

PCR-Symposium von Roche Diagnostics

# Fortschritte der molekularen Diagnostik

**Mitte November 2011 fand das 18. PCR-Symposium bei der Firma Roche in Basel statt. Es war beeindruckend, was in den letzten 20 Jahren in diesem Bereich auf die Beine gestellt wurde und wie heute schon fast routinemässig modernste Technik Antwort gibt auf komplexe und hoch komplizierte Fragen mit neuen Methoden, die in der Sensitivität und Spezifität den üblichen Routinemethoden im Labor oft wesentlich überlegen sind.**

Prof. Dr. Hans Burkardt war bei Roche Diagnostics ein Pionier der ersten Stunde. Zusammen mit Dr. Werner Zolg hat er die ersten von Roche Diagnostics organisierten Fortbildungskurse durchgeführt. Das jetzige Meeting war ihm zu Ehren als Abschiedsgeschenk organisiert. Die ausgewählten Themen zu HPV und Onkologie waren mit erstklassigen Referenten besetzt.

Prof. Willem Melchers wies in seiner Präsentation über neue Trends in der Prävention des Cervix-Karzinomen (CC) darauf hin, dass im Jahr 500'000 neue Fälle von Cervix-Karzinom auftreten, wobei 270'000 Frauen an dieser Krankheit jährlich versterben. Sofern die Krankheit in einem präkanzerösen Stadium entdeckt wird, kann sie erfolgreich behandelt werden.

Weltweit betreffen HPV-Infektionen 5.5 Mio. Frauen, gefolgt von 5.0 Mio. Trichomonaden-Infektionen, erst dann folgen die Chlamydien-Infektionen mit 3.0 Mio. und Herpes mit 1.0 Mio. Fällen. Die Verteilung der unterschiedlichen HPV-Typen ist weltweit in etwa ähnlich; der häufigste HPV-Subtyp ist generell HPV 16 (Abb 1.) Die HPV16- und 18-positiven Frauen haben das grösste Risiko, einen Cervixkrebs zu entwickeln.

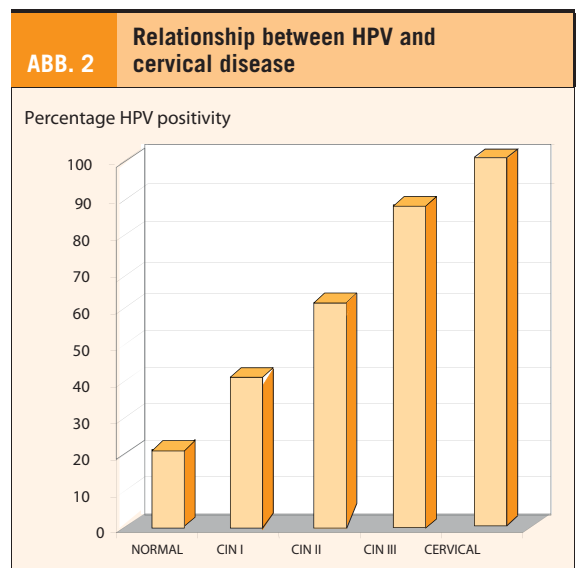
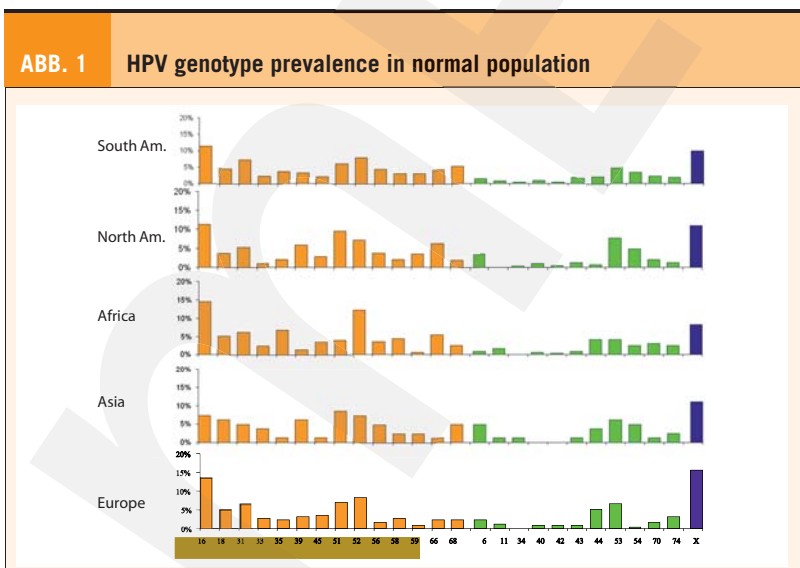
Es sind bislang mehr als 120 HPV-Genotypen identifiziert worden, 27 im Genitaltrakt, von welchen HPV16 und HPV18 u. a. als Hochrisiko-HPV-Genotypen angesehen werden. Hochrisikogenotypen werden bei 99.8% aller Cervix-Karzinome gefunden. Sowohl epidemiologische als auch molekulare Evidenz zeigt, dass ohne HPV-

