

Immunchemischer HPV L1- Kapsidnachweis am gynäkologischen Abstrichpräparat: Prognostischer Marker für leichte/mäßige Dysplasie

H. Griesser, H.Sander, R. Hilfrich

Der Zervixabstrich nach Papanicolaou wird in Deutschland seit 1971 als jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung angeboten. In den Abstrichpräparaten sind zytomorphologisch dysplastische Zellveränderungen erkennbar, die als mögliche Krebsvorstufen zu interpretieren sind. Zwischen dem Auftreten früher dysplastischer Epithelveränderungen und einem potentiell daraus entstehenden invasiven Tumor liegen in der Regel 10 bis 40 Jahre. Daher wird bei geringgradigen Läsionen eine Verlaufsbeobachtung mit Abstrichkontrollen durchgeführt, bei höhergradigen Läsionen eine chirurgische Entfernung angestrebt. Diese Vorgehensweise hat dazu beigetragen, dass in der Zeit von 1960 bis 1997 die Inzidenz des Zervixkarzinoms um 73 % gesunken ist¹. Heute ist von etwa 7000 Neuerkrankungen pro Jahr auszugehen mit einer etwa um das 100-fache höheren Inzidenz genitaler Präkanzerosen der Frau². Die Mortalität liegt bei etwa 2000 Fällen, womit das Zervixkarzinom immer noch an dritter Stelle aller Krebskrankungen bei Frauen unter 60 Jahren steht³.

Dysplasie und HPV-Infektion

Auslöser der Zervixepitheldysplasien und Hauptagens für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist fast immer eine persistierende Infektion durch das humane Papillomvirus (HPV), ein durch sexuellen Kontakt übertragenes epitheliotropes DNA-Virus⁴. Von den über 120 HPV-Subtypen werden die anogenitalen weiter unterschieden in Niedrigrisiko- (LR-HPV) und derzeit etwa 15 Hochrisiko-Typen (HR-HPV; am häufigsten HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58)⁵. Während erstere nicht kanzerogen sind, werden HR-HPV nahezu regelmäßig in hochgradigen intraepithelialen Neoplasien und invasiven Zervixkarzinomen nachgewiesen, darunter in über 70 % HPV 16 und 18. Der negative Prädiktionswert der hochsensitiven DNA-Bestimmung von HR-HPV im Zervixabstrich-Zellmaterial ist mit über 99% sehr hoch, das heißt, Frauen, die nicht mit diesen HPV-Subtypen infiziert sind, haben sehr wahrscheinlich keine hochgradige intraepitheliale Läsion und kein Zervixkarzinom. Da der Großteil der HR-HPV Infektionen zytologisch unerkant bleibt, und selbst in persistierenden Infektionen mit leichten Dysplasien der positive prädiktive Wert für die Entwicklung hochgradiger intraepithelialer Läsionen bei jungen Frauen nur etwa 20 % beträgt, sind die HR-Virussubtypen jedoch nur als fakultativ kanzerogen einzustufen⁶. Mit zunehmendem Alter der Frauen nimmt die Infektionsrate stark ab, was Ausdruck einer wirkungsvollen Immunabwehr gegen die Viren und virusinfizierten Epithelien ist⁷. Weder zytomorphologisch noch mit in der Routine einsetzbaren molekulargenetischen Methoden ist bislang eine verlässliche Aussage möglich, welche der leichten /mäßigen Dysplasien der Gruppe IIID sich zurückbilden und welche persistieren oder eine Progression erfahren.

Vor einigen Jahren hatten wir begonnen, an routinemäßig gefärbten gynäkologischen Vorsorgeabstrichen den HPV-Nachweis immunchemisch mit Antikörpern gegen das L1-Kapsidprotein zu führen⁸. Ein besonderer methodischer Vorteil des L1-Kapsidnachweises liegt darin, dass das L1-Kapsidprotein in den differenzierten Plattenepithelien der Superfizialschicht synthetisiert wird, die beim Abstrich einfach zu gewinnen sind (siehe Bild 1). Trotz hoher Spezifität der Antikörper und Verwendung eines hochsensitiven Detektionssystems erwiesen sich nur etwa 80% der Abstriche der Gruppe IIID als positiv⁹. In einer Studie an HR-HPV DNA-positiven Dünnschichtpräparaten wurde nachgewiesen, daß der Prozentsatz L1 Protein-negativer Befunde bei geringgradigen Dysplasien signifikant niedriger ist als bei mäßigen und hochgradigen intraepithelialen Läsionen¹⁰. Der Unterschied in der Häufigkeit des L1-Kapsidnachweises bei niedriggradigen und bei hochgradigen intraepithelialen Läsionen beruht auf Verschiedenheiten in der Interaktion des Virus mit der Wirtszelle und dem Ausmaß an molekularen Veränderungen des L1-Gens.

