HPV-16-DNS im Zervixkarzinom und dessen Lymphknoten: Ein Marker für frühe Metastasierung?

P.G.		Fuchs ^a
F.		Girardi ^b
H.		Pfister ^a

^aInstitut für klinische und molekulare Virologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, BRD; ^bGeburtshilflich-gynäkologische Universitätsklinik Graz, Österreich

Human Papillomavirus-16 DNA in Cervical Cancers and in Lymph Nodes of Cervical Cancer Patients: A Diagnostic Marker for Early Metastases?

Die Assoziation zwischen der «Human-papillomavirus»-Gruppe (HPV) und dem Zervixkarzinom ist seit den Arbeiten von Pfister und zur Hausen (1987) gesichert. Bis zu 90% aller Zervixkarzinome enthalten HPV-DNS, wobei HPV-16, im Zusammenspiel mit 9 verschiedenen Virus-typen, weltweit und regional gering unterschiedlich für über 50% aller Fälle verantwortlich zeichnet.

In Zervixläsionen persistiert die virale DNS meist extrachromosomal, während in karzinomatösen Veränderungen eine bevorzugte Integration in das Genom der Wirtszelle stattfindet.

Frühe Berichte von der HPV-Persistenz in Lymphknotenmetastasen von Zervixkarzinomen führten zu der Überlegung, HPV-16-Sequenzen als diagnostische Tumormarker zur Früherkennung von Lymphknotenbeteiligung bei HPV-16-positiven Zervixkarzinomfällen einzusetzen.

Nach radikaler Hysterektomie wurden von 28 Patientinnen 104 Proben aufgearbeitet. Die Lymphknotenbeurteilung erfolgte in 300-µm-Serialenschnitten. Nach Trennung der DNS-Fragmente in 1 % Agarosegel folgte das Blotting im Nitrozellulosefilter mit anschließender Hybridisierung mittels 32P-markierter HPV-Proben. Durch Autoradiographie wurde schliesslich die HPV-Sequenz nachgewiesen.

Kurzfassungen von Zeitschriftenartikeln

167

28 HPV-16-positive, histologisch verifizierte Plattenepithelkarzinome der Zervix wurden analysiert. In 11 Fällen konnte das typische Bild der HPV-16-Integration festgestellt werden. Die Migration der viralen Sequenzen erfolgte zusammen mit hochmolekularer zellulärer DNS als Tandem-integration. In 8 Fällen persistierte die virale DNS extrachromosomal, während bei 2 Patientinnen keine virale Integration festgestellt wurde. Die restlichen 7 Tumoren zeigten Integration und extrachromosomale Lage der viralen DNS zu gleichen Teilen pro Fall. Histologisch festgestellte Lymphknotenmetastasen von 9 HPV-16-positiven Zervixkarzinomen wurden auf das Vorhandensein von HPV-16-Mustern geprüft, wobei in 6 Fällen ein positives Resultat vorlag. Die meisten Lymphknoten wiesen ein histologisch eindeutiges Ergebnis auf, während bei 5 Knoten lediglich eine Mikroinvasion vorlag.

Die viralen Sequenzen in Metastasen zeigten das gleiche Muster wie der Primärtumor, wobei Proben verschiedener Patientinnen, abhängig vom Integrationsgeschehen, unterschiedliche virale Muster aufwiesen.

In 18 von 59 histologisch negativen Lymphknoten konnten eindeutig virale Sequenzen nachgewiesen werden. Nur bei 2 Patientinnen fand sich in sämtlichen untersuchten Lymphknoten ein histologisch und virologisch negatives Ergebnis.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen die Häufigkeit viraler Sequenzen in Lymphknotenmetastasen HPV-16-DNS-positiver Zervixkarzinome, wobei die Mikrometasierung keinen limitierenden Faktor in der Virusfeststellung darstellt. Häufiger als nach dem Studium von Zelllinien angenommen, scheint die extrachromosomale Replikation von Virussequenz im Primärtumor stattzufinden. Der Verlust extrachromosomaler viraler DNS in Metastasen erklärt sich durch den teilweisen oder vollständigen Defekt in der selbständigen viralen DNA-Replikation.

Das Auffinden von HPV-DNS in 18 histologisch negativen Lymphknoten weist die DNS-Hybridisation als eine sensitive Methode in der Virusaufdeckung aus.

Für die Klinik: Die prognostische Signifikanz HPV-DNS-positiver, histologisch negativer Lymphknoten kann bei der Radikaloperation des Zervixkarzinoms neue Impulse in der adjuvanten Behandlung auslösen.

Für die Praxis: Die mögliche Prävalenz viraler Sequenzen in vergrößerten Lymphknoten klinisch sonst gesunder Frauen lässt nach dem «Fingerprint»-Charakter einer Integration den Primärtumor suchen.

J. Hosmann

Wien