

Genotypisierung von humanen Papillomaviren (HPV)

Epidemiologisch stellt der Gebärmutterhalskrebs mit jährlich geschätzten 470.000 Neuerkrankungen und 230.000 Todesfällen die weltweit zweithäufigste Krebserkrankung der Frau dar. In Europa erkranken jährlich mehr als 58.000 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs, annähernd 25.000 Todesfälle werden jährlich registriert.¹ Der bisherige Goldstandard der Diagnostik, die Zytologie, hat nach neueren Untersuchungen eine Sensitivität von etwa 50 Prozent^{2, 3, 4, 5} und weist zudem nur eine Manifestation der Erkrankung nach.

Nach wissenschaftlichen Erkenntnissen sind sogenannte Hochrisiko-Typen (high risk) der humanen Papillomaviren (HPV) bei etwa 99 Prozent der Zervixkarzinome nachzuweisen. Ein Screening auf diesen relevanten Risikofaktor HPV wurde bisher über den Nachweis von verschiedenen High- und Low-risk-Typen mittels DNA-Sonden durchgeführt.

Studien haben gezeigt, dass neben der Klassifikation in High- und Low-risk-Typen die einzelnen Typen mit deutlich unterschiedlichen Karzinomrisiken assoziiert sind: So steigt das Karzinomrisiko bei einer persistenten Infektion mit HPV-16 um das 400-Fache, bei HPV-68 um das 50-Fache⁶. Seit kurzer Zeit steht mit einem entsprechenden DNA-Array ein Verfahren zur direkten Genotypisierung zur Verfügung, das eine individuelle Risikoabschätzung ermöglicht.

Man geht heute davon aus, dass fast 80 Prozent aller HPV-Infektionen transient/passager sind und innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren wieder verschwinden. Bei transienten Infektionen finden sich Viruspartikel zwar im Zytoplasma der Zelle, doch der Zellkern wird in der Regel verschont. Bei den persistierenden Infektionen gelangen die humanen Papillomaviren in den Zellkern. Der Virus-DNS gelingt es, sich in die Kern-DNS der humanen Wirtszelle zu integrieren und die Zelle zu transformieren. In der Folge ändern sich die Morphologie und das Expressionsmuster der Zelle sowie Regulations- und Reparaturmechanismen.^{7, 8}

Aktuell ist eine Vielzahl unterschiedlicher Genotypen der humanen Papillomaviren beschrieben, die mit einem unterschiedlichen Karzinomrisiko assoziiert sind.

Zu den potenziell krebserregenden Hochrisiko-Typen zählen unter anderem die Genotypen HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 und 82. Häufige Niedrigrisiko-Typen (low risk) sind unter anderem HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44. Alle genannten Typen sind mit dem neuen Verfahren nachweisbar.

Warum ist eine genaue Genotypisierung bei einer HPV-Infektion so wichtig?

Die Bedeutung der Genotypisierung ergibt sich vor allem aus den großen Risiko-Unterschieden zwischen den einzelnen HPV-Typen und den damit verbundenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Auch die Abgrenzung einer persistierenden Infektion gegenüber einer passageren Rekolonisation mit einem anderen HPV-Typ lässt sich nur mittels Genotypisierung klären. Hier kann bei Verlaufskontrollen bei einer nachgewiesenen HPV-Infektion und vor einer HPV-Impfung überprüft werden, ob die bei der Primäruntersuchung nachgewiesenen HPV-Genotypen sich zum Beispiel in ihrem Verteilungsmuster verändert haben, das heißt, dass es sich somit eher um eine transiente Infektion handelt oder ob gegebenenfalls ein definierter Genotyp bereits eine persistierende Infektion darstellt.

Wie wird der HPV-Genotyp bestimmt?

Die Bestimmung erfolgt mittels DNA-Array und erlaubt den schnellen und exakten Nachweis von HPV-DNA im zervikalen Abstrich. Mit dem CE-zertifizierten Test können die 24 häufigsten HPV-Genotypen (6x low risk, 18x high risk) direkt nachgewiesen werden. Nach der PCR-Amplifikation erfolgt eine Hybridisierung auf den Array, anschließend die Detektion mittels hochauflösender Microarray-Scannern. Die ebenfalls auf dem Array integrierten Kontrollen (5 Systeme) gewährleisten die hohe Sicherheit des Tests. Die Sensitivität liegt bei 98 Prozent.

Als Befund wird eine Auflistung der nachgewiesenen HPV-Genotypen und deren Risikoklassifikation mitgeteilt. ▶

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Dr. med. Roger Grosser

Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

Tel.: 0221 940 505 202

E-Mail: r.grosser@wisplinghoff.de

Literatur

1. Ferlay J. et al.; Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012.
2. Nanda K. et al.; Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review, 2000; Ann. Intern. Med. 2000, 132:810-19.
3. Schneider A. et al.; Screening for high grade CIN and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy; Int. J. Cancer 2000, 80:529-534.
4. Petry K.U. et al.; Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results by 8466 patients; Br. J. Cancer 2003, 88(10):1570-7.
5. Sherman M.E.; Future directions in cervical pathology; J. Nat. Cancer Inst. Monographs 2003, 31:72-9.
6. Muñoz N. et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer ; N. Engl. J. Med. 2003, 348:518-527.
7. Ho G.Y.F. et al.; Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women; N. Engl. J. Med. 1998, 338:423-428.
8. Brown D.R. et al.; A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women; J. Infect. Dis. 2005, 191:182-192.