L1-Kapsidprotein und der virale Lebenszyklus

Das L1-Kapsidprotein bildet zusammen mit dem L2-Protein eine Schutzhülle für die virale Erbsubstanz, wobei in den Viruspartikeln 360 L1 Kapsidproteine und 12 L2 -Proteine miteinander interagieren. Gleichzeitig ist es Ligand für einen (noch nicht sicher identifizierten) Oberflächenrezeptor der Wirtszelle in der Basal-/Parabasalzellschicht des Epithels. Zugang zu den untersten Epithelschichten erhält das HPV in der Regel durch Epithelerosionen oder Schleimhautulzerationen in der entzündungsanfälligen Transformationszone am Portio-Endozervixübergang. Unmittelbar nach Aufnahme des Virus in eine neue Zielzelle wird das Hüllprotein abgebaut, die Virus-DNA in der Zelle freigesetzt und in den Zellkern eingeschleust. Das nackte Virusgenom liegt dann als ringförmiges (episomales) DNA-Molekül separat außerhalb der chromosomalen DNA der Wirtszelle.

In unreifen Epithelien bleibt die virale Erbsubstanz zunächst inaktiv, und morphologisch sind keine Zellveränderungen erkennbar. Diese individuell unterschiedlich lang andauernde, latente Virusinfektion ist nur mit molekularbiologischen Methoden nachzuweisen. Wenn irgendwann die Proliferation der plattenepithelial differenzierenden unreifen Wirtszellen einsetzt, kann die Virus-DNA replizieren. Im weiteren Verlauf und abhängig von der Wirtszelldifferenzierung beginnt die Induktion der Proteinsynthese von sogenannten späten (late, L) Virusgenen, zu denen auch das L1-Kapsidprotein zählt¹¹. Diese produktive Phase des viralen Lebenszyklus zeichnet sich durch eine Vermehrung der viralen Erbsubstanz in oberen Epithelschichten aus mit anschließender Synthese des

viralen Hüllproteins im Zellkern, das schließlich die virale Erbsubstanz ummantelt. So entstehen reife, infektiöse Viren, die aus den untergehenden oberflächlichen Plattenepithelien freigesetzt werden. Von der Infektion bis zur Virussynthese dauert es mindestens drei Wochen, was der Reifungsdauer einer Basalzelle zur Superficialzelle des Plattenepithels entspricht¹². Im Rahmen dieser produktiven Phase treten meist nach mehreren Wochen oder Monaten morphologische Epithelveränderungen auf (Zellkernvergrößerung und/oder Mehrkernigkeit, Veränderungen der Chromatinstruktur und Zytoplasmabeschaffenheit, Koilozyten), die die zytologische Diagnose einer Dysplasie am Abstrich ermöglichen. Mit Abschluß der produktiven Phase ist der virale Lebenszyklus von der Primärinfektion bis zur Virusfreisetzung beendet, ohne dass eine maligne Neoplasie entstanden ist (Abb. 1). In seltenen Fällen kann der normale Lebenszyklus des Virus nicht stattfinden. Es kommt zu einer Deregulation der Virus-DNA, in der Regel als Folge von Mutationen und Deletionen in der Kontrollregion, mit Aktivierung sogenannter früher (early, E) Gene, ins-

besondere E6 und E7, in unreifen teilungsfähigen Epithelien. E7-Proteine binden an das Rb-Genprodukt und setzen dabei das DNA-bindende Protein E2F frei, das direkt zu einer unregulierten Zellproliferation führt. Das E6-Protein bindet an das p53-Genprodukt, was zu dessen Abbau führt. P53, das die DNA-Reparatur während des Zellzyklus unterstützt und den Zelltod (Apoptose) in Epithelien mit irreparablen Gendefekten einleitet, wird ausgeschaltet¹³. Dadurch verbleibt die epitheliale Wirtszelle im Zellzyklus und wird genetisch zunehmend instabil ohne ihr Differenzierungsprogramm durchlaufen zu können. Im Wirtsepithel entsteht ein reifungsgestörter autonomer Tumor. Teile des Virusgenoms werden gehäuft in das instabile Wirtsgenom eingebaut, wobei es zum Verlust der viralen L-Gene kommen kann. Selbst erhaltene L1-Gene können funktionell inaktiviert werden durch Mutationen, Gendeletionen und -insertionen sowie DNA-Methylierung, so dass kein Kapsidprotein mehr gebildet wird^{14,15}. Der Zeitraum von der Dysplasieentstehung bis zur Karzinomentwicklung scheint in Abhängigkeit von den unterschiedlichen HR-HPV Typen

