

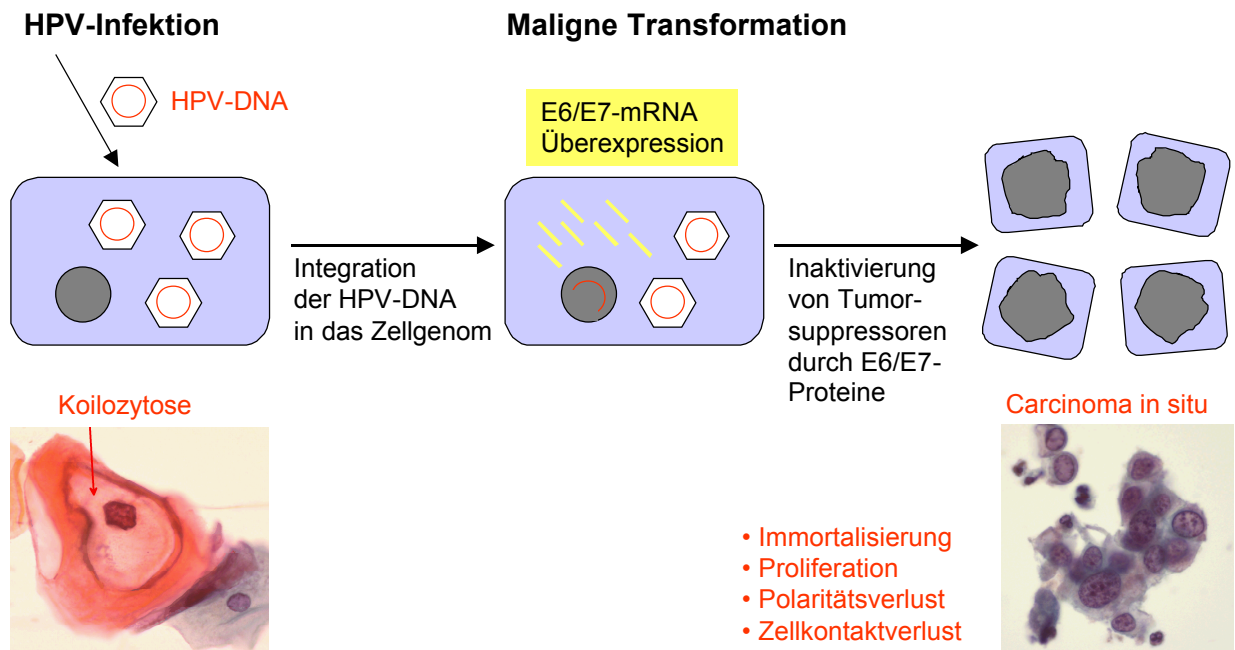
Entscheidungshilfe bei HPV16-positiven Fällen mit zytologischen Befunden der Gruppen IIID, III und IIw – Bei hoher Konzentration der HPV16 E6/E7-mRNA im Zervixabstrich ist eine histologisch verifizierbare schwere Dysplasie (CIN II+) hochwahrscheinlich

Die HPV-Diagnostik ist mittlerweile in der gynäkologischen Krebsvorsorge fest etabliert. HPV-negative Befunde schließen eine Dysplasie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus oder sprechen für eine baldige Rückbildung einer leichten bis mäßigen Dysplasie. Ein positiver HPV-Befund lässt jedoch keine sicheren Rückschlüsse auf die weitere Entwicklung bzw. den histologischen Befund einer zervikalen Dysplasie zu. Daher wäre ein Parameter wünschenswert, der die Entscheidung erleichtert, ob bei unklarer Zytologie (Gruppen III, IIw) oder Befunden der Gruppe IIID eine histologische Klärung durchgeführt werden soll.

Mehr als 60% aller Zervixkarzinome sind durch HPV16 verursacht. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass ein wiederholter Nachweis von HPV16 und eine hohe Viruslast im Zervixabstrich das Risiko für eine Viruspersistenz und eine Dysplasie wesentlich erhöhen.

HPV-bedingte Kanzerogenese

Ein entscheidender Faktor für die maligne Progression einer Dysplasie ist die Integration der Virus-DNA in das Genom der Zervixepithelzelle. Dieses führt zur Überexpression der viralen Proteine E6 und E7. In der Epithelzelle wird vermehrt E6- und E7-mRNA gebildet, die dann mit Hilfe des Proteinbiosyntheseapparats der Zelle die Proteine E6 und E7 bildet. Diese Proteine wiederum inaktivieren zelluläre Tumorsuppressorproteine und initiieren somit die maligne Transformation.



Wir haben einen Test entwickelt, der die im Abstrich enthaltene **HPV16 E6/E7-mRNA quantifiziert**. In einer Studie mit 300 Fällen wurde die Methode validiert (Cytopathology, 2007, Sonderdruck anbei). Es hat sich gezeigt, dass **eine hohe mRNA-Konzentration einen positiven prädiktiven Wert von 90% für eine histologisch verifizierbare schwere Dysplasie (CIN II+) unabhängig vom zytologischen Befund hat**.

Der Umkehrschluss ist leider nicht möglich. Eine geringe mRNA-Konzentration oder ein fehlender Nachweis macht eine schwere Dysplasie weniger wahrscheinlich, schließt sie jedoch nicht aus.

Wodurch unterscheidet sich die Quantifizierung der HPV16 E6/E7-mRNA von der bisherigen Bestimmung der HPV16-Viruslast? Auch bei hoher (DNA-)Viruslast im Zervixabstrich steigt das Risiko für eine Viruspersistenz und die Entwicklung einer Dysplasie. Im Gegensatz zu hohen Konzentrationen von HPV16-DNA liegt jedoch bei hoher E6/E7-mRNA bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit eine histologisch verifizierbare schwere Dysplasie vor.

Indikation: Diagnostische Einordnung HPV16-positiver zervikaler Dysplasien (Gruppe IIID) sowie unklarer Befunde (Gruppe III, IIw)

Methode: Real-time-RT-PCR mit relativer Quantifizierung

Material: mRNA ist bei Umgebungstemperatur labil. Daher wird ein spezielles Medium benötigt, das die mRNA stabilisiert. Im Fall eines HPV16-Nachweises wird aus einem zusätzlichen Abstrich die **HPV16 E6/E7-mRNA quantitativ** bestimmt. Bitte verwenden Sie Röhrchen mit den unten abgebildeten **roten Etiketten**. Für die **HPV-Typisierung (DNA)** werden zukünftig Röhrchen mit **grünen Etiketten** zur Verfügung gestellt. Alte, noch vorrätige Röhrchen (graue Etiketten) können weiterhin benutzt werden.

HPV16 E6/E7-mRNA



HPV-Typisierung



Literatur: Kösel S., Burggraf S., Engelhardt W., Olgemöller B., Increased levels of HPV16 E6*I transcripts in high-grade cervical cytology and histology (CIN II+) detected by rapid real-time RT-PCR amplification, Cytopathology, 2007.

Für Rückfragen: Dr. S. Kösel, Tel. 0951/8699-0