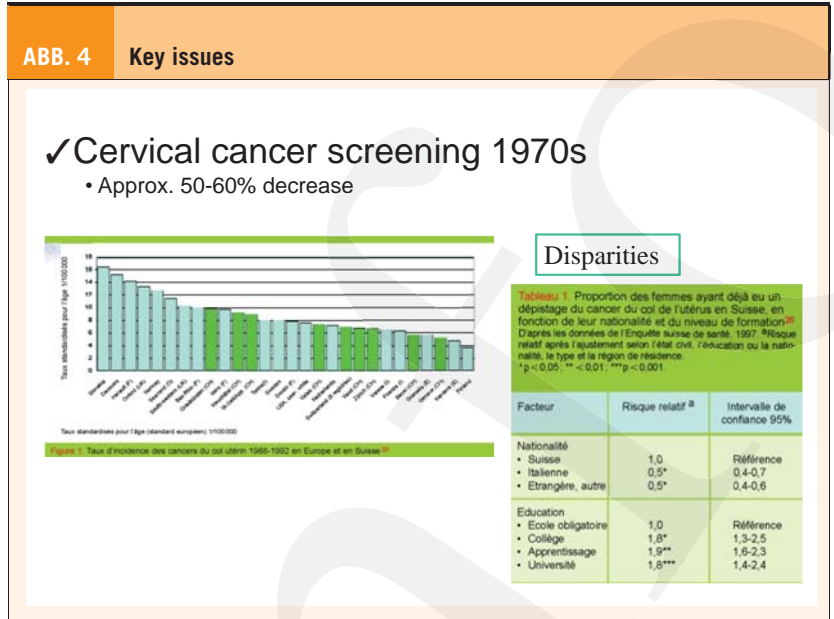
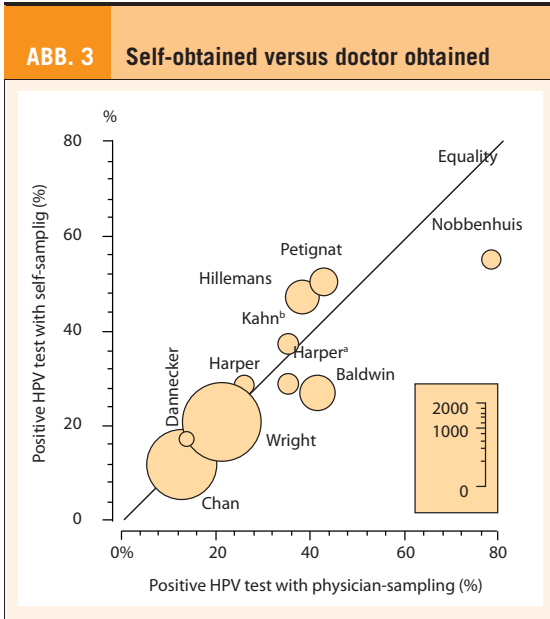
Infektion kein Cervix-Karzinom existiert, aber dass dies kein hinreichender Grund dafür ist, denn die Mehrheit der Infektionen heilt spontan. Prof. Melchers präsentierte die ATHENA-Studie, die die medizinische Bedeutung der Hochrisiko-HPV-Genotypisierung auf HPV 16 und 18 bei Frauen mit ASCUS und normaler Zytologie untersuchte. Von 100 Frauen waren 7% für einen der 14 karzinogenen Genotypen von HPV positiv.

ASCUS Frauen mit HPV 16-und/oder HPV 18-Infektionen hatten das höchste präkanzeröse Risiko, verglichen mit Frauen mit anderen HPV-Subtypen. In der ATHENA-Studie wurde ein Viertel aller Präkanzerosen (mehr als 2 CIN, Cervikale Intraepitheliale Neoplasien) bei ASCUS Frauen, welche positiv für HPV 16 oder HPV18 waren, gesehen. Die Schlussfolgerungen von Prof. Melchers waren, dass diese Tests in ein Primärscreening eingebaut werden sollten. Dabei dürften allerdings nur klinisch validierte HPV-Tests in einem Screening und in der Triage verwendet werden. Der Roche COBAS HPV-Test erfüllt diese Voraussetzung. Der Test von Roche schliesst die Varianten HPV16 und HPV18 ein, die in der ATHENA Studie ganz klar ein hohes Krebsrisiko aufwiesen. Zum Schluss seines Vortrages wies er zudem darauf hin, dass ein auf HPV basiertes Screening in der nahen Zukunft nicht durch die Impfung überflüssig gemacht werden wird.

Prof. Dr. med. Patrick Petignat, Leiter der Gynäkologie-Abteilung am HUG (Genève) stellte eine interessante mexikanische Studie vor über die kürzlich im Lancet berichtet wurde ([www.thelancet.com/Nov.11](http://www.thelancet.com/Nov.11)). Dabei ging es um die Selbsttestung auf Cervix-Karzinom.

