Published in final edited form as:

Pathologie. 2011 November ; 32(6): 461–466. doi:10.1007/s00292-011-1475-6.

Molekulare Diagnostik der HPV Infektion

PD Dr. med. Nicolas Wentzensen, MS

Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute 6120 Executive Blvd,
Room 5024 Rockville, MD 20852-7234 wentzenn@mail.nih.gov

Abstract

Carcinogenic human papillomaviruses (HPV) cause the majority of cervical cancers and other anogenital cancers. Large randomized trials have shown that HPV testing can be efficiently used for primary cervical cancer screening. Other applications include the triage of abnormal cytology results and the follow-up of women after treatment. Many assays have been developed to measure DNA, RNA, and proteins of HPV. The various tests can have very different applications. It is important to validate HPV assays before they are implemented in screening or clinical care.

Keywords

HPV; cervical cancer; screening; cytology; validation

Hintergrund

Infektionen mit karzinogenen humane Papillomviren sind notwendige Faktoren fuer die Entstehung von fast allen anogenitalen Karzinomen und einem Teil der Kopf-Hals-Tumoren [15]. Die HPV-assoziierte Karzinogenese ist im Bereich der Zervix uteri am besten untersucht [16]. Infektionen mit HPV sind sehr haeufig; man nimmt an, dass ueber 70% der sexuell aktiven Frauen im Laufe ihres Lebens eine HPV Infektion durchmachen.

Die HPV-Praevalenz hat eine charakteristische Verteilung in der weiblichen Bevoelkerung: Die hoechste Praevalenx wird etwa 5-10 Jahre nach dem Beginn der sexuellen Aktivitaet im Alter von 20-25 Jahren erreicht (bis zu 40% HPV-Praevalenz in der sexuell aktiven weiblichen Bevoelkerung). Die meisten HPV-Infektionen sind nach wenigen Monaten nicht mehr nachweisbar [20]. In einem geringen Prozentsatz der Frauen persistieren die Infektionen laenger und koennen sich zu einer Krebsvorstufe entwickeln. Auch die meisten

Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

N. Wentzensen

Molekulare Diagnostik der HPV Infektion

Zusammenfassung

Karzinogene humane Papillomviren (HPV) sind die Ausloeser des Zervixkarzinoms und anderer anogenitaler Karzinome. Grosse randomisierte Studien haben gezeigt, dass HPV Tests effektiv im primaeren Screening eingesetzt werden koennen. Andere Anwendungen fuer den HPV Nachweis sind die Abklaerung von unklaren Zytologiebefunden und die Nachsorge nach Behandlung von Krebsvorstufen. Zahlreiche Verfahren sind entwickelt worden um DNA, RNA oder Proteine von HPV nachzuweisen. Diese Testverfahren haben sehr unterschiedliche Einsatzgebiete. Eine ausfuehrliche Validierung von neuen HPV-Tests ist notwendig, bevor sie klinisch eingesetzt werden.

Schlüsselwoerter: HPV, Zervixkarzinom, Screening, Zytologie, Validierung

N. Wentzensen

Molecular diagnosis of HPV infections

Krebsvorstufen bildet sich ohne Therapie zurueck, nur etwa 30-50% der Frauen mit fortgeschrittenen hochgradigen Dysplasien entwickeln in den naechsten 30 Jahren ein Zervixkarzinom [12;18].

Aufgrund der zentralen Rolle der HPV-Infektion in der Entstehung des Zervixkarzinoms liegt es nahe, den HPV-Nachweis im Zervixkarzinomscreening einzusetzen. Pap-Zytologie-basierte Screeningprogramme haben zu einer signifikanten Reduktion der Zervixkarzinominzidenz und Mortalitaet gefuehrt. Der Erfolg des Pap-Screenings beruht darauf dass Krebsvorstufen erkannt und mit vergleichsweise gering-invasiven Methoden erfolgreich behandelt werden koennen. Allerdings hat ein einzelner Pap Test eine niedrige Sensitivitaet fuer Krebsvorstufen, weshalb Pap Tests haeufig wiederholt werden.

