 15) assoziiert.

ABB. 1 Genomorganisation des humanen Papillomavirus Typ 16*



Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals

Zunehmende Daten sind für Kopf- und Hals-Tumoren (HNC) verfügbar. HPV-assoziierte Krebsarten unterscheiden sich von den HPV-assoziierten Krebserkrankungen bezüglich Standort (häufiger im Mund-Rachenraum und in der Mundhöhle), ohne Einfluss von Risiko-Faktoren wie Alkohol- oder Tabakkonsum und mit einer besseren Prognose. HPV 16, 28, 31 sind die vorherrschenden Arten. Sie können zunächst zwischen 30 und 35 Jahren auftreten mit einem Spitzenwert der Häufigkeit im sechsten Jahrzehnt. Jüngste Daten deuten auf einen Trend zur zunehmenden Inzidenz der HNC bei Männern hin (16–18).

Präventive Strategien

Zervix-Screening-Programme haben gezeigt, dass sie die Häufigkeit und die Sterblichkeit von Gebärmutterhalskrebs verringern. Die Einführung der HPV-Impfung könnte die Belastung von Gebärmutterhalskrebs in den kommenden Jahrzehnten effektiv reduzieren. HPV-Impfstoffe haben sich noch nicht als effizienter oder sicherer als das Pap-Screening bei der Prävention von Gebärmutterhalskrebs erwiesen und das Pap-Screening wird weiterhin auch bei geimpften Frauen erforderlich sein. Die WHO erkennt die Bedeutung von Gebärmutterhalskrebs und anderen HPV-Erkrankungen als globales Problem der öffentlichen Gesundheit an, und empfiehlt, dass die routinemässige Impfung auf nationaler Ebene in die Immunisierungsprogramme einbezogen wird. Basierend auf den Ergebnissen einer kürzlich durchgeführten Phase-III-Studie erwies sich der quadrivalente HPV-Impfstoff als 98% wirksam bei der Verhinderung von HPV16 und HPV18 assoziierter CIN Grad 2 oder 3 oder einem Adenokarzinom in situ. Der quadrivalente Impfstoff hat seine Schutzwirkung während der Beobachtungszeit von 5 Jahren gezeigt. (1, 19, 21).

Unter den präventiven Strategien haben die männliche Beschneidung und die Verwendung von Kondomen eine signifikante Schutzwirkung gegen HPV-Übertragung gezeigt.

Die Übertragung zwischen Ehegatten

Am ASCO 2013 wurde eine Studie zur oralen HPV-Prävalenz unter Ehegatten von HPV-positiven Patienten mit HNC vorgestellt. Der Autor zeigte, dass die HPV-Prävalenz ähnlich wie in der allgemeinen Bevölkerung ist und dass das beobachtete HPV-bedingte Krebsrisiko unter Ehegatten nach wie vor gering war. (22)

Take-Home Message

- ◆ Die HPV-Infektion ist mit einer breiten Palette von Krankheiten assoziiert und stellt ein Problem der öffentlichen Gesundheit in weniger entwickelten Ländern dar
- ◆ Es bestehen hinreichende Anhaltspunkte beim Menschen für die Karzinogenität der HPV-Typen HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82 bei Kopf-Hals-Tumoren und Plattenepithelkarzinomen im Genitalbereich
- ◆ Krankheiten, die durch HPV verursacht werden, sind Krebserkrankungen von Gebärmutterhals, Vagina, Vulva, Penis, Anus und eines Teils der Kopf-Hals-Tumoren
- ◆ Die Einführung der HPV-Impfung könnte in den kommenden Jahrzehnten die Belastung dieser Krebserkrankungen effektiv reduzieren

Dr. med. Vittoria Espeli
Prof. Dr. med. Cristiana Sessa

Onkologisches Institut der italienischen Schweiz, IOSI / EOC Bellinzona
Vittoria.Espeli@eoc.ch

✚ Literatur

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

Message à retenir

- ◆ L'infection au VPH est associée à une large gamme de maladies et représente un problème de la santé publique dans les pays moins développés
- ◆ Il y a suffisamment de preuves chez l'homme de la cancérogénicité des types de VPH HPV126, 18, 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68, 73 et 82 dans les tumeurs de la tête et le carcinome épidermoïde au niveau génital
- ◆ Les maladies qui sont causées par le VPH sont des cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du pénis, de l'anus, et une partie des tumeurs de la tête et du cou
- ◆ L'introduction de la vaccination contre le VPH pourrait réduire effectivement ces cancers dans les années à venir

Neuer Zyklus «Interprofessionelle Weiterbildung Psychoonkologie»

Der Weiterbildung von Fachpersonen misst die Krebsliga eine hohe Bedeutung bei. Gemeinsam mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychoonkologie, SGPO, bietet sie in der Deutschschweiz die «Interprofessionelle Weiterbildung Psychoonkologie» an. Im August 2014 beginnt ein weiterer Zyklus des auf zwei Jahre angelegten Lehrgangs.

Die Lehre von somatischen und psychosozialen Wechselwirkungen bei einer bestehenden Krebserkrankung ist heute wissenschaftlich anerkannt und Bestandteil der modernen Tumorthherapie. Der Lehrgang «Interprofessionelle Weiterbildung Psychoonkologie» soll Fachpersonen aus Psychologie, Medizin, Pflege, Sozialarbeit und Theologie dazu befähigen, spezifische Belastungen von Kranken zu erkennen und ihnen Bewältigungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Wie die moderne Tumorthherapie selbst basiert auch er auf interprofessioneller Zusammenarbeit und umfasst Beiträge aus der Medizin, der Psychologie, der Pflege sowie aus dem sozialen Bereich.

