

# Die Bedeutung der typenspezifischen HPV-Typisierung

C. Grimm, S. Polterauer

## Humane Papillomaviren (HPV)

Harald zur Hausen erhielt 2008 für die Entdeckung der Rolle der HPV in der Entstehung des Zervixkarzinoms den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. HPV sind DNA-Viren, deren Genom aus einer doppelsträngigen DNA besteht. HPV sind die häufigsten sexuell übertragenen Infektionen und treten vorwiegend bei 15–25-jährigen Frauen auf. Die Gen-Produkte dieser Viren, vor allem die des E6- und E7-Gens, verhindern den programmierten Zelltod und machen eine Reparatur des DNA-Doppelstranges unmöglich. Bisher wurden 118 HPV-Subtypen identifiziert, von denen etwa 40 Haut und Schleimhaut im Anogenitalbereich infizieren können. Die HPV-Stämme werden üblicherweise in die Gruppe der Niedrigrisiko- und der onkogenen Hochrisiko-Typen eingeteilt.

- Die Gruppe der Niedrigrisiko-HPV-Typen umfasst neben den wichtigsten Stämmen HPV 6 und 11 die Stämme 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 und 81.
- Die Gruppe der onkogenen Hochrisiko-HPV-Typen umfasst HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82.

## Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion

Das Risiko einer Frau, im Laufe des Lebens mit HPV infiziert zu werden, liegt bei > 80 %. In Abhängigkeit vom Alter kommt es jedoch bei bis zu 90 % aller Frauen zu einer spontanen Remission im Verlauf der Infektion („HPV-Clearance“). Die Bedeutung des Immunsystems auf den natürlichen Verlauf einer HPV-Infektion zeigt sich z. B. in der hohen Inzidenz von HPV-assoziierten Erkrankungen bei immunsupprimierten Patientinnen.

Die mediane Infektionsdauer mit HPV beträgt 8–14 Monate und die meisten HPV-Infektionen persistieren nicht länger als 2 Jahre. Die übrigen Infektionen haben jedoch ein hohes Persistenzrisiko und jenes der Entwicklung HPV-assoziiierter Erkrankungen.

## HPV-assoziierte anogenitale Erkrankungen

HPV 6 und 11 sind hauptverantwortlich für Condylomata accuminata (anogenitale Feigwarzen). Ebenso können zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) durch diese Stämme verursacht werden. Da es bei HPV-Niedrigrisiko-Infektionen typischerweise zu einer spontanen HPV-Clearance kommt, ist dies häufig mit einer klinischen Spontanremission von Condylomata acuminata verbunden.

Während persistierende Infektionen mit Niedrigrisiko-HPV-Typen in der Regel keine dysplastischen Veränderungen der Cervix uteri verursachen, ist eine chronische, persistierende Infektion mit zumindest einem Hochrisiko-HPV-Typ die Voraussetzung für die Entstehung von mittelgradigen bis schweren Dysplasien (CIN 2–3) sowie invasiven Zervixkarzinomen. Es wurde gezeigt, dass Infektionen mit HPV 16 und 18 mehr als 70 % aller invasiven Zervixkarzinome verursachen. HPV 16, 18, 31 und 33 zusammen sind sogar für etwa 85 % aller invasiven Karzinome verantwortlich (Tab. 1). Verglichen mit HPV-negativen Frauen ist das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, bei einer Infektion mit HPV 16 um das 434-Fache und bei einer Infektion mit HPV 18 um das 248-Fache erhöht. Des Weiteren sind Infektionen mit diesen HPV-Stämmen für einen Großteil der Karzinome im Bereich von Vulva, Vagina, Penis und Anus verantwortlich.

**Tabelle 1:** Verteilung der onkogenen HPV-Typen beim invasiven Zervixkarzinom. Mit Genehmigung von Elsevier aus: [Wheeler CM. HPV genotypes: implications for worldwide cervical cancer screening and vaccination. Lancet Oncol 2010; 11: 1013–4].

