

## Humane Papillomviren (HPV) und Zytologie

Gebärmutterhalskrebs wird durch die Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) verursacht. Zusätzlich sind weitere Dysplasien und Tumore im anogenitalen Bereich und im Oropharynx mit einer HPV-Infektion assoziiert wie z.B. vaginale, vulväre, anale, tonsillare, orale und laryngeale Karzinome. Es gibt mehr als 100 HPV-Typen und etwa 48 von ihnen können den Genitalbereich von Männern und Frauen infizieren. Manche dieser HPV-Typen verursachen Genitalwarzen. Andere dagegen können dafür sorgen, dass Zellen am Gebärmutterhals abnormal werden und sich über 10 bis 15 Jahre langsam zu Gebärmutterhalskrebs entwickeln. Daher kann der Nachweis von HPV zum Screening und zur Überprüfung solcher Krebserkrankungen eingesetzt werden. Dabei hat der HPV Test eine sehr hohe Sensitivität bei allerdings niedrigerer Spezifität für die Tumordiagnose, da auch subklinische Infektionen nachgewiesen aber nicht unterschieden werden können. Bei zervikalen Dysplasien hat der HPV Test außerdem einen sehr hohen negativen Vorhersagewert (d.h. keine Karzinomentwicklung am Gebärmutterhals bei Negativität für HPV innerhalb von ca. 5 Jahren). Das Zervixkarzinom eignet sich besonders gut für Früherkennungsuntersuchungen. Bei langer präinvasiver Phase können die Vorstadien des invasiven Zervixkarzinoms erkannt und behandelt werden.

Eine Methode ist eine gezielte zytologische Abstrichentnahme, möglichst unter kolposkopischer Kontrolle von der Portiooberfläche sowie aus dem Zervikalkanal.

### Die HPV Genotypisierung

Etwa 20 HPV-Typen können Tumore hervorrufen. Sie werden in 3 Gruppen entsprechend epidemiologischer Assoziation mit Karzinom eingeteilt:

- 1) high-risk (HR) Typen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
- 2) mögliche HR Typen: 26, 53, 66
- 3) low-risk (LR) Typen: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 70 (+ weitere)

Von den HR-HPV sind HPV16 und HPV18 die deutlich gefährlichsten.

### Vorteile der HPV Genotypisierung:

#### Beantwortung relevanter Fragen für Arzt und Patientin.

- Hochrisiko-Differenzierung (HPV16, 18 oder andere HR-HPV)
- Nachweis von multiplen Infektionen
- Rezidiv nach Therapie durch gleichen oder neuen HPV Typ; HPV-Typenkontrolle nach HPV-Impfung („aber ich bin doch gegen HPV geimpft“)
- Zytologie problematisch von intrazervikalen Läsionen (insbesondere HPV18/Adenokarzinome)

### Luminex-basierte HPV Genotypisierung

Mit einer innovativen Methode werden die 25 wichtigsten HPV Typen nachgewiesen.

Hierbei ist es möglich, multiple Infektionen zu differenzieren.

Aus dem Material der flüssigkeitsbasierten Zytologie (Cytec Puffer) wird DNA isoliert und mittels PCR die HPV-DNA amplifiziert und sodann der Genotypisierung in einem Hochdurchsatzverfahren unterworfen. Diese Methode wird bereits seit 3 Jahren an der Klinik für Gynäkologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin angewendet. Fragen hierzu an: PD Dr. A. M. Kaufmann, Gynäkologische Tumorummunologie, R. 4503, Charite Campus Benjamin Franklin, Tel. 030-8445-2756, Fax. 030-8445-2937, e mail:

[andreas.kaufmann@charite.de](mailto:andreas.kaufmann@charite.de)

## HPV E6/E7-mRNA als neuer Marker für das HPV induzierte- Zervixkarzinom

Persistierende Infektionen mit HR-HPV stellen die Hauptursache des Zervixkarzinoms dar. Zusätzlich entscheidend dabei ist die Differenzierung zwischen transformierenden und nicht-transformierenden HPV-Infektionen. Dies ist nur auf Basis einer mRNA-Bestimmung möglich. Das Vorhandensein von onkogener E6/E7-RNA ist ein sicherer Hinweis auf eine vorliegende aktive Infektion zervikaler Epithelzellen. Der PreTect®-HPV-Proofer bestimmt das Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms und dysplastischer Vorstufen durch Nachweis der onkogenen E6/E7-mRNA. Der Nachweis dieser mRNA ist ein Hinweis auf die Integration der viralen E6/E7-DNA ins Wirtsgenom. Die E6/E7-mRNA ist ein Zeichen für Zelltransformation und korreliert daher mit der Entstehung von Zervixkarzinomen.