Der Vorteil der HPV-Detektion ist die hohe Sensitivitaet- nahezu alle Karzinome und Krebsvorstufen werden durch karzinogene HPV-Typen ausgeloeet und beinhalten HPV DNA [23]. Auf der anderen Seite sind die meisten HPV-Infektionen nur transient und haben ein sehr geringes Risiko, sich zu einem Karzinom zu entwickeln. Deshalb ist die Spezifitaet des HPV-Nachweises fuer Krebsvorstufen, insbesondere in juengeren Frauen, deutlich geringer als die des Pap Tests. Aus diesem Grund kann in den meisten Faellen eine Therapieentscheidung nicht alleine aufgrund eines HPV-Tests gefaellt werden.

HPV-Struktur und Phylogenese

Humane Papillomviren sind kleine doppelstraengige DNA-Viren mit etwa 8000 Basenpaaren die fuer acht Gene kodieren welche durch den Promoterbereich (upper regulatory region, URR) kontrolliert werden [16]. Wenn sich eine HPV-Sequenz in 10% der Nukleotide im L1 open reading frame (ORF) von allen anderen bekannten Typen unterscheidet, wird sie als neuer Typ bezeichnet. HPV-Isolate mit Sequenzunterschieden <10% werden als Varianten bezeichnet [19]. Aufgrund ihrer phylogenetischen Verwandtschaft werden Typen in groesseren Gruppen zusammengefasst. Ueber 200 verschiedene HPV Typen sind inzwischen identifiziert worden. Es gibt Untergruppen von HPV, die sich durch ihren Tropismus unterscheiden: Waehrend HPV aus dem alpha genus primaer Schleimhaute infizieren, befallen beta- und gamma Typen primaer verhorntes Plattenepithel. Etwa 13-18 der Schleimhaut-Typen sind mit der Entstehung von Zervixkarzinomen assoziiert und werden als karzinogen bezeichnet (Abbildung 1) [4;11].

Produktive und transformierende HPV Infektion

HPV-Infektionen sind in der Regel auf das Epithel beschraenkt, eine Viraemie kommt nicht vor. Die primaere Infektion erfolgt in den Basalzellen der Schleimhaut. Die Viren verbleiben in den befallenen Zellen waehrend die Basalzellen zu Superfizialzellen ausdifferenzieren. Die Viruspartikelfreisetzung erfolgt nur in den oberen, ausdifferenzierten Zellschichten des Epithels [6]. Die meisten Infektionen bilden sich innerhalb von 6-12 Monaten von selbst zurueck. In dieser Phase der produktiven Infektion werden in den oberen Zellschichten grosse Mengen der Strukturproteine L1 und L2 exprimiert, waehrend andere Gene, insbesondere die Onkogene E6 und E7 nur in geringem Ausmass exprimiert werden [6]. In wenigen Faellen kann es aufgrund bisher ungeklaerten Ursachen zu einer sogenannten 'transformierenden' Infektion kommen. Dabei kommt es zu einer verstaerkten

Expression der viralen Onkogene E6 und E7, ausgehend von der Basalzellschicht mit variabler vertikaler Ausdehnung bis hin zur vollen Epitheldicke in einer CIN3. E6 und E7 verursachen eine ausgeprägte chromosomale Instabilität und es kommt zur Anhäufung von chromosomalen Schäden [7]. Die Viruspartikelproduktion und die Expression von L1 und L2 geht in diesem Stadium stark zurück.

HPV Nachweisverfahren

Die verschiedenen beschriebenen HPV-Nachweisverfahren sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

HPV-DNA Tests

Unter den HPV-Nachweisverfahren sind HPV-DNA Tests am weitesten verbreitet [1]. HPV-DNA ist im gesamten viralen Infektionszyklus und in transformierenden Infektionen nachweisbar [25]. Deshalb kann der HPV-DNA Nachweis nicht zwischen einer harmlosen transienten Infektion, einer Krebsvorstufe, oder einem manifesten Karzinom unterscheiden. Inzwischen gibt es zahlreiche kommerzielle HPV-DNA Tests, die in der Regel entweder auf der DNA-Hybridisierung oder der PCR-basierten Amplifikation beruhen. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über verschiedene HPV Testverfahren.

