

Checkpoint HPV

# An der Grenze zwischen Infektion und Krebs

**Die rapide Abnahme der Sterblichkeit an Gebärmutterhalskrebs ist ein Paradebeispiel für den Erfolg wirksamer Früherkennungsmaßnahmen. Der Test umfasst routinemäßig die zytologische Untersuchung sowie zunehmend den Nachweis auslösender Viren und ihrer onkogenen Produkte.**

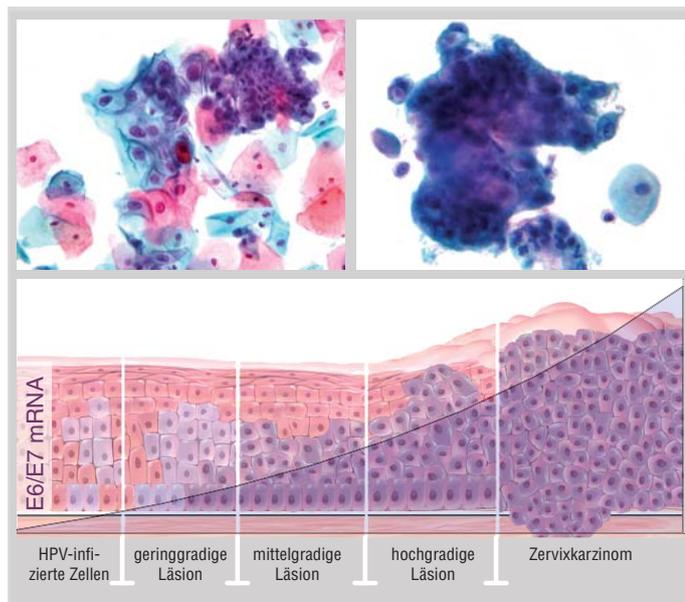
Weltweit gesehen zählen Karzinome des Gebärmutterhalses (lat. *Cervix uteri*) zu den häufigsten Krebsarten der Frau überhaupt. Allerdings bestehen zwischen Industriestaaten und Entwicklungsländern enorme Unterschiede von Faktor 10 und mehr. In Deutschland sank die Sterblichkeit in den letzten 30 Jahren um rund 70 Prozent, so dass das Zervixkarzinom hierzulande nur noch Platz 15 unter den krebsbedingten Todesursachen der Frau einnimmt. Die Gründe für diese positive Entwicklung mögen vielfältig sein, aber der entscheidende Erfolgsfaktor ist bei dieser Krebsart wie bei keiner anderen die Früherkennung.

Bereits 1928 entwickelte der griechische Arzt Papanicolaou ein heute als „Pap-Test“ bekanntes Färbeverfahren für Zellabstriche vom Muttermund. Damit können Veränderungen der Zellen festgestellt werden, die man in die Gruppen I (sicher normal) bis V (sicher bösartig) einteilt. Die Grenze liegt bei Stufe III (nicht einschätzbar, kontrollbedürftig); sie wird zusätzlich mit einem D für „Dysplasie“ gekennzeichnet, wenn sich erste Hinweise für eine drohende Entartung zeigen.

Die zweite für die Früherkennung und Prävention bedeutsame Entdeckung verdanken wir dem deutschen Nobelpreisträger Prof. Harald zur Hausen, der

Screeningtests zur Früherkennung des Zervixkarzinoms werden grundsätzlich von Zytologen und Pathologen durchgeführt. Findet man mit dem Pap-Test verdächtige, aber nicht eindeutige Zellveränderungen (Pap III), kommt die HPV-Analytik zum Einsatz. Hier führt ein positives Testergebnis zur präziseren Einordnung, also mindesten Pap IIID (im Bild links oben).

Um diesen Befund eines Übergangs von der Infektion zur malignen Entartung zu sichern, kann man als onkogene Marker ferner die Proteine p16/Ki-67 histochemisch anfärben oder mit molekularbiologischen Techniken die mRNA-Expression der Gene E6/E7 nachweisen (im Bild unten). Somit separieren diese modernen Tests die zytologisch auffälligen, aber nicht eindeutig zuordenbaren Läsionen in eine Gruppe von Veränderungen, die als unkritische Reaktion auf den Virusbefall zu werten sind, und eine Gruppe von Dysplasien, bei denen vermutlich eine Entartung unmittelbar bevorsteht. Je früher die Therapie einsetzt, desto wahrscheinlicher ist eine vollständige Heilung. 🌸



Links oben sieht man eine geringgradige Dysplasie (Stadium Pap IIID) mit vergrößerten hyperchromatischen Zellkernen, rechts eine hochgradige Dysplasie mit zusätzlich stark entrundeten Kernen und reduziertem Zytoplasmavolumen (Stadium IVA). Die mRNA-Expression der Onkogene E6/E7 steigt im Verlauf der Erkrankung stark an (schematische Darstellung unten).

zur Hausen, der 1974 das humane Papilloma-Virus (HPV) als Auslöser der malignen Entartung postulierte. Heute wissen wir, dass diese meist bei ersten Sexualkontakten übertragenen Viren die befallenen Zellen zur Bildung onkogener Proteine anregen können. Diese hemmen Kontrollmechanismen der Zellteilung und Apoptose (programmierter Zelltod).



Prof. Dr. Steffen Hauptmann  
steffen.hauptmann@pathodn.de

Prof. Dr. Barbara Dockhorn-Dworniczak  
dockhorn@patho-kempten.de