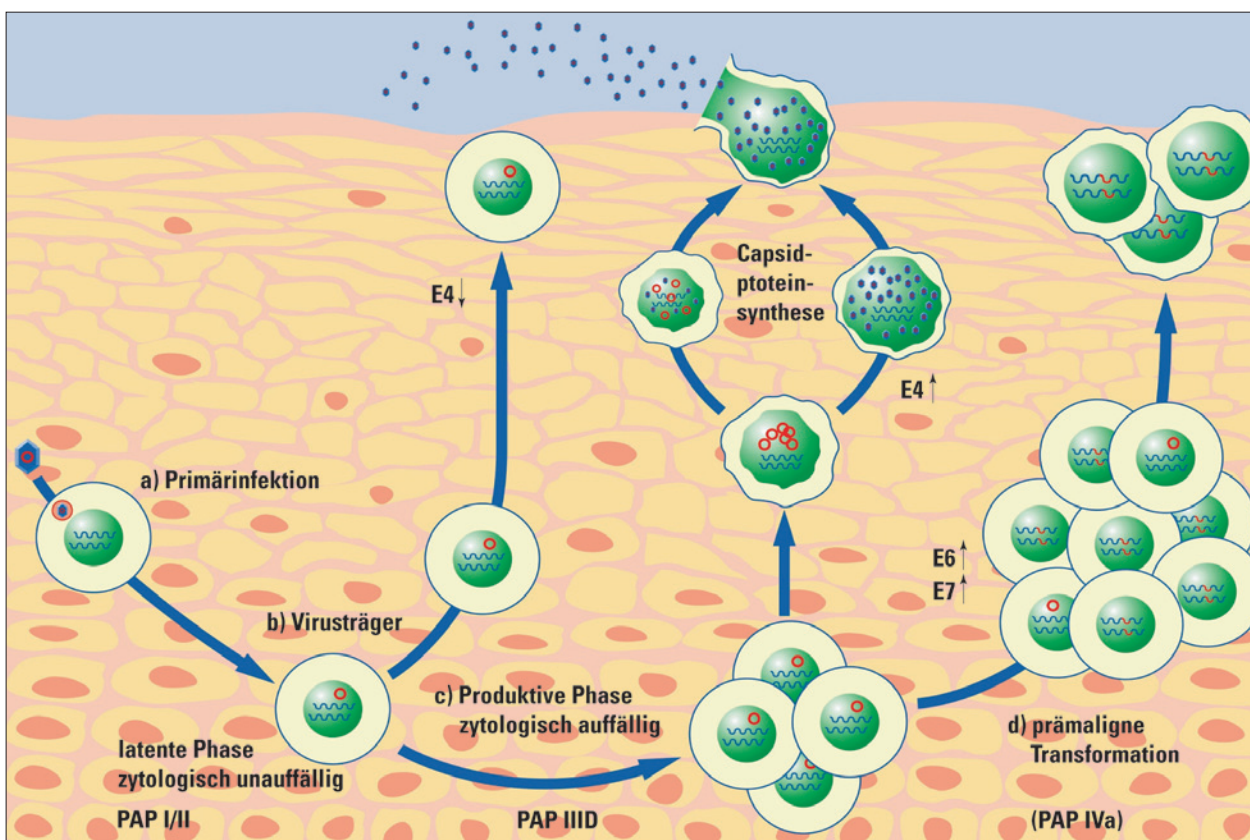


Abb. 1: Viraler Lebenszyklus des HPV

Die Infektion einer unreifen epithelialen Vorläuferzelle führt zunächst zu einer latenten, subklinischen Infektion. Nur in plattenepithelial ausreifenden Zellen und in Zusammenhang mit einer Expression des E4-Proteins kann es zur produktiven Virusvermehrung kommen, die in der Regel zytologisch erkennbar ist und oft mit der Ausbildung von Koilozyten einhergeht. Die reife Plattenepithelzelle, aus der die Viren freigesetzt werden, geht unter. Wenn das Differenzierungsprogramm der virusinfizierten unreifen Epithelien jedoch gestört ist und eine die Zellzykluskontrolle unter anderem durch eine Überexpression von viralen E6 und E7 Proteinen gestört wird, entsteht eine prä-maligne Zelltransformation. Hierbei kommt es zur Integration von viralem Genmaterial in die Wirtschromosomen mit Entstehung einer autonom wachsenden, unreifzelligeren epithelialen Neoplasie ohne Virussynthese, die als schwere Dysplasie oder in-situ Karzinom (Gruppe IVa) zytologisch nachweisbar ist.

unterschiedlich lang zu sein und korreliert mit dem Grad der chromosomalen Instabilität in der Wirtszelle¹⁶. Viruspartikel werden in hochgradig dysplastischen intraepithelialen Neoplasien und Karzinomen in der Regel nicht mehr gebildet, da eine Translation später Virusgene, insbesondere für die Hüllproteine, nicht stattfinden kann. Gleichwohl sind die morphologischen Epithelveränderungen erkennbar, die als Folge der mangelnden Differenzierung und abnormen chromosomalen Aktivierung der Wirtszelle auftreten.

