Prof. Dr. med.
Tino F. Schwarz
Würzburg

Prof. Dr. med.
Dipl. Psych.
J. Matthias
Wenderlein
Ulm

Unterschiedliches onkogenes Potenzial bei HPV-31-Varianten

Das humane Papillomvirus 31 (HPV-31) gehört zu den onkogenen Genotypen, die höhergradige CIN-Läsionen verursachen und so zum Zervixkarzinom führen können. Allerdings zeigte sich, dass die drei bekannten HPV-31-Varianten unterschiedlich virulent sind. Die Bestimmung des HPV-31-Variantentyps könnte sich aus diesem Grund zur Abschätzung der Prognose eignen.

Bisherige Studien beschäftigten sich mit intratypischen Unterschieden bei den beiden onkogenen humanen Papillomviren (HPV) 16 und 18. Es konnte gezeigt werden, dass sich einige HPV-Varianten klinisch aggressiver verhalten als andere. HPV-31 ist ein onkogener Genotyp, der HPV-16 am ähnlichsten ist. Weltweit rangiert HPV-31 nach HPV-16, -18 und -45 als Ursache des Zervixkarzinoms an vierter Stelle, bei höhergradigen squamösen zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) an zweiter Stelle. Die klinische Bedeutung von HPV-31-Varianten wurde bisher jedoch kaum untersucht, obwohl intratypische Variationen bei den für L1, E6 und E7 kodierenden Genen bereits bekannt sind. HPV-31-Varianten lassen sich auf der Basis des gesamten Genoms in die drei Stämme A, B und C unterteilen, die zugleich phylogenetisch unterschiedliche Entitäten darstellen. Diese virologische Unterscheidung ermöglicht jetzt die Untersuchung der klinischen Bedeutung der HPV-31-Varianten.

In dieser amerikanischen multizentrischen Studie von Xi und Kollegen wurde die Assoziation von HPV-31-Varianten mit dem Risiko der Entwicklung von CIN2/3-Läsionen bei 470 Frauen untersucht, die an der ASCUS/

LSIL-Triage-Studie (ALTS) teilgenommen hatten. Bei allen Frauen wurde zu mindestens einem Zeitpunkt HPV-31-DNA in einem Zervixabstrich nachgewiesen. Die Patientinnen wurden halbjährlich über einen Zeitraum von zwei Jahren auf eine Zervixläsion sowie HPV-31-DNA im Abstrich untersucht. Die HPV-31-Isolate wurden molekular-genetisch durch DNA-Sequenzierung charakterisiert, sodass eine Zuordnung zu einem der drei HPV-31-Stämme möglich war. Von den 470 Frauen wiesen 41,7% den Stamm A, 21,1% B und 37,2% C auf. CIN2/3 wurde bei 127/470 (27,0%) Frauen histologisch bestätigt, wovon bei 83 Frauen die Diagnose bei Studienbeginn und bei 44 Frauen erst während des weiteren Studienverlaufs gestellt wurde.

Die Wahrscheinlichkeit für eine Assoziation des kumulierten Zwei-Jahres-Risikos für CIN2/3 betrug 1,7 (95% Konfidenzintervall (KI); 1,0–2,9) für Infektionen mit dem HPV-31-Varianten A und 2,2 (95% KI; 1,2–3,9) für Varianten B im Vergleich zu Varianten C. Bei Frauen, die zum Studienbeginn noch keine HPV-31-bedingte CIN2/3-Läsion hatten, war das Risiko für die Entwicklung höhergradiger Läsionen 2,2-fach höher für Varianten A (95% KI; 1,0–4,8)

und 2,0-fach höher (95% KI; 0,9–4,9) für Varianten B verglichen mit den Varianten C. Eine Auswertung für CIN3 als Endpunkt kam zum gleichen Ergebnis. Die Ergebnisse der Studie helfen somit, den unterschiedlichen Verlauf von zervikalen Infektionen mit HPV-31 zu erklären.

Fazit: Die molekulardiagnostischen Methoden erlauben heute den Genotyp-spezifischen Nachweis der verschiedenen onkogenen HPVs. Diese Studie zeigt jedoch erstmals, dass es auch bei HPV-31-Infektionen durchaus unterschiedliche klinische Verläufe gibt, die sich durch den Befall mit unterschiedlichen HPV-31-Varianten zum Teil erklären lassen. Weshalb die drei HPV-31-Varianten eine unterschiedliche Virulenz hinsichtlich der Progression zu höhergradigen CIN-Läsionen haben, ist noch unbekannt und bedarf weiterer Studien. Die Bestimmung von Virusvarianten könnte als neues Instrumentarium für die prognostische Beurteilung bei histologischen Untersuchungen von Zervixabstrichen Eingang finden.

Prof. Tino F. Schwarz

Xi LF et al. Association of human papillomavirus type 31 variants with risk of cervical intraepithelial neoplasia grades 2-3. *Int J Cancer* 2012; 131: 2300–7