Die Absolventinnen und Absolventen der «Interprofessionellen Weiterbildung Psychoonkologie» erhalten ein CAS der Universität Basel und können bei der SGPO abhängig von ihrem Berufsprofil die Zusatzqualifikation «psychoonkologische Psychotherapie SGPO» oder «psychoonkologische Beratung SGPO» beantragen. «Diese Berufstitel sind ein Gütesiegel. Und sie stellen eine Orientierungshilfe für Betroffene dar», erklärt Lehrgangsführerin Brigitta Wössmer. Denn: Der Titel Psychoonkologin oder Psychoonkologe selbst ist nicht geschützt.

Der nächste Lehrgang startet im August 2014.

Anmeldeschluss ist der 30. April 2014.

Die Weiterbildung wird von der SAPP, der SGMO, der SGAM, der FSP und der SRO anerkannt.

Auskunft und Unterlagen:

Krebsliga Schweiz, Claudia Neri, Effingerstrasse 40,
Postfach 8219, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
Fax 031 389 91 60, E-Mail: psychoonkologie@krebssliga.ch
www.krebssliga.ch/wb_psychoonkologie
www.psychoonkologie.ch



30. Januar 2014: Tagung Psychoonkologie, Klinik Schützen, Rheinfelden

Bereits zum fünften Mal geben die Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie, SGPO, und die Klinik Schützen Rheinfelden in gemeinsamer Trägerschaft einen spannenden Einblick in aktuelle Themen der Psychoonkologie. Das Patronat der Veranstaltung am 30. Januar 2014 hat die Krebsliga inne. Ziel der Fachtagung ist es, einem heterogenen, interdisziplinären Publikum die Vertiefung und Erweiterung seines Wissens zu ermöglichen. Ein wichtiges Thema wird dabei der aktuelle Stand der Strahlentherapie sein. Das zweite Übersichtsreferat greift das Thema Ernährung und Sport als Krebsprävention auf. Der dritte Vortrag widmet sich dem Thema Krebs als chronische Krankheit mit den damit verbundenen psychosozialen Belastungen, der Krankheitsverarbeitung und den Folgeproblemen nach der Krebstherapie. Workshops vertiefen die Inputthemen und greifen darüber hinaus weitere Themen auf wie Sozialversicherungen, Angehörige, Beratung bei Problemen in der Sexualität und Aufgaben des Hausarztes in der Arbeit mit Krebspatienten.

Programm und Anmeldung unter: www.klinikschuetzen.ch

Literatur:

Übersichten zu HPV, HPV-bedingten Erkrankungen und Impfung: Ref. 1, 2, 9, 19, 20

1. "Human papillomaviruses." IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1-636
2. Reiter, P. L., W. F. Pendergraft, 3rd, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(11):2916-2931
3. Hartwig, S., S. Syrjanen, et al. BMC Cancer 2012;12: 30
4. Ghittoni, R., R. Accardi, et al. Virus Genes 2010;40(1):1-13
5. Thomas, M. C. and C. M. Chiang Mol Cell 2005;17(2):251-264
6. De Sanjose, S., W. G. Quint, et al. Lancet Oncol 2010;11(11):1048-1056
7. Castellsagué X, d. S. S., Aguado T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, Diaz M, Irwin K, Gacic M, Beauvais O, Albero G, Ferrer E, Byrne S, Bosch FX. (). "HPV and Cervical Cancer in the World. ." 2007 Report. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre) Vaccine. 25(S3):C110
8. Brown, L. M., D. P. Check, et al. J Oncol 2012;649498
9. Centre, H. I. (2013). "Human Papillomavirus and Related Diseases." ICO Summary Report
10. Gillison, M. L. and K. V. Shah J Natl Cancer Inst Monogr 2003;(31):57-65
11. Liyanage SS et al. The aetiological role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma: A Meta-Analysis. PLoS ONE 8(7): e69238. doi:10.1371/journal.pone.0069238
12. Skamperle, M., B. J. Kocjan, et al. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2013;22(1):1-5
13. Trimble, C. L., A. Hildesheim, et al. Obstet Gynecol 1996;87(1):59-64
14. Stanley, M. A., D. M. Winder, et al. BMC Cancer 2012;12:398
15. De Vuyst, H., G. M. Clifford, et al. Int J Cancer 2009;124(7):1626-1636
16. Psyrrri, A., C. Sasaki, et al. Head Neck Pathol 2012;6 Suppl 1:S121-128
17. Marur, S., G. D'Souza, et al. Lancet Oncol 2010;11(8): 781-789
18. Mehanna, H., T. M. Jones, et al. BMJ 2010;340:c1439
19. Garland, S. M., M. Hernandez-Avila, et al. N Engl J Med 2007;356(19): 1928-1943
20. Villa, L. L., R. L. Costa, et al. Br J Cancer 2006;95(11):1459-1466
21. N Engl J Med 356(19): 1915-1927
22. D'Souza (2013). "Oral HPV infection in HPV-positive oropharyngeal cancer cases and their spouses." ASCO 2013 Abstract # CRA6031