Bei leichten bis mäßigen (verzögert ausdifferenzierenden) Dysplasien ist ein Nachweis des L1-Kapsidproteins sehr häufig zu erwarten, wohingegen bei höhergradigen intraepithelialen Neoplasien das L1-Kapsidantigen kaum noch oder nicht mehr detektierbar sein sollte. Dies wird durch die Untersuchungsergebnisse umfangreicher immunchemischer Studien zum L1-Kapsidnachweis am Abstrichmaterial bestätigt (Abb. 2,3). Das L1-Kapsidprotein ist in Präparaten mit unauffälligen Zellbildern mit 3 % (4 in 150 Abstrichen) nur sehr selten nachweisbar⁹. Eine umfangreiche Analyse an Dünnschichtpräparaten ergab, dass in etwa 80 % der leichten bis mäßigen Dysplasien das L1-

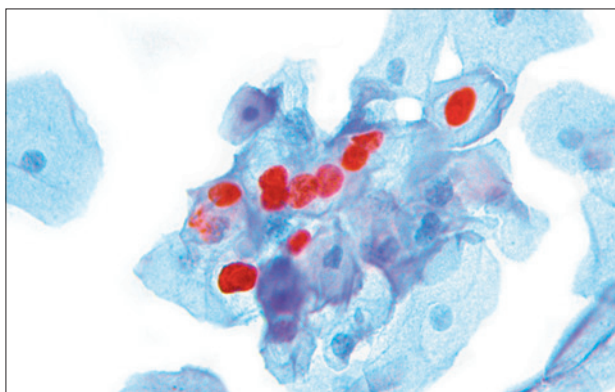


Abb. 2: Immunzytochemischer Nachweis von HPV-L1 Kapsidprotein
Ursprünglich Papanicolaou-gefärbtes Abstrichpräparat einer leichten Dysplasie mit unterschiedlich starker positiver Reaktion in vergrößerten Plattenepithelzellkernen (400x Vergr.; cytoactiv Antikörper / APAAP - Reaktion).

Kapsidprotein gebildet wird, wohingegen nur in etwa 25 % der hochgradigen Dysplasien das L1-Kapsidprotein immunchemisch nachgewiesen werden konnte¹⁰.

Da auch bei etwa 80 % der leichten bis mäßigen Dysplasien und etwa 25 % der hochgradigen Dysplasien eine spontane Remission eintritt, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Nachweis des L1-Kapsidproteins und dem Remissionsverhalten einer Dysplasie erkannt und eine prognostische Relevanz des L1-Kapsidnachweises diskutiert.

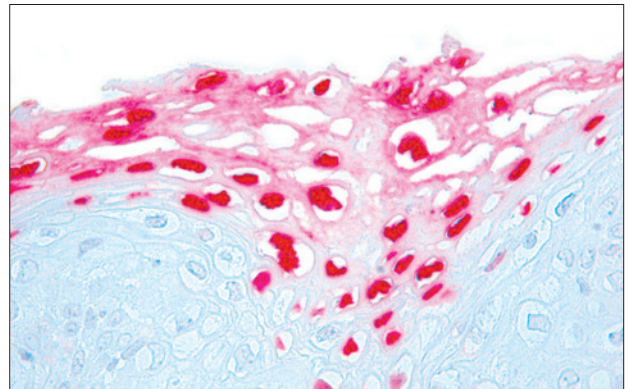


Abb. 3: Immunhistochemischer Nachweis von HPV-L1 Kapsidprotein
Histologisches Schnittpräparat mit gering dysplastischem Plattenepithel der Transformationszone und herdförmiger kräftiger positiver Kernfärbung mit HPV-L1 Antikörpern. Benachbart Koilozyten und dysplastische Epithelien ohne positive Kernreaktion, typisch für das Reaktionsmuster für L1-Antikörper in zytologischen wie in histologischen Präparaten (400x Vergr., cytoactiv Antikörper / APAAP-Reaktion)

Immunantwort gegen L1-Kapsidproteine

Die spezifische antivirale Immunabwehr besteht aus zwei Komponenten. Durch die Antikörper-vermittelte humorale Immunität kann der Wirtsorganismus freie Viruspartikel abbauen und eine Reinfektion dadurch verhindern, dass gegen L1-Protein gerichtete Antikörper nicht nur im Serum zirkulieren, sondern auch im Zervikalschleim abgesondert werden. Die T-lymphozytäre zellgebundene Immunantwort ist für die Zerstörung virusinfizierter Epithelien und die Bildung des immunologischen Gedächtnisses verantwortlich (Abb. 4).