Die traurige Bilanz ist, dass weltweit jährlich 470'606 neue Cervix-Karzinome auftreten und das in allen Fällen eine HPV-Infektion voran ging. In der Schweiz sind es 300 neue Fälle jährlich, 50% davon vor dem 50. Lebensjahr. Das Cervix-Karzinom ist die vierthäufigste Krebsart bei Frauen zwischen 20 und 50 Jahren. Dies hätte in fast 100% der Fälle vermieden werden können (Abb. 2).





Gründe für ein Cervix-Karzinom sind:

- ▶ HPV-Infektion (alle Cervix-Karzinome)
- ▶ Kein Screening: 54% nicht häufig genug, die meisten niemals gescreent
- ▶ Screeningfehler: 29% hatten Pap-Tests, die den Krebs verfehlten aufgrund einer geringen intrinsischen Sensitivität dieses Tests
- ▶ Barrieren für die Behandlung: 12% hatten eine inadäquate follow-up-Behandlung.

Das Selbsttesten könnte eine wesentliche Verbesserung dieser Krebsvorsorge bringen.

In der Swiss self sampling Studie wird auf einfache Weise eine Probe durch die Probandin selbst entnommen, die anschliessend im Labor analysiert wird. Mit dieser Methode werden mit Sicherheit mehr HPV-positive Frauen entdeckt (Abb. 3), die ansonsten gar nicht zur Vorsorge gehen.

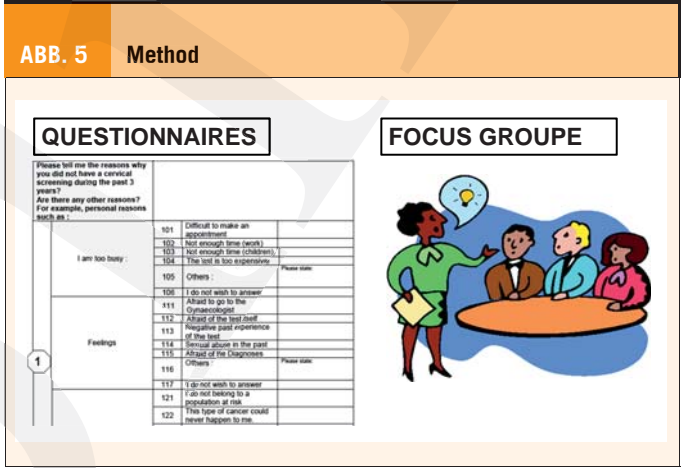
Die Korrelation zwischen selbst vs. in der Arztpraxis entnommener Probe ist ausgezeichnet (Petignat et al., Gynecol Oncol 2007). 20 bis 30% der Frauen nehmen erfahrungsgemäss an keinem Screening teil (Untersuchungszeitraum >3 Jahre). Das Ziel ist, diese Frauen in einem Alter zwischen 21–69 Jahren, d.h. 2'500'000 im gesamten Land (im Kanton Genf 20% von 110'000 Frauen, d.h. absolut 24'000 Frauen), zu erreichen.

**Wie den Erfolg der CC-Vorsorge erhöhen?**

Dazu müssten die Gründe, warum Frauen bisher nicht im Cervix-Karzinom-Screening mitmachen, verstanden werden. Wenn der Grund eine Scheu ist, zum Gynäkologen zu gehen und den Pap-Abstrich machen zu lassen, bietet sich als Alternative dazu ein HPV-Test im Selbstscreening an.

Eine randomisierte Studie zur Probenselbstentnahme für den HPV-Test bei Frauen, die keine Routineuntersuchung für Krebs machen, sieht wie folgt aus:

Teil I Probenselbstentnahme vs. Pap Testung beim Gynäkologen bei Frauen zwischen 25 und 69, die mehr als 3 Jahre keinen Screeningtest durchgeführt haben (550 HPV Selbst-Testung vs. 550 Pap-Testung).



Die Methoden sind:

- ▶ Entnahmegefäss (Copan Italia), das eine interessierte Frau z.B. über das Internet beziehen kann mit Tupfer und Standard-Transport-Medium
- ▶ HPV-Test (Roche Diagnostics) Cobas HPV, mit Resultaten für Hochrisiko (HR)-Typen (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68), HPV16 und HPV18

In einem zweiten Teil wird eine Interview-Studie durchgeführt

- ▶ Um die Barrieren für ein Cervix-Karzinomscreening kennen zu lernen
- ▶ Um die Annahmemöglichkeit für Selbstentnahme und Pap-Abstrich zu testen.

Es wurde ein Questionnaire mit Fragen zu Barrieren und „Gefühlen“ erarbeitet. Die erwarteten Barrieren könnten sein:

- ▶ Schwierigkeiten, einen Arzt zu erreichen
- ▶ Widerstand gegen eine gynäkologische Untersuchung
- ▶ Kosten.

Der Fokus richtet sich auf Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Cervix-Karzinom, um innovative Screeningmethoden und präventive Strategien für die Zukunft zu entwickeln.

▶ Eleonore E. Droux