### Indikationen

Die Untersuchung auf HPV E6/E7-mRNA ist indiziert:

- Bei zytologischem Befund Pap IIW, Pap III oder Pap IIID
- Bei unklaren oder diskrepanten zyto-, histo- oder molekularbiologischen Befunden
- Zur Kontrolle der Therapie höhergradiger Dysplasien
- Zur weiteren Abklärung eines HPV-DNA-positiven Ergebnisses
- Konsequenzen aus dem Testergebnis
- Sichere Entscheidung für oder gegen weiterführende Diagnostik oder Therapie
- Vermeidung von Überdiagnose und Überbehandlung
- Klare Bewertung der Prognose der Läsion



**Unser Vorschlag zur Differenzierung des Befundes unter Berücksichtigung der HPV Genotypisierung:**

Untersuchung bei Frauen über 30 Jahre, PAP II/III/IIID

HPV16/18 positiv: Kontrolle in 3-6 Monaten oder sofortige Kolposkopie, evtl. mit Biopsie, bei Persistenz evtl. Konisation. Befundunterstützung durch Färbung für p16 (bestätigt HR-Infektion), L1 (potentieller Regressionsmarker).

Andere HR-HPV positiv: Kontrolle in 3-6 Monaten. Persistenz >1 Jahr Kolposkopie/Biopsie, evtl. Konisation (Unterstützung durch p16, L1 Färbung)

LR-HPV positiv: Kontrolle in 6 Monaten und weitere Beobachtung, ggf. Biopsie

Nachuntersuchung: jeweils frühestens 3 Monate nach Therapie, Test ob HPV Typ ausgeheilt ist

**Untersuchungsanforderung**

Anforderung: HPV DNA Genotypisierung  
HPV mRNA-Nachweis

Indikation: V.a. HPV-Infektion  
verdächtiger zytologischer Abstrich

Material: Abstriche  
Material für Dünnschichtzytologie (Thinprep/PreservCyt), Biopsien

überreicht durch:



**Allgemeine Informationen**

Für gesetzlich Versicherte:

Einige medizinische Leistungen können von den Krankenkassen nicht in jedem Fall übernommen werden und müssen deshalb vom Patienten selbst bezahlt werden. Ihr Haus- oder Facharzt entscheidet, welche ärztliche Leistung bei Ihnen kurativ erforderlich ist.

Für privat Versicherte:

Es erfolgt eine Kostenübernahme der privaten Krankenversicherung nach gültiger GOÄ, wenn kein vorheriger Leistungsausschluss bestand.

Falls Sie hierzu Fragen haben, wird Ihr Arzt Sie gerne beraten.

**HPV Genotyp.**

GOÄ (1,15fach) 113,96 € (erweiterte Vorsorge)

IGel (1,0fach) 46,63 € (erweiterte Vorsorge)

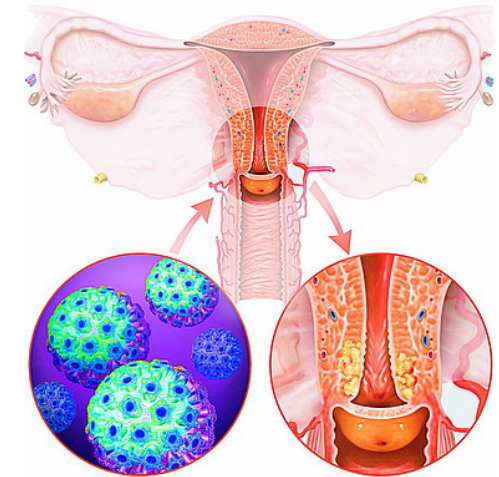
EBM 34,40 € (auffällige Zytologie;  
Z.n. Therapie)

**mRNA E6/E7**

GOÄ (1,15fach) 147,46 € (erweiterte Vorsorge)

# Gebärmutterhalskrebs

## Vorsorge und Früherkennung



**Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR**  
Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)  
Tel (030) 77 001 322, Fax (030) 77 001 332  
Info@IMD-Berlin.de, www.IMD-Berlin.de



**Medizinisches Labor Potsdam MVZ GbR**  
Friedrich-Ebert-Straße 33, 14469 Potsdam  
Tel (0331) 28095 0, Fax (0331) 28095 99  
Hygiene-Institut-Potsdam@t-online.de, www.medlab-pdm.de



Weitere Blutabnahmestellen finden Sie auf unserer Homepage.