Der Hybrid-Capture II Test (HC2, Qiagen) ist der am weitesten verbreitete HPV Test im klinischen Einsatz. Er beruht auf der Hybridisierung von RNA Sonden mit der HPV DNA. Wie viele andere HPV-Tests zeigt der HC2 Test an, ob mindestens einer der 13 karzinogenen HPV-Typen vorliegt, aber es wird keine Einzeltypisierung durchgeführt. Aufgrund von Kreuzreaktionen detektiert der Test auch einige nicht-karzinogene Typen [3;24]. Ein anderer Test, der auf einem Hybridisierungsverfahren beruht, ist der kuerzlich zugelassene Cervista-Test (Hologic). Eine grosse Anzahl von HPV-Tests verwendet die PCR-basierte Amplifikation von HPV-DNA Zielsequenzen, hauptaechlich im Bereich des L1 Gens. Die Amplifikation erfolgt mit Konsensusprimern, die mehrere HPV-Typen amplifizieren. Klassische Primersysteme sind das GP5+/6+ System, das PGMY09/11 System (Linear Array, Roche), und das SPF10 System (Inno Lipa) [1;14]. Zusaetzlich zur kombinierten Detektion koennen mit diesen Tests auch Einzeltypen durch Hybridisierung spezifischer Sonden mit den PCR-Amplifikaten nachgewiesen werden. Der Einzeltypnachweis erfolgt entweder mit einem Hybridisierungs-Teststreifen, im ELISA Format, oder in einer Multikanal-Detektion zum Beispiel im Luminex System. In der letzten Zeit wurden auch vermehrt Tests entwickelt, die spezifische HPV Sequenzen in anderen Bereichen des HPV-Genoms nachweisen, wie zum Beispiel der PapilloCheck-Test, der auf der E1-Detektion beruht [21].

Es gibt verschiedene quantitative HPV-Testverfahren, die die Viruslast messen koennen. Allerdings ist der Nutzen der Virusquantifizierung umstritten- produktive Virusinfektionen haben haeufig eine besonders hohe Viruslast, waehrend in Krebsvorstufen die Virusproduktion stark zurueckgeht [9].

HPV RNA Tests

Während der DNA Nachweis nicht zwischen den verschiedenen funktionellen Stadien der HPV-Karzinogenese unterscheiden kann, ist die RNA-Expression eng mit den funktionellen Unterschieden verknüpft. Insbesondere die Expression der viralen Onkogene E6 und E7 steigt stark mit einer transformierenden Infektion an [5]. Der Nachweis von HPV E6/E7 mRNA ist deshalb ein vielversprechender Test für die Entstehung von Krebsvorstufen. Zwei kommerzielle Testverfahren sind in zahlreichen Studien untersucht worden, der RNAsproofer (NorChip) und der Aptima Test (Genprobe). Der RNAsproofer weist Onkogen-mRNA Expression von 5 Typen (HPV16, 18, 31, 33, 45) nach, die am häufigsten in Karzinomen vorkommen. Der Aptima Test weist Onkogen-mRNA Expression von 14 karzinogenen Typen (HPV16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) nach. In einer aktuellen Meta-Analyse wurden die publizierten Daten zu diesen Testverfahren zusammengefasst [2]. Trotz ausgeprägter Heterogenität der eingeschlossenen Studien bestätigen die Daten die höhere Spezifität der RNA-Tests für Krebsvorstufen im Vergleich zu DNA Testverfahren.

HPV-Protein-Nachweis

Während es schon seit längerer Zeit kommerzielle Antikörper gegen HPV L1 gibt, gestaltet sich die Entwicklung von Antikörpern gegen die HPV-Onkoproteine E6 und E7 aufgrund der geringen Immunogenität dieser Proteine sehr schwierig. Die L1-Expression ist ein typisches Anzeichen einer transienten produktiven Infektion, während das L1 Protein in Krebsvorstufen und Karzinomen kaum vorkommt. Dennoch kann die L1-Expression eine Krebsvorstufe nicht komplett ausschließen, da transiente und transformierende Infektionen parallel auftreten können [8]. Antikörper gegen E6 und E7 sind in der Entwicklung und könnten die transformierende Infektion spezifisch anzeigen, aber es gibt derzeit keine Daten zur klinischen Anwendung eines solchen Verfahrens.

Wichtige Testparameter

Unzählige kommerzielle und nicht-kommerzielle HPV-Nachweisverfahren werden derzeit in Forschungsanwendungen und in der klinischen Routine eingesetzt. Alle diese Testverfahren haben unterschiedliche Charakteristika. Je nach Einsatzgebiet können die Ergebnisse mit verschiedenen HPV-Nachweisverfahren sehr unterschiedlich sein. Neben den eindeutigen Unterschieden zwischen DNA-, RNA- und Proteintests gibt es auch beträchtliche Variabilität zwischen den verschiedenen DNA-Testverfahren [10].