Im Epithel nehmen spezialisierte dendritische Retikulumzellen, die Langerhanszellen, Antigen auf, verarbeiten es und wandern zu drainierenden Lymphknoten aus, wo sie es naiven T-Lymphozyten präsentieren. Die auf diese Weise aktivierten T-Zellen helfen einerseits Antigen-spezifischen B-Zellen zu proliferieren und in Antikörper-synthetisierende Plasmazellen oder Gedächtniszellen auszureifen, andererseits können zytotoxische T-Lymphozyten in das Epithel zurückwandern und infizierte Epithelien zerstören¹⁷. B-Zellen können selbst Antigen aufnehmen oder in Zusammenarbeit mit Antigenpräsentierenden Makrophagen aktiviert werden. Da die HPV-Infektion auf das Epithel lokalisiert bleibt, ist eine Schleimhautulzeration Voraussetzung für Antigenkontakt mit den im Stroma befindlichen Immunzellen.

Eine effektive Immunantwort, insbesondere gegen HPV, erfordert neben einer ausreichend hohen Antigenosis auch noch unterstützende Mediatoren. Das HPV verfügt jedoch selbst und auf Grund seines Infektionsweges über Eigenschaften, die es vor dem Zugriff des Immunsystems schützt. Bei der HPV-Infektion kommt es nicht zu einer systemischen Ausbreitung der Infektion im Sinne einer Virämie und die