	<b>Total (n = 8977)</b>	<b>Europa (n = 2058)</b>
HPV 6	10 (< 1 %)	3 (< 1 %)
HPV 11	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)
HPV 16	5439 (61 %)	1348 (66 %)
HPV 18	918 (10 %)	150 (7 %)
HPV 31	335 (4 %)	3 (< 1 %)
HPV 33	345 (2 %)	117 (6 %)
HPV 35	175 (2 %)	46 (2 %)
HPV 39	143 (2 %)	27 (1 %)
HPV 45	528 (6 %)	80 (4 %)
HPV 52	253 (3 %)	40 (2 %)
HPV 58	203 (2 %)	27 (1 %)

**Zervixkarzinom-PAP-Screening**

Seit der Implementierung des PAP-Screenings ist es zu einer Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms gekommen. Wie jede Screening-Untersuchung hat jedoch auch das PAP-Screening gewisse Limitationen. Diese liegen vor allem in mangelnder Sensitivität und Reproduzierbarkeit.

**HPV-Typisierung**

Aufgrund der oben genannten Überlegungen ist die Bestimmung von HPV-Infektionen seit geraumer Zeit als diagnostische Untersuchung in klinischer Verwendung. Die Probengewinnung erfolgt wie beim Krebsabstrich aus dem Bereich der Transformationszone der Cervix uteri unter Verwendung üblicher Abstrichbürsten. Derzeit

sind in Österreich 3 unterschiedliche HPV-Testsysteme in Verwendung (Tab. 2).

■ **Bestimmung von Niedrigrisiko-HPV-Typen**

In aktuellen Studien wird die Sinnhaftigkeit der Bestimmung von Niedrigrisiko-HPV-Typen kritisch hinterfragt. Da diese HPV-Stämme nicht onkogen sind und meistens durch das Immunsystem eliminiert werden, liefert diese Untersuchung üblicherweise keine klinisch relevante Zusatzinformation.

■ **Bestimmung von Hochrisiko-HPV-Typen**

Die beste Studienlage existiert zu dem „Hybrid Capture II“- (HCII-) Testsystem. Mittels einer Hybridisierungsmethode wird eine Sonde von 13 relevanten Hochrisiko-HPV-Stämmen untersucht. Der Test liefert die Information, ob eine Infektion mit einem dieser 13 Hochrisiko-HPV-Stämme vorliegt, nicht jedoch mit welchem. Die meisten internationalen Leitlinien geben dieses Testsystem als Standard für die Diagnostik von Zervixpathologien an.

■ **Typenspezifische HPV-Typisierung**

Die typenspezifische HPV-Analyse gibt Auskunft über den spezifischen Typ der HPV-Infektion. Diese Testsysteme basieren auf unterschiedlichen Technologien und setzen auf unterschiedliche HPV-Nachweisgrenzen. Diese fehlende Vereinheitlichung limitiert derzeit den Einsatz dieser typenspezifischen HPV-Testsysteme. Dennoch zeigen rezente Studien, dass der exakte Nachweis insbesondere einer HPV-16- oder -18-Infektion eine relevante klinische Zusatzinformation liefern dürfte (Tab. 2).

**Tabelle 2:** HPV-Testsysteme

<b>Test (Firma)</b>	<b>Methode</b>	<b>Nachweis</b>	<b>Typisierung</b>	<b>Daten</b>
Hybrid Capture II (Digene)	Hybridisierung	HR-13-Typen	16, 18, 45 2. Analyse	+++ FDA
RT HR HPV (Abbott)	DNA-PCR	HR-14-Typen	16, 18	+
Cobas 4800 (Roche)	DNA-PCR	HR-14-Typen	16, 18	+++ FDA
Papillocheck (Greiner Bio-One)	DNA-PCR	HR-14-Typen LR	Alle 14 Typen	+
Cervista (Hologic)	Signalamplifikation	HR-14-Typen	16, 18 2. Analyse	+++ FDA
Aptima (Gen-Probe)	mRNA-PCR	HR-14-Typen	nein	++