Diese unterscheiden sich zum Beispiel in ihrer analytischen Sensitivität. Die Art der Detektion (PCR vs. Hybridisierung) und die Größe des Amplifikates spielen hierbei eine wichtige Rolle. PCR-Verfahren mit kleinen Zielsequenzen haben generell eine höhere Sensitivität; einer der sensitivsten HPV-DNA Tests basiert auf dem SPF10 Primersystem [14].

Alle HPV-Testverfahren sind prinzipiell quantitativ. Für den Einsatz des Tests muss daher ein cutoff festgelegt werden, der bestimmt, welche Ergebnisse als positiv interpretiert werden. Für klinische Anwendungen ist es nicht sinnvoll, den Cutoff zu niedrig zu setzen,

da dadurch viele irrelevante Infektionen identifiziert werden [10;13]. Auf der anderen Seite kann es fuer Forschungsanwendungen wichtig sein, durch Absenkung des Cutoffs die groesstmoeegliche Sensitivitaet zu erreichen. Die gebraeuchlichen, umfangreich evaluierten Cutoffs des HC2 Tests und der GP5+/6+ PCR und die entsprechenden Testcharakteristika (Sensitivitaet und Spezifitaet) haben sich weltweit zu einem Standard fuer klinisch eingesetzte HPV-Tests entwickelt. Andere Testverfahren orientieren sich an diesen Charakteristika [10;13].

Ein weiterer wichtiger Aspekt von HPV-Nachweisverfahren ist die Abdeckung von HPV-Typen. Die meisten HPV-Tests detektieren die Anwesenheit von einem oder mehreren von 13 oder 14 karzinogenen Typen. Eine Ausdehnung auf mehr Typen als die klassischen 13 karzinogenen Typen kann zwar die Sensitivitaet fuer Krebsvorstufen minimal erhoehen, aber gleichzeitig verringert sich die Spezifitaet ueberproportional, da diese Typen haeufig zu transienten Infektionen ohne Krankheitswert fuehren (Abbildung 1) [17].

Die Reproduzierbarkeit der meisten kommerziellen HPV-Testverfahren ist sehr gut in Speziallabors; nicht-standardisierte Testverfahren sind demgegenueber variabler. Da vor Allem bei PCR-basierten Testverfahren ein hohes Kontaminationsrisiko besteht ist sehr wichtig, die Testverfahren engmaschig mit geeigneten Kontrollproben zu ueberwachen und regelmaessige Qualitaetskontrollen durchzufuehren.

Anwendungen

Es gibt zahlreiche Anwendungsgebiete fuer HPV-Testverfahren. Fuer die jeweilige Anwendung koennen unterschiedliche Tests mit unterschiedlichen Cutoffs geeignet sein. Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt dass die HPV-Testung effektiv im primaeren Zervixkarzinomscreening eingesetzt werden kann [20]. Anforderungen an einen Test fuer das primaere Screening sind ein angemessener klinischer Cutoff, der in der Regel im Bereich der HC2 und GP5+/6+ Tests (und damit ueber dem theoretisch moeglichen Detektionslimit) liegt [13]. Die Voraussetzungen fuer geeignete Testverfahren, die in der Abklaerung unklarer Zytologiebefunde und in der Therapienachsorge eingesetzt werden sollen, sind sehr aehnlich. Waehrend es fuer ausgedehnte Nachweise von Einzeltypen keine klinische Anwendung gibt, kann der Einzelnachweis von spezifischen Hochrisikotypen, insbesondere HPV16 und HPV18, zur weiteren Risikoabschaetzung beitragen. Es gibt zum Beispiel Vorschlaege, Frauen, die HPV positiv sind, deren Zytologie aber negativ ist, bei Vorliegen einer HPV16 oder HPV18 Infektion zur weiteren Abklaerung zu ueberweisen [22].

Die Anforderungen an HPV-Tests in der biologischen und epidemiologischen Forschung koennen sich von den Anforderungen an klinische HPV-Tests deutlich unterscheiden. Zum Beispiel wird fuer den HPV-Nachweis aus Paraeffingewebe ein sehr sensitives Testverfahren benoetigt. Hier werden zum Beispiel Testverfahren eingesetzt, die auf dem SPF10 Primersystem beruhen. Die SPF10 PCR amplifiziert eine sehr kleine Zielregion (65bp), die in der Regel gut aus Paraeffingewebe amplifiziert werden kann [26].

