

Zervixkarzinom: Genotypisierung von humanen Papillomaviren (HPV)

Seit dem 1. Januar 2020 wird Frauen ab 35 Jahren im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung alle drei Jahre eine sogenannte Ko-Testung angeboten. Neben dem zytologischen Abstrich wird eine hochsensitive HPV-DNA-PCR eingesetzt.

Epidemiologie

Anfang der 70er Jahre wurde in Deutschland die gesetzliche Krebsfrüherkennung eingeführt. In der Folge hat die Inzidenz des Zervixkarzinoms in den letzten 30 Jahren deutlich abgenommen, auch bedingt durch die Verbesserung der Behandlungsmaßnahmen präinvasiver Läsionen. Das Zervixkarzinom gehört in Deutschland nicht mehr zu den häufigsten Tumorentitäten.

Insgesamt sterben in Deutschland jährlich etwa 1.600 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Allerdings konnten im letzten Jahrzehnt die Mortalität und auch die Morbidität für die Patientinnen mit Zervixkarzinom nicht mehr deutlich reduziert werden. Weltweit gehört das Zervixkarzinom weiterhin zu den häufigsten Malignomen der Frau.

Zervixkarzinom assoziiert mit HPV

Eine überwiegende Mehrzahl aller Zervixkarzinome ist mit einer persistierenden Infektion der humanen Papillomaviren (HPV) assoziiert. Fast 80 % der HPV-Infektionen sind transient/passager und es kommt innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren zu einer Spontanremission. Bei transienten Infektionen finden sich Viruspartikel zwar im Zytoplasma der Zelle, doch der Zellkern wird i. d. R. verschont. Bei den persistierenden Fällen gelangen die humanen Papillomaviren (HPV) in den Zellkern, die Virus-DNA wird in die Kern-DNA der humanen Wirtszelle integriert und es kann dann zur Transformation der Zelle kommen. Dies stellt den ersten Schritt für eine maligne Entartung der Zelle dar. Aufgrund der „Transformation“ ändert sich die Morphologie und das Expressionsmuster der Zelle. Ebenso können Regulations- und Reparaturmechanismen beeinflusst werden. In den betroffenen Zellen kommt es schrittweise zu chromosomalen Veränderungen, wie z. B. einer typischen Amplifikation des c-MYC-Gens, und einer Deregulation der Telomerase-Aktivität. Dies gilt als wichtiger Schritt zu einem onkogenen Entwicklungsprozess.

Mit der Bestimmung von HPV-Subtypen kann zwischen HPV-Typen mit hohem (z. B. HPV 16, 18), intermediärem

(z. B. HPV 52, 31, 33) und niedrigem (z. B. HPV 35, 56, 66) karzinogenen Potenzial unterschieden werden.

HPV-Impfstoffe

Die HPV-Impfstoffe wurden erst 2007 in die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) aufgenommen, daher können sie noch keine Auswirkung auf den bisher beobachteten Rückgang der Inzidenzzahlen haben. Allerdings ist zu erwarten, dass die Implementierung der HPV-Impfung die Inzidenz- und Mortalitätsraten zukünftig weiter sinken lassen wird. Seit Juni 2018 empfiehlt die STIKO auch die Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren für eine bessere Herdenimmunität zur weiteren Reduktion der Inzidenz und Mortalität.

Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms mit derzeit 55 Jahren hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert. Das mittlere Erkrankungsalter für präinvasive Vorstufen liegt im Schnitt 20 Jahre niedriger.

Bis zum 30. Lebensjahr ist für Frauen das Infektionsrisiko am größten. Eine Infektion mit HPV verläuft in der Regel klinisch unbemerkt. Der überwiegende Anteil der Infektionen heilt oft spontan aus. Die Zeitspanne zwischen Infektionszeitpunkt, persistierender HPV-Infektion und der Transformation zum Zervixkarzinom beträgt im Durchschnitt ca. 10 bis 15 Jahre.

Zervixkarzinomvorsorge

Eine Früherkennungsuntersuchung, die auch die Vorstufen und frühen Formen des Zervixkarzinoms erkennt, verbessert die Heilungschancen.

Seit Anfang 2020 wird die Früherkennung von Zervixkarzinomen als organisiertes Screening-Programm angeboten, das sich auf zwei Altersgruppen aufteilt:

Altersgruppe	Zeitintervall
20 – 34 Jahre	Jährliches Screening mit Zytologie (PAP-Abstrich)
> 35 Jahre	Ko-Testung alle 3 Jahre: Zytologie plus HPV-PCR

Ab dem 20. bis zum 34. Lebensjahr erfolgt einmal pro Jahr eine gynäkologische Untersuchung mit einer gezielten Anamnese, Tastuntersuchung, Inspektion der Zervix und des Muttermundes, Spiegeleinstellung der Portio und Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche sowie aus dem Zervikalkanal mit zytologischer Untersuchung (PAP-Abstrich). Hier auffällige Befunde werden entsprechend zytologisch oder mit einem HPV-DNA-Test sowie ggf. mit einer Kolposkopie weiter abgeklärt.

Frauen ab dem Alter von 35 Jahren wird statt der jährlichen zytologischen Untersuchung alle 3 Jahre eine Kombinationsuntersuchung (Ko-Testung), bestehend aus einem HPV-Test und einer zytologischen Untersuchung, angeboten. Eine obere Altersgrenze wurde nicht festgesetzt.

HPV-DNA-PCR

In der Screening-HPV-PCR wird auf die 14 wichtigsten humanen Papillomaviren für das Zervixkarzinom untersucht.

HPV-DNA-PCR

HPV 16, 18, 45, 33, 35, 51, 52, 59, 31, 39, 56, 58, 66, 68

Wir bieten Ihnen hierfür ein Abnahmesystem an, welches einerseits für den zytologischen Abstrich und andererseits für die HPV-Diagnostik bestens geeignet ist, sodass Sie in der Praxis einen vereinfachten Ablauf bei der Probenentnahme haben.

Präanalytik

HPV-Abstrichset oder ThinPrep

Anforderung

HPV-PCR bzw. im Rahmen der Ko-Testung HPV und Zytologie

Testprinzip

PCR

Bei Fragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung:



Dr. med. Roger Grosser
FA für Laboratoriumsmedizin
FA für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

Tel.: 0221 940 505 202
 E-Mail: r.grosser@wisplinghoff.de



Kamelia Ivanova
FÄ für Laboratoriumsmedizin

Tel.: 0221 940 505 615
 E-Mail: k.ivanova@wisplinghoff.de



Prof. Dr. med. Henrik Griesser
FA für Pathologie, Molekularpathologie und gynäkologische Exfoliativzytologie (MIAC)

Tel.: 0221 940 505 840
 E-Mail: h.griesser@wisplinghoff.de



Dr. med. Matthias Cramer
FA für Pathologie (MIAC)

Tel.: 0221 940 505 826
 E-Mail: m.cramer@wisplinghoff.de