**Zulassungen und Indikationen für die HPV-Typisierung**

■ **Weitere Abklärung bei PAP III**

In den Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften wird die HPV-Typisierung bei vorliegendem PAP-III-Abstrichbefund empfohlen. Im Rahmen eines PAP III (Bethesda: ASCUS) finden sich stärker ausgeprägte entzündliche und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität. Das Risiko für eine CIN 2–3 beträgt bei Patientinnen mit PAP III etwa 5 % und ist abhängig vom HPV-Status. Während das Risiko für die Entstehung einer CIN 2–3 bei einer HPV-negativen Frau bei < 1 % liegt, beträgt das Risiko bei HPV-Hochrisiko-Infektionen mit zumindest einem HPV-Typ 14 % und bei HPV-16-Infektionen bis zu 32 %. Daher empfehlen die Fachgesellschaften bei einem einmaligen PAP III die Durchführung einer HPV-Typisierung. Die amerikanische Fachgesellschaft für Kolposkopie empfiehlt Patientinnen, in Abhängigkeit vom Ergebnis der HPV-Typisierung, zur Kolposkopie zu triagieren. Diese Empfehlungen basieren hauptsächlich auf den Ergebnissen der „ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer“ (ALTS-Studie). Diese Studie zeigte, dass ein einmaliger HPV-Test in der Abklärung eines PAP III die gleiche Sensitivität (95,4 %) besitzt wie eine mindestens zweimalige Wiederholung des PAP-Abstriches. Im deutschsprachigen Raum wird von den Fachgesellschaften eine sofortige Kolposkopie und Zervixbiopsie in Kombination mit einer HPV-Typisierung zur Abklärung jedes PAP III empfohlen (ALTS-Standardtherapie).

■ **Primäres Zervixkarzinom-Screening**

Die HPV-Bestimmung in Kombination mit dem PAP wurde von der Food and Drug Association (FDA) für das Zervixkarzinom-Screening bei Frauen > 30 Jahren zugelassen. Die Amerikanische Krebsgesellschaft

und Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat daraufhin gewiesen, dass HPV-basiertes Screening effektiver in der Prävention invasiver Karzinome ist als das PAP-Screening. Bei unauffälligem Krebsabstrich ist das Risiko einer CIN 2–3 bei einer Infektion mit HPV 16 oder 18 bis zu 35-fach höher als bei Infektionen mit anderen Hochrisiko-HPV-Typen („Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics“- [ATHENA-] Studie). Bei negativem HPV-Test liegt das Risiko, an einer CIN 2–3 oder einem invasiven Karzinom zu erkranken, bei etwa 0,1 %. In diesem Fall wird von den Fachgesellschaften eine Ausdehnung der Screening-Intervalle auf 3 Jahre vorgeschlagen. Ein möglicher Screening-Algorithmus wurde in einer aktuellen Studie vorgestellt [Castle PE, JNCCN 2008]. Durch die Kombination von PAP und HPV-Typisierung wird die Sensitivität des Zervixkarzinom-Screenings verbessert. Ein große Screeningstudie zeigte bei alleinigem PAP 57 %, bei alleiniger HPV-Typisierung 94 % und bei kombiniertem Screening 98 % Sensitivität (PEG-Studie). Die Zunahme der Sensitivität erfolgt jedoch auf Kosten der Spezifität und des negativen Vorhersagewerts. Dadurch muss im Anschluss an das kombinierte Screening eine gewisse Anzahl an Frauen unnötigerweise mittels Kolposkopie weiter abgeklärt werden. Eine Reihe von Studien hat die Bedeutung der HPV-Bestimmung in Ländern mit begrenzten Ressourcen untersucht. Es wurde gezeigt, dass eine einmalige HPV-Bestimmung im Vergleich zu einer einmaligen PAP-Abnahme die Früherkennung von Zervixkarzinomen verbessern und durch die Erhöhung der Sensitivität die Mortalität durch invasive Karzinome reduzieren konnte.