Kriterien fuer Validierung

Aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika verschiedener HPV-Testverfahren ist es wichtig, dass die Tests einheitlich ausgewertet werden um vergleichbare Daten zu erhalten, bevor Tests klinisch implementiert oder in epidemiologischen Studien eingesetzt werden koennen. Ein internationales Konsortium hat Empfehlungen ausgearbeitet, wie neue HPV-Testverfahren fuer einen klinischen Einsatz mit vertretbarem Aufwand evaluiert werden koennen [13]. Als Bewertungsstandard dient dabei der HC2 Test, da dieser Test in vielen verschiedenen Populationen mit grossen Fallzahlen untersucht worden ist. Danach sollte ein neues Testverfahren in einer Population von Frauen ueber 30 Jahren eine relative Sensitivitaet von 90% (90% der mit dem HC2 positiv getesteten Frauen sollten von dem neuen Test positiv getestet werden) und eine relative Spezifitaet von 98% (98% der mit dem HC2 negativ getesteten Frauen sollten von dem neuen Test negativ getestet werden) im Vergleich zum HC2 Test haben. Fallzahlschaetzungen zeigen dass etwa 60 HPV-positive und 800 HPV-negative Proben benoetigt werden um diese Kriterien zu erreichen. Darueberhinaus sollte die Uebereinstimmung zwischen zwei unabhaengigen Labors mindestens 87% (unteres Konfidenzintervall) betragen (bei 500 Proben mit einer Positivitaetsrate von 30%).

Zusammenfassung

Aufgrund der zentralen Rolle von HPV in der Entstehung von Zervixkarzinomen gibt es vielversprechende klinische Anwedungen fuer den HPV-Nachweis. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Testverfahren fuer den HPV-Nachweis entwickelt. Die Testverfahren beruhen auf dem Nachweis von HPV-DNA und HPV-RNA fuer unterschiedliche Typenspektren. Da jedes Testverfahren andere Eigenschaften hat, ist es sehr wichtig neue Tests einheitlich zu validieren bevor sie klinisch eingesetzt werden.

Literatur

1. Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV detection methods. *Dis Markers*. 2007; 23:273–81. [PubMed: 17627062]
2. Burger EA, Kornor H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2011; 120:430–8. [PubMed: 21130490]
3. Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Wacholder S, Schiffman M. Human papillomavirus genotype specificity of hybrid capture 2. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:2595–604. [PubMed: 18579716]
4. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005; 6:204. [PubMed: 15830458]
5. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17:2536–45. [PubMed: 18842994]
6. Doorbar J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. *Dis Markers*. 2007; 23:297–313. [PubMed: 17627064]
7. Duensing S, Munger K. The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer Res*. 2002; 62:7075–82. [PubMed: 12460929]

8. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34:1077–87. [PubMed: 20661011]
9. Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer.* 2007; 121:2787–93. [PubMed: 17722112]
10. Kinney W, Stoler MH, Castle PE. Special commentary: patient safety and the next generation of HPV DNA tests. *Am J Clin Pathol.* 2011; 134:193–9. [PubMed: 20660320]
11. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011; 128:927–35. [PubMed: 20473886]
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9:425–34. [PubMed: 18407790]
13. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009; 124:516–20. [PubMed: 18973271]
14. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 32 Suppl. 2005; 1:S43–S51.
15. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl 3):S3–11-S3/25. Chapter 2. [PubMed: 16949997]
16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370:890–907. [PubMed: 17826171]
17. Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, et al. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:147–50. [PubMed: 15657345]
18. Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol.* 2008; 9:404–6. [PubMed: 18452848]
19. Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer Res.* 2010; 70:3159–69. [PubMed: 20354192]
20. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:368–83. [PubMed: 21282563]
21. Schopp B, Holz B, Zago M, et al. Evaluation of the performance of the novel PapilloCheck HPV genotyping test by comparison with two other genotyping systems and the HC2 test. *J Med Virol.* 2010; 82:605–15. [PubMed: 20166179]
22. Stoler MH, Wright TC Jr. Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2011; 135:468–75. [PubMed: 21350104]
23. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:12–9. [PubMed: 10451482]
24. Wentzensen N, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. A study of Amplicor human papillomavirus DNA detection in the atypical squamous cells of undetermined significance-low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:1341–9. [PubMed: 19423515]
25. Wentzensen N, von Knebel DM. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers.* 2007; 23:315–30. [PubMed: 17627065]
26. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:475–87. [PubMed: 19318628]

Abbildung 1. Stammbaum der Alpha-Papillomviren

Der Stammbaum fasst alle Alpha-Papillomviren zusammen, der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Gruppen mit karzinogenen Typen. Die IARC-Karzinogenitäts-Klassifikation und der Prozentsatz in invasiven Karzinomen [11] ist für die einzelnen Typen angegeben.

