

Julia Schleibaum
Dr.med

Häufigkeit des Zugewinns der Chromosomenregion 3q/26 in intraepithelialen Neoplasien und invasiven Plattenepithelkarzinomen der Vulva in Abhängigkeit vom Status des Humanen Papillomvirus

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gerhard Gebauer

Die steigende Inzidenz von prämaligen und malignen Läsionen der Vulva wird in den letzten Jahren immer häufiger diagnostiziert, insbesondere auch bei jüngeren Frauen. Aus diesem Grund wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Risikomarker untersucht, die in Proportion zur Schwere und Progressionswahrscheinlichkeit einer Vulvaläsion stehen.

Die vulvären intraepithelialen Neoplasien als teilweise Vorstufe der invasiven Vulvakarzinome haben seit 2005 eine neue Einteilung erfahren, nämlich die gänzliche Eliminierung der VIN I und die Zusammenfassung der VIN II und III zu einer Gruppe.

Die Entwicklung des Vulvakarzinoms entsteht aus zwei unterschiedlichen Ursprüngen: Zum einen die klassische HPV-assoziierte Läsion, die vor allem jüngere Frauen betrifft, zum anderen die differenzierte VIN, die in der Regel bei älteren Frauen diagnostiziert und häufiger invasiv wird.

Es wird davon ausgegangen, dass Frauen ein 80%-iges Risiko haben, in Ihrem Leben mit high-risk-HPV-Viren infiziert zu werden, wohingegen das Auftreten von HPV-assoziierten Läsionen verhältnismäßig selten vorkommt. Dies bedeutet de facto, dass das Virus in den meisten Fällen von einem intakten Immunsystem bekämpft werden kann. Bei einer persistierenden high-risk-HPV-Infektion über 6-12 Monate kommt es zu einer vermehrten Expression von Genprodukten, vor allem die der Onkoproteine E6 und E7 in den replikationskompetenten Zellschichten. Dies wird als Auslöser der Karzinogenese der HPV-assoziierten Läsionen betrachtet.

Wir haben in dieser Arbeit gezeigt, dass sich in allen high-risk-HPV-Läsionen eine mäßige, jedoch überwiegend starke Überexpression von p16, welche sich durch die Komplexbildung der viral hervorgerufenen Störung des Proteinkomplexes pRB-E2F und der durch das Virus hervorgerufenen Expression der onkogenen Proteine E6 und E7 erklärt. Biomarker wie p16 finden bereits in der täglichen Routinediagnostik zunehmend Verwendung.

In der Gruppe der differenzierten VINs hingegen findet sich ferner eine Alteration von p53, einem der wichtigsten Tumorsuppressorgene. Bei persistierender HPV-Infektion kommt es

durch Expression eines Onkogens zur Ausschaltung des p53-Proteins was auch dieses Fallkollektiv zeigt, da bis auf 5% aller klassischen VIN alle anderen Proben negativ in der p53-Färbung waren. Mutierte Formen des p53-Proteins mit Funktionsverlust, sowie eine Überexpression von p53 sind in vielen humanen Tumoren akkumuliert und auch in den meisten Fällen der HPV-negativen klassischen VIN und der untersuchten Vulvakarzinome zu finden.

Die Ursache für die Zunahme der Vulvakarzinome bei jungen Frauen kann derzeit nicht sicher erklärt werden. Gesichert ist, dass eine HPV-Impfung die Entwicklung anogenitaler Läsionen, sowohl präinvasive, als auch invasive vermindern oder sogar verhindern kann.

Zugewinne auf der Chromosomenregion 3q26, dem sogenannten hTERT-Gen, die sich sowohl in HPV-assoziierten, als auch in HPV-unabhängigen präinvasiven Läsionen und zu einem hohen Prozentsatz (78,6%) in Plattenepithelkarzinomen nachweisen lassen, machen die Auswertung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zu einer weiteren interessanten Option in der Differentialdiagnose früher plattenepithelialer Läsionen der Vulva.

Besonders bei differenzierten VIN, die oft schwer von epithelialen Hyperplasien zu unterscheiden sind, könnte das Aufdecken von Dysbalancen in der 3q26-Region durch die FISH ein wertvolles diagnostisches Mittel sein. Über die Möglichkeiten der Diagnostik kann man sagen, dass der Zugewinn oder die Amplifikation des Chromosom 3q26 häufig in differenzierten VIN, jedoch auch in klassischen VIN und in Plattenepithelkarzinomen der Vulva nachgewiesen werden. Auf diese Weise könnte sowohl in HPV-positiven, als auch in HPV-negativen Läsionen der Nachweis von Zugewinnen und Amplifikationen in der 3q-Region eine wertvoller Zusatzuntersuchung zur p16- und p53-Immunhistochemie für die Differentialdiagnose vulvärer Neoplasien sein, um zuverlässig Aufschluss über das maligne Entartungsrisiko von prämaligen Läsionen der Vulva zu geben.