

Sonderdruck aus

gynkongress

DGGG 2012

Zervixkarzinom

HPV-Subtypisierung sowie Biomarker p16/Ki-67 und HPV-L1: wann sinnvoll und wie interpretieren?

Seit über einem Jahrzehnt ist der Nachweis von High-Risk-(HR)-HPV-DNA ein wesentliches Element in der Prävention des Zervixkarzinoms. In den letzten Jahren haben Studien von höchster methodischer Qualität die Bedeutung der HPV-Diagnostik weiter untermauert. Jedoch muss abgewogen werden, in welchen Fällen die Subtypisierung sinnvoll ist.

Zervixkarzinom

HPV-Subtypisierung sowie Biomarker p16/Ki-67 und HPV-L1: wann sinnvoll und wie interpretieren?

Seit über einem Jahrzehnt ist der Nachweis von High-Risk-(HR)-HPV-DNA ein wesentliches Element in der Prävention des Zervixkarzinoms. In den letzten Jahren haben Studien von höchster methodischer Qualität die Bedeutung der HPV-Diagnostik weiter untermauert. Jedoch muss abgewogen werden, in welchen Fällen die Subtypisierung sinnvoll ist.

HPV-Prävalenz und -Eliminationsrate sind, v. a. bei jungen Frauen, hoch. Klinische Bedeutung hat nur eine HPV-Persistenz und zwar über einem bestimmten Schwellenwert. Um hohe Sensitivität und Spezifität für CIN 2+ zu erreichen, sind daher standardisierte Methoden für den HPV-Nachweis wichtig.

Mittlerweile sind zwei Signalamplifikations- (HC2 [Qiagen], Cervista [Hologic]) und drei PCR-Verfahren (cobas [Roche], RealTime HR HPV [Abbott], BD Viper [B&D]) zum DNA-Nachweis sowie eine PCR-Technik zum RNA-Nachweis (APTIMA [Genprobe]) ausreichend validiert. Die umfangreichsten Daten liegen zum HC2-Test, der bisher als Goldstandard gilt, und zum cobas-Test vor. Alle diese Tests weisen 13–14 HPV-HR-Typen als Gruppe nach. Einige differenzieren daneben HPV16 und HPV18. Die Hereinnahme von mehr als 13–14 HPV-HR-Typen erhöht die Sensitivität nicht nennens-

wert, verringert dagegen die Spezifität deutlich.

Hochrisikotypen: vor allem HPV16 und -18

HPV16 und -18 bedeuten ein bis zu fünfmal höheres Risiko, eine CIN 2+ zu entwickeln, verglichen mit Positivität für andere HPV-HR-Typen. Dies gilt sowohl für zytologisch unauffällige Frauen als auch bei grenzwertigen zytologischen Befunden.

Eine weiter gehende HPV-Typisierung ist gegenwärtig für eine Routineanwendung irrelevant. Zwar gibt es auch zwischen den anderen HPV-HR-Typen Unterschiede im Risikopotenzial, allerdings sind diese weniger ausgeprägt und klar in Studien belegt.

Diagnostik machbar halten

Vor allem aber würde eine weitere Differenzierung die Algorithmen in der Abklärung noch komplexer gestalten und so in praxi kontraproduktiv wirken. Da bei Persistenz positiver Befunde

in gruppenspezifischen HPV-Tests nur sehr selten Typenwechsel auftreten, ergibt sich auch hieraus keine Indikation zu einer Typisierung.

Selbst bei HPV-16/18-Positivität wird die große Mehrzahl der Läsionen nicht zum Karzinom fortschreiten.

Progressionsmarker sind hilfreich zur Entscheidungsfindung

Daher sind Progressionsmarker eine wertvolle Entscheidungshilfe. Zumal, wenn keine Gelegenheit zur Differenzialkolposkopie besteht. Am besten validiert ist hier bisher der kombinierte Nachweis von p16 und Ki-67 in der gleichen Zelle (CINtec PLUS, [Roche MTM]).

p16, ein physiologisches Protein, welches den Zellzyklus hemmt, wird bei Transformation einer Zelle durch HR-HPV (unabhängig vom Typ) paradox überexprimiert und ist dann immunzytochemisch nachweisbar. Ki-67 ist ein Proliferationsmarker, der zur sicheren Unterscheidung physiologischer von pathologischer p16-Expression eingesetzt werden kann, da ja normalerweise keine p16-Expression in proliferierenden Zellen stattfindet.

Bei grenzwertigen/niedriggradigen zytologischen Befunden und HPV-HR-positiven, zytologisch unauffälligen Abstrichen werden dahinterstehende CIN2+ so zum größten Teil und mit sehr hoher Spezifität erkannt.

Der immunzytochemische Nachweis des HPV-Hüllproteins L1 (cytoactiv [cytoimmun]) kann als Regressionsmarker, eine erhöhte Expression von MCM2 und Topoisomerase-alpha (ProEx C [B&D]) als Progressionsindikator dienen. Die Datenlage ist hier allerdings noch weniger breit.

Der Methylierungsstatus von zellulären und HPV-Genen spielt offensichtlich eine Rolle für die Pathogenität von HPV-Infektionen. Es wird allerdings noch einige Zeit dauern, bis sich entscheidet, ob sich hieraus, wie aus anderen derzeit rein experimentellen Ansätzen, diagnostisch relevante Testverfahren entwickeln.

Autor

PD Dr. med.
Hans Ikenberg



MVZ CytoMol
Zytologie und Molekularbiologie
Frankfurt GbR
Bernerstr. 76 · 60437 Frankfurt/Main