Abbildung 2. HPV-Genom mit Zielregionen verschiedener HPV-Testverfahren

Der obere Teil der Abbildung zeigt das HPV-Genom mit offenen Leserastern und Zielregionen verschiedener HPV-Testverfahren. Der untere Teil der Abbildung zeigt die HPV-Onkogen-Transkripte, Zielregion der HPV mRNA Tests.

Tabelle 1

Kommerzielle und nicht-kommerzielle HPV-Testverfahren

	Name	Hersteller	Zielsequenz	Zulassung	HPV Typen	Genotypisierung	Technologie
HPV DNA							
	Amplicor	Roche	L1	CE	13 karzinogene	Nein	PCR
	careHPV	QIAGEN	Komplettes Genom	CE	13 karzinogene und HPV66	Nein	Hybridisierung
	Cervista	Hologic	L1	FDA/CE	13 karzinogene und HPV66	HPV16 und HPV18*	Hybridisierung
	CLART	Genomica	L1	CE	13 karzinogene und 22 nicht-karzinogene	Ja	PCR
	COBAS 4800	Roche	L1	CE	13 karzinogene und HPV66	HPV16 und HPV18	Real-time PCR
	eHC	QIAGEN	Komplettes Genom		13 karzinogene, HPV66, und HPV82	HPV16, 18, und 45	Hybridisierung
	GP5+/6+ EIA	Nicht kommerzialisiert	L1		13 karzinogene und HPV66	Nein	PCR
	HC2	QIAGEN	Komplettes Genom	FDA/CE/sFDA	13 karzinogene	Nein	Hybridisierung
	HPV QUAD	Autogenomics	E1	CE	13 karzinogene und HPV66	HPV16, 18, 31, 33, und 45	PCR
	HR-HPV Dx PCR	BioRad	n/a		13 karzinogene und HPV66	Nein	PCR
	Infinity HPV	Autogenomics	E1	CE	13 karzinogene und 13 nicht-karzinogene	Ja	PCR
	InnoLiPA	Innogenetics	L1	CE	13 karzinogene und 15 nicht-karzinogene	Ja	PCR
	Linear Array	Roche	L1	CE	13 karzinogene und 24 nicht-karzinogene	Ja	PCR
	Multiplex HPV Genotyping Kit	Multimetrix	L1		13 karzinogene und 11 nicht-karzinogene	Ja	PCR
	Papillocheck	Greiner	E1	CE	13 karzinogene und 11 nicht-karzinogene	Ja	PCR
	RT HPV	Abbott	L1	CE	13 karzinogene und HPV66	HPV16 und HPV18	real-time PCR
	BD Viper HPV	Becton Dickinson	n/a		13 karzinogene und HPV66	HPV16, 18, 31, 45, 51, 52, und 59	real-time PCR
HPV RNA							
	Aptima	GenProbe	E6/E7 mRNA	CE	13 karzinogene und HPV66	Nein	TMA
	NucliSENS EasyQ HPV	BioMerieux	E6/E7 mRNA	CE	HPV types 16, 18, 31, 33, und 45	Ja	NASBA
	OncoTect	Invirion/InCellDx	E6/E7 mRNA	CE	13 karzinogene		In situ Hybridisierung

	Name	Hersteller	Zielsequenz	Zulassung	HPV Typen	Genotypisierung	Technologie
	PreTect Proofer	Norchip	E6/E7 mRNA	CE	HPV types 16, 18, 31, 33, und 45	Ja	NASBA
HPV Protein							
	E6 protein	Arbor Vita	E6				
	cytoactiv	cytoimmun	L1				

* Einzeltypisierung wird nur durch einen zweiten, zusätzlichen Test erreicht (Cervista HPV16/18).