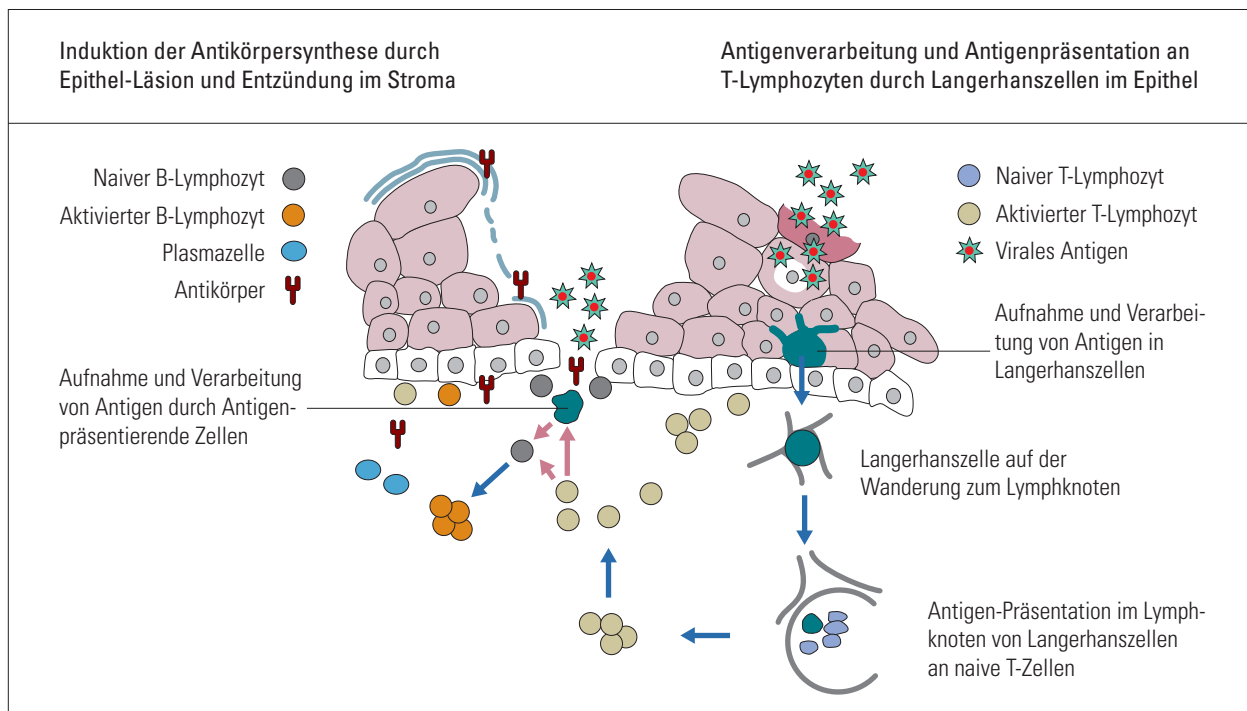


Abb. 4: Zellgebundene Immunabwehr gegen HPV-Antigene

Die lymphozytäre T-Zellantwort (rechts im Bild) wird durch intraepitheliale Langerhanszellen ausgelöst, die virale Proteine aufnehmen und verarbeiten. Dann wandern sie in drainierendes Lymphknotengewebe und präsentieren Antigen den naiven T-Lymphozyten, die als Effektorzellen zum Epithel zurückwandern. Hier können sie als zytotoxische T-Zellen infizierte Epithelien zerstören oder als Helfer-Zellen die immunologische B-Zellantwort unterstützen. Für die lokale effektive B-Zellantwort muss durch einen Epitheldefekt virales Antigen von Makrophagen oder B-Zellen im Stroma Antigen aufgenommen und präsentiert werden (links im Bild). Mit T-Zellkooperation entwickeln sich aus naiven B-Zellen Gedächtniszellen und Antikörper-seziernde Plasmazellen. Die Antikörper könne sowohl im Gewebe als auch im Zervikalschleim virales Antigen binden und damit Viruspartikel der Vernichtung zuführen. (Schema in Anlehnung an STANLEY, 2006 [17]).

infizierten Epithelien werden nicht zerstört, sondern setzen neu synthetisierte Viren und damit das L1 Kapsidprotein erst in der obersten Epithelschicht aus den untergehenden Superfizialzellen frei. Damit unterbleibt die für eine Immunreaktion unterstützende entzündliche Gewebsreaktion und Virusmaterial wird erst an der Epitheloberfläche freigesetzt, die arm an Immunabwehrzellen ist. Schließlich unterdrückt das Virus selbst die Freisetzung von Zytokinen aus Epithelien und den intraepithelialen antigenpräsentierenden Langerhanszellen und kann die Expression von Histokompatibilitätsantigenen unterdrücken, die für die Interaktion von Epithelzellen und Immunzellen untereinander notwendig sind. An dieser Hemmung sind die E7- und E6-Proteine beteiligt¹⁸. Die immunsuppressive Kapazität der HR-HPV, insbesondere des HPV16, ist wahrscheinlich besonders hoch und trägt dazu bei, dass die Beseitigung der Infektion zwischen 8 und 16 Monaten dauert. Im Vergleich hierzu werden nicht-onkogene LR-HPV in der Regel nach 5-6 Monaten eliminiert¹⁹.

L1-Kapsidproteinnachweis als Prognosefaktor bei leichten/mäßigen Dysplasien

Die Daten aus unserer retrospektiven Studie von 84 Dysplasien der Gruppe IIID mit Beobachtungszeiträu-

men von bis zu 4 Jahren zeigen, daß HR-HPV positive leichte bis mäßige Dysplasien, die das L1-Kapsidprotein bilden, mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in Remission gehen. Hingegen beobachteten wir bei den L1-negativen Fällen signifikant häufiger einen histologisch nachgewiesenen progredienten Verlauf der intraepithelialen Läsionen²⁰. Die genaue Ursache der stark verminderten oder fehlenden L1-Kapsidproteinsynthese ist nicht klar. Eine Integration der Virus-DNA in das Wirtszellgenom kommt bei niedrig- und mäßiggradigen intraepithelialen Läsionen selten vor. Wahrscheinlicher sind Störungen auf Transkriptionsebene, möglicherweise als Folge abnormer E6/E7 Genaktivierung oder bereits erfolgter molekularer Veränderungen des episomalen L1-Gens.

Da das L1-Kapsidprotein eines der Hauptangriffspunkte für die T-zellvermittelte Immunabwehr ist, kann das Immunsystem gegen die dysplastisch veränderten Zellen vorgehen und eine Remission der intraepithelialen Läsion begünstigen. Dies paßt zu der in unserer Studie beobachteten Remissionswahrscheinlichkeit von altersunabhängig etwa 70 %, bei den über 30jährigen Frauen von mehr als 80 %. Wie oben dargelegt, entgehen infizierte Epithelzellen bei fehlender oder hochgradig verminderter L1-Proteinsyn-

these der Immunerkennung. Dies interferiert auch mit der Induktion einer Antikörpersynthese, die vor endo- und exogener Reinfektion schützt. Die dysplastisch veränderte Zelle kann vom Immunsystem unerkannt klonal expandieren und in dem Prozeß der malignen Transformation fortschreiten. Hiermit übereinstimmend fanden wir in etwa 76 % der L1-Kapsidprotein negativen Fällen eine Progression. In einer retrospektiven histologischen Studie von CIN1-Biopsaten wurden diese Beobachtungen bestätigt (J. Hariri, Sonderburg, Dänemark, und R. Hilfrich, 2005, persönliche Mitteilung). Von den L1-Kapsidprotein-positiven CIN1-Läsionen zeigten altersunabhängig 21 von 29 Fällen (72%) im Verlauf eine Remission. Unter den 38 L1-Kapsidprotein negativen Fälle mit diffuser positiver Reaktion mit dem Antikörper gegen p16/INK4a (als Surrogatmarker für eine HR-HPV Infektion (10) wiesen 24 (63 %) eine Progression auf. An 50 CIN2/3 Läsionen trat bei L1-Kapsidprotein negativen Fällen immer eine Progression ein. Remissionen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Aufgrund der bisherigen Studienergebnisse ist bei L1 Kapsidprotein-positiven Pap IIID Fällen ein kontrolliertes Abwarten sinnvoll, wobei im Rahmen unserer Studie unauffällige Abstriche nach der Diagnose einer leichten bis mäßigen Dysplasie im Mittel erst nach 5 Monaten beobachtet wurden²⁰. Bei L1-Kapsidprotein negativen Fällen der Gruppe IIID ist bei gleichzeitigem Nachweis einer HR-HPV Infektion eine histologische Abklärung hingegen sinnvoll, da die Progressionsrate zu CIN3-Läsionen während der bislang Nachbeobachtungszeit bei über 50% liegt.