Somit gibt es 2 Indikationen für die HPV-Typisierung, für die ein breiter Konsensus innerhalb der Fachgesellschaften besteht. Im Gegensatz dazu gibt es klinische Situationen, in denen eine HPV-Typisierung derzeit nicht empfohlen wird (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Empfehlungen für klinische Anwendungen der HPV-Bestimmung

Empfehlung	Keine Empfehlung
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei der Abklärung eines PAP III bei Frauen im Alter &gt; 20 Jahre</li> <li>– Im Rahmen des Routine-Screenings bei Frauen &gt; 30 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei Frauen im Alter ≤ 20 Jahre (auch bei auffälligem PAP)</li> <li>– Im Rahmen des Routine-Screenings bei Frauen ≤ 30 Jahre</li> <li>– Weitere Abklärung von PAP IIID oder PAP IV</li> <li>– Abklärung vor geplanter HPV-Impfung</li> <li>– Im Rahmen eines Routine-STD-Screenings</li> <li>– Bei der Abklärung von Sexualdelikten</li> </ul>

## Weitere mögliche Anwendungsgebiete

Aufgrund der zunehmenden Evidenz über das Frühgeburtsrisiko nach Konisation einerseits und der Daten zum Spontanverlauf der CIN 1 und CIN 2 bei jungen Frauen andererseits wird die Indikation zur Konisation zusehends zurückhaltender gestellt. Dadurch könnte sich ein interessantes Einsatzgebiet für die typenspezifische HPV-Testung ergeben, da der Spontanverlauf der CIN entscheidend vom Alter der Frau und vom Subtyp der vorliegenden HPV-Infektion abhängt. So liegt die Progressionsrate von CIN 1 auf CIN 3 innerhalb von 2 Jahren bei positivem HPV-16-Test bei 30–40 % und bei negativem HPV-16-Test bei 6–8 %. Die Regressionsrate einer CIN 1/2 bei positivem HPV-16-Test wird mit ca. 35 % und bei negativem HPV-16-Test mit 50–70 % angegeben. Somit könnte eine typenspezifische HPV-Testung zu einer präziseren Beratung über die Wahrscheinlichkeit einer Spontanprogression bzw. -regression der Läsion führen.

Aber auch im Rahmen der Konisation könnte die typenspezifische HPV-Diagnostik an Bedeutung gewinnen. Studien konnten zeigen, dass HPV 16, 18 und 33 die höchsten Persistenzraten im Rahmen einer Konisation aufweisen, d. h. dass die Clearance-Rate durch die Konisation bei Vorliegen einer dieser 3 Subtypen seltener erfolgt als bei den anderen HPV-Hochrisiko-Subtypen. Dies ist von hoher Relevanz, da eine persistierende HPV-Infektion nach Konisation einen höheren Risikofaktor für ein Rezidiv darstellt als eine Non-in-sano-Konisation. Die 2-Jahres-Rezidivraten liegen bei HPV-16-Infektion nach Konisation bei 37 %, bei HPV-Hochrisiko-Infektion bei 11 % und bei negativem HPV-Hochrisiko-Test bei 0 %.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend ergeben sich durch diese rezenten Studien sehr interessante neue Möglichkeiten für den Einsatz der typen-

spezifischen HPV-Diagnostik. Klinisch relevant dürfte insbesondere der Nachweis von HPV 16 und 18 sein. Dennoch kann der routinemäßige Einsatz einer typenspezifischen HPV-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung noch nicht empfohlen werden, da die Datenlage dazu noch nicht ausreicht, einheitliche Bestimmungen für die Testsysteme fehlen und die ideale zeitliche Abfolge an zytologischer Diagnostik und HPV-Testung (parallel, sequenziell, Reihenfolge) noch nicht eindeutig geklärt ist.

## AUSGEWÄHLTE LITERATUR:

- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1409–20.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/78–89.
- ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1393–400.
- Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, et al.; Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG) Group. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2569.
- Castle PE, Solomon D, Schiffman M, et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1066–71.
- Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 880–90.
- Castle PE. The potential utility of HPV genotyping in screening and clinical management. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6: 83–95.

## Korrespondenzadresse:

Ass.-Prof. Dr. Christoph Grimm  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Medizinische Universität Wien  
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
 E-Mail:  
 christoph.grimm@meduniwien.ac.at