

## **Roche Tage 2011**

Mannheim, 10. Juni 2011

### **Übersicht der HPV-Screening-Möglichkeiten**

*Prof. Dr. Dr. h.c. Herbert Pfister, Direktor des Instituts für Virologie sowie Leiter des Nationalen Referenzzentrums für Papillom- und Polyomaviren, Universitätsklinikum Köln*

Humane Papillomviren (HPV) sind kleine, unbehüllte DNA-Viren, deren Genom zirka 8000 Basenpaare umfasst. Humane Papillomviren induzieren verschiedene gut- und bösartige Tumore. Momentan kennt man über 150 komplett klassifizierte HPV-Genotypen, die sich in über 10% ihrer L1 (Hüllprotein)-Gensequenz unterscheiden. Phylogenetisch lassen sich HPV in fünf Gattungen (Alpha, Beta, Gamma, Mu, Nu) einteilen, wobei Alpha-HPVs vorwiegend genitale/Schleimhaut-assoziierte Läsionen hervorrufen und die HPV der übrigen Gattungen in Hauttumoren gefunden werden. Genitale HPV zählen zu den am häufigsten sexuell übertragenen Erregern. Mehr als dreiviertel aller sexuell aktiven Frauen erwerben im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit einem oder mehreren genitalen HPV-Typen. Alpha-HPVs werden in Hoch- und Niedrig-Risiko HPV-Typen eingeteilt; erstere sind mit anogenitalen Karzinomen assoziiert, wobei HPV16 mit einem höheren Krebsrisiko verbunden ist als die übrigen Hochrisiko-HPV-Typen. Weltweit gesehen schwankt die zervikale HPV-Prävalenz je nach Alter und sozialer Herkunft zwischen 2 und über 50%. Stark erhöht ist die anogenitale HPV-Prävalenz bei HIV-positiven Personen. Weltweit gesehen ist das Zervixkarzinom die dritthäufigste Krebserkrankung bei Frauen (ca. 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr). In Ländern ohne Krebsvorsorge-Programme liegt die Zervixkarzinom-Inzidenz bei 40 - 45/100.000, in Deutschland infolge des Pap-Abstrich-Screenings bei 12 - 14/100.000 (ca. 6000 - 7000 Neuerkrankungen pro Jahr).

### **Diagnose genitaler HPV-Infektionen**

Die Diagnose genitaler HPV-Infektionen erfolgt neben klinischer Untersuchung, Essigsäureapplikation und Kolposkopie durch Labormethoden. Für die Labordiagnose von Papillomvirusinfektionen stehen folgende Methoden zur Verfügung, wobei nur die vier Erstgenannten routinemäßig Anwendung finden: 1. Zytologie und Histologie (morphologische Methoden); 2. Methoden zum Nachweis von HPV-DNA (PCR,

Hybridisierung); 3. Nachweis von HPV-Onkogen mRNA; 4. Nachweis von HPV-Proteinen oder von zellulären Proteinen, deren Expression durch die HPV-Infektion verändert wird, mit Hilfe von Immunhistochemie/Immunzytochemie; 5. Nachweis von Anti-HPV-Antikörpern (HPV-Serologie); 6. Nachweis von HPV-Partikeln mittels Elektronenmikroskopie.

### **Die Methoden zum Nachweis von HPV-DNA**

Die Methoden zum Nachweis von HPV-DNA können in zwei Gruppen aufgeteilt werden: 1. Nukleinsäure-Amplifikationstechniken, bei denen die virale DNA vor dem Nachweis enzymatisch vermehrt wird, wie z.B. die Polymerasekettenreaktion (PCR), und 2. Hybridisierungs-Verfahren ohne vorherige Amplifikation der Ziel-DNA. Zu letzterer Gruppe gehören unter anderem direkte Hybridisierungstests wie der kommerziell erhältliche Hybrid Capture® Test. Bei den PCRs zum Nachweis anogenitaler HPVs handelt es sich meist um Alpha-HPV gruppenspezifische PCRs. Verschiedene PCR-Protokolle erlauben die Differenzierung multipler Hoch- und Niedrigrisiko-HPV-Typen mittels Hybridisierung der Amplimere mit typspezifischen Sonden.

### **Sensitivität der Zytologie und des HPV-DNA-Nachweises**

Die Sensitivität der Zytologie sowohl zur Diagnose einer HPV-Infektion als auch zur Erkennung von CIN2/3 (Krebsvorstufen) ist gering. 20 bis über 60% aller Frauen mit schweren Dysplasien oder Zervixkarzinomen werden durch zytologische Untersuchungen nicht erkannt. Für zytologische Untersuchungen wurden außerdem niedrige Intra- und Inter-Untersucher Reproduzierbarkeiten festgestellt. Adenokarzinome der Zervix werden durch zytologische Untersuchungen oft nicht erkannt.

Aus diesen Gründen wird in den USA und in einigen Europäischen Ländern der HPV-DNA-Nachweis parallel zur Zytologie im Rahmen des zervikalen Dysplasie-Screenings bei Frauen ab 30 Jahren durchgeführt. Vorteile des HPV-DNA-Nachweises gegenüber der Zytologie sind die bessere Standardisierbarkeit, die geringere Subjektivität bei der Auswertung, die bessere Reproduzierbarkeit, die geringere Abhängigkeit von der Qualität des Probenmaterials, die höhere Empfindlichkeit bezüglich des Nachweises therapiebedürftiger Läsionen und der sehr hohe Negative Prädiktive Wert.

### **Anwendungsgebiete des (Hochrisiko)-HPV-DNA-Nachweises**

Ergänzung der Zytologie im Rahmen des zervikalen Screenings; Kontroll-Untersuchungen (mit Zytologie/Histologie) nach Therapie von CIN2/3 oder Karzinomen; Entscheidungshilfe (Triage) beim Management von Patientinnen mit unklaren zytologischen Befunden (ASCUS); Risikoabschätzung bei Patientinnen mit PapIIIID/LSIL; Detektion von Adenokarzinomen der Zervix.

### **Gemeinsame Anwendung von Zytologie und HPV-DNA-Nachweis (Ko-Testung)**

Bei der gemeinsamen Anwendung von Zytologie und HPV-DNA-Nachweis (Ko-Testung) werden Sensitivitäten von fast 100% für die Erkennung von CIN2/3 oder Zervixkarzinomen erreicht. Die Ko-Testung reduziert oder vermeidet somit einerseits nicht erkannte pathologische Zervixbefunde und andererseits unnötige Kolposkopien. Außerdem können durch Verlängerungen der Screening-Abstände bei Frauen mit negativem HPV-DNA-Nachweis und unauffälliger Zytologie Kosteneinsparungen erreicht werden.

Aktuelle Studien zeigen, dass das primäre HPV-Screening mit sekundärer zytologischer Triage bei HPV-positiven Frauen eine interessante Option darstellen könnte, vor allem wenn in einer Population zukünftig viele Frauen gegen die wichtigsten Hochrisiko-HPV-Typen geimpft sein werden. Ein einmaliger negativer HPV-Test ist mit einem extrem niedrigen Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms innerhalb der nächsten fünf Jahre assoziiert.

Der Nachweis von HPV-Onkogen (E6/E7) mRNA stellt einen weiteren möglichen Dysplasie-Marker dar, der sich im Vergleich zum HPV-DNA-Nachweis durch eine höhere Spezifität verbunden mit einer niedrigeren Sensitivität auszeichnet.