Diese Rate liegt um ein mehrfaches höher als die durchschnittlich zu erwartende Progression von CIN1 und CIN2-Läsionen in einem Zeitraum von zehn Jahren und ähnelt den Verhältnissen bei CIN3-Läsionen²¹, bei denen nach der Münchner Nomenklatur standardmäßig eine kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung vorgesehen sind.

Vergleichbare Ergebnisse zur Wertigkeit des positiven L1 Nachweises wurden an der Universitätsfrauenklinik Erlangen in einer retrospektiven Studie an 279 HR-HPV positiven Läsionen mit Präparaten der Gruppe IIID festgestellt (Ackermann S., 2006, persönliche Mitteilung). In dieser Studie wurde nur in 12,3 % der L1 Kapsidprotein-positiven Fälle eine Progression beobachtet.

In einer laufenden prospektiven Studie überprüfen wir die im Rahmen der retrospektiven Studie gewonnenen Daten zur prognostischen Aussagekraft des L1-Kapsidproteinnachweises mit dem cytoactiv® - Nachweis (cytoimmun diagnostics GmbH, Pirmasens). Insgesamt sind 211 HR-HPV positive Pap IIID Fälle aus

dem Zytologischen Einsendelabor Einbeck aufgenommen worden. In 119 Fällen konnte das L1-Kapsidprotein in den zuvor konventionell gefärbten Ausstrichpräparaten immunchemisch nicht nachgewiesen werden. Das Durchschnittsalter der betroffenen Frauen lag bei 33 Jahren. In 92 Fällen fiel der L1-Kapsidprotein-Nachweis positiv aus. Das Durchschnittsalter der Betroffenen in dieser Gruppe lag bei 34,5 Jahren.

Zum jetzigen Zeitpunkt zeigen 20 (16,8 %) der L1-negativen Abstrichfälle und 32 (34,8 %) der L1-positiven Präparate eine Persistenz des Befundes. Bei den L1-negativen Fällen wurde bei nur 2 Frauen (1,7%) im Folgeabstrich eine unauffällige Zytologie beobachtet, histologisch gesichert sind 9 CIN1-Läsionen (7,5%), 11 CIN2-Läsionen (9,2 %) und 77 Läsionen (64,7 %) die höher als CIN2 klassifiziert wurden. Diese 77 Fälle setzen sich zusammen aus zwei inasiven Zervixkarzinomen, 21 Fälle von Carcinoma in situ, 44 CIN3-Läsionen und 10 CIN2/3-Läsionen.

In Gegensatz zu den L1-negativen Fällen wurde bei den L1-positiven Fällen bei 43 Frauen (46,7%) eine unauffällige Zytologie im Folgeabstrich gefunden. 22 Frauen hatten bereits 3mal hintereinander eine unauffällige Zytologie. Bereits 2mal hintereinander einen unauffälligen Pap-Abstrich hatten 6 Frauen und bei 15 Frauen liegt bisher ein unauffälliges Kontrollabstrichergebnis vor. Eine Persistenz oder Progression des Abstrichergebnisses führte bei 16 Patientinnen zur histologischen Abklärung. Diese ergab in einem Fall eine

Klassifikation	Pap IIID L1 negativ (n=119)	Pap IIID L1 positiv (n=92)
Zytologisch Pap IIID	20	32
Zytologisch unverdächtig	2 ¹	43 ³
Histologisch CIN1	9	1
Histologisch CIN2	11	4
Histologisch > CIN2	77 ²	12 ⁴

- 1) Kontrollabstrich 3x unauffällig in 1 Fall, 2x unauffällig in 1 Fall
- 2) 2x Karzinom, 21x CIS, 44x CIN3, 10x CIN2-3
- 3) Kontrollabstrich 3x unauffällig in 22 Fällen, 2x unauffällig in 6, 1x unauffällig in 15 Fällen
- 4) 2x CIS, 6x CIN3, 4x CIN2-3

Tabelle 1: Im Rahmen der prospektiven Studie erhobene, aktuelle Ergebnisse zur Nachbeobachtung von 211 Frauen mit Hochrisiko-HPV positiven Dysplasien der Gruppe IIID mit positivem und negativem immunzytochemischen HPV L1-Nachweis an Abstrichpräparaten (Stand August 2006, Laufzeitende der Nachbeobachtung zum 31. Dezember 2007).

CIN1 (1,1%), 4 Fällen (4,4%) eine CIN2, 4mal eine CIN2/3 (4,4%), 6mal eine CIN3 Läsion (6,6%) und 2mal ein Carcinoma in situ (2,2%), so dass in 12 Fällen (13%) eine Progression beobachtet wurde: offenbar ist das Immunsystem trotz einer nachweisbaren antigenen L1-Kapsidsynthese des HPV in seltenen Fällen nicht in der Lage, infizierte Wirtszellen zu eliminieren.

Prozedere bei Gruppe IIID Läsionen mit und ohne L1-Kapsidprotein-Nachweis

Die in Tabelle 1 zusammengefaßten, bisher erhobenen Studiendaten und die Arbeiten verschiedener anderer Arbeitsgruppen bestätigen die Ergebnisse unserer retrospektiven Untersuchungen in der Vergangenheit. Es zeichnet sich ab, daß das zytomorphologisch kontrollierte, an konventionellen ebenso wie im Dünnschichtverfahren gewonnenen Präparaten durchführbare, einfache immunchemische Detektionsverfahren eine prognostische Aussagekraft für Dysplasien der Gruppe IIID besitzt. Es kann eine Niedrigrisikogruppe mit positivem immunzytochemischen HPV-L1 Nachweis von einer Hochrisikogruppe unterschieden werden, die genetisch HR-HPV positiv und immunzytochemisch L1-negativ ist. Bei positivem Nachweis des L1-Kapsidproteins ist ein abwartendes Verhalten mit Abstrichkontrollen gerechtfertigt. Wenn der L1-Proteinnachweis negativ ausfällt, ist eine HR-HPV Bestimmung indiziert: bei den HR-HPV positiven, L1-Kapsidprotein negativen, persistierenden Läsionen sollte zur kurzfristigen Kontrolle und frühzeitigen histologischen Klärung geraten werden.

Literatur

1. Becker N. Epidemiologic aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:691-702
2. Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A132-136
3. Zur Hausen H, de Villiers E-M, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 124-128
4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID), 2006
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527
6. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Runsink AP, de Schipper FA, Meijer CJLM. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001; 195: 300-306.
7. Franko EL, Harper DM: Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005, 23: 2388-2394
8. Griesser H, Zeck S, Kayser-Schmidt W. Immunchemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen das humane Papillomavirus (HPV) an Routineabstrichen der Zervix uteri. *Verh Dtsch Ges Zyt* 2001; 22: 97-98.
9. Prömer H, Schnöll S, Lifke V, Kohlhoff M, Hilfrich R. Nachweis produktiver HPV Infektionen am zytologischen Routine-Abstrichpräparat. *J Fertl Reprod* 2004; 4: 18-22
10. Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detection of human papillomavirus high risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. *Acta Cytol* 2003, 47: 124-128

11. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, McCance DJ: Biology of human papillomavirus. *Int J Exp Pathol* 2001, 82: 15-337
12. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971, 47: 1-13
13. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K: Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005, 15:727-746
14. Yang R, Wheeler CM, Chen X, Uematsu S, Takeda K, Akira S, Pastrana DV, Viscidi RP, Roden RB: Papillomavirus capsid mutation to escape dendritic cell-dependent innate immunity in cervical cancer. *J. Virology* 2005, 79: 6741-6750
15. Turan T, Kalantari M, Calleja-Macias IE et al.: Methylation of the human papillomavirus-18 L1 gene: A biomarker of neoplastic progression? *Virology* 2006, 349: 175-183
16. Trunk MJ, Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Molekulare Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Pathologe* 2005; 26: 283-290
17. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006, 24 (Suppl.1): S16-S22
18. Scott M, Nakagawa M, Moscicki A-B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, 8: 209-220
19. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. *J Infrct Dis* 2002, 186: 462-469
20. Griesser H, Sander H, Hilfrich R, Moser B, Schenck U. Correlation of immunocytochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2004; 26: 241-245
21. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 252-258

Verfasser:

Prof. Dr. H. Griesser, Gemeinschaftspraxis für Pathologie und Klinische Zytologie, Würzburg

Dr. Heinz Sander, Zytologisches Einsendelabor, Einbeck

Dr. Ralf Hilfrich, wissenschaftlicher Leiter der Fa. cytoimmun diagnostics GmbH, Pirmasens.*

*HG und HS stehen in keiner Verpflichtung zu der Firma und erhalten weder persönlich noch institutionell finanzielle Unterstützung.