

Julia Christina Glögger
Dr. med. dent.

Untersuchung zur HPV-Clearance bei Patientinnen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien nach R1- und R0-Konisation - eine retrospektive Studie

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Eichbaum

Das Zervixkarzinom stellt weltweit die zweithäufigste tumorassoziierte Todesursache bei Frauen dar. 99,7% aller Zervixkarzinome und ein Großteil schwerer Dysplasien sind auf eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus vom Hochrisiko-Typ (HR-HPV) zurückzuführen. Über die Hälfte aller sexuell aktiven Frauen sind in ihrem Leben zumindest transient von dieser Infektion betroffen. Bei 80-90% findet durch eine T-Helferzell-vermittelte Immunantwort eine Clearance ohne Folgeerscheinungen statt. 10-20% der Frauen entwickeln jedoch eine persistierende HR-HPV-Infektion, die durch Transformation der Zellen zur Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und schließlich zum Zervixkarzinom führen kann. In der Regel stellt derzeit die Schlingenkonisation die Therapie der Wahl einer CIN-Läsion dar.

Neuere Studien belegen eine HPV-Clearance nach R0-Konisation. Daten zur HPV-Clearance nach R1-Konisation fehlen jedoch weitgehend. Deshalb war es Ziel der vorliegenden Untersuchung, den postoperativen Verlauf von 50 R1- und 169 R0-Patientinnen hinsichtlich persistierender HPV-Infektion und Clearance-Rate zu vergleichen. Im Rahmen dessen wurden auch Risikofaktoren für die HPV-Persistenz ermittelt und ihre weitere Auswirkung auf die Rezidivrate untersucht. Abschließend wurde die diagnostische Effektivität des HPV- bzw. PAP-Tests beurteilt, um Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko im *follow-up* besser zu erkennen.

219 Patientinnen, die sich zwischen 2005 und 2010 bei bestehender CIN einer Konisation an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg unterzogen haben, wurden nach histologischer Beurteilung des Resektatrandes der R1- oder R0-Gruppe zugeteilt. Einschlusskriterium war das Vorliegen von mindestens einem prä- und postoperativen HPV-Testergebnis. Die Daten wurden aus dem elektronischen Datenverwaltungsprogramm ISH sowie aus den ambulanten Akten des Archivs der Frauenklinik entnommen und pseudonymisiert mittels SAS und Excel ausgewertet.

Dabei konnten ein BMI > 25, ein Konusvolumen < 1,3 cm³ sowie eine CIN3 als signifikante Risikofaktoren einer R1-Resektion identifiziert werden ($p_1 = 0,00715$; $p_2 = 0,02044$; $p_3 =$

0,0115). Das Alter der Patientinnen sowie Nikotinkonsum, Hormonpräparateinnahme oder Kondylome in der Anamnese korrelierten dagegen nicht mit der R-Situation. Die HPV-Clearance erfolgte durchschnittlich während der ersten 5,9 bzw. 6,5 Monate nach R0- bzw. R1-Konisation mit annähernd negativ exponentiellem Verlauf. Allerdings waren R1-resezierte Patientinnen während des *follow-ups* signifikant häufiger von einer persistierenden HR-HPV-Infektion betroffen als R0-resezierte Patientinnen (18% vs. 8,3%; $p = 0,0490$). Auch die Rezidivrate war gegenüber R0-resezierten Patientinnen erhöht (25,7% vs. 2,8%; $p < 0,0001$). Weitere signifikante Risikofaktoren für ein Rezidiv im Gesamtkollektiv waren eine persistierende HR-HPV-Infektion sowie eine auffällige Zytologie. Dabei trat bei HR-HPV-Positivität eine Rezidivrate von 47,1% versus 3,2% bei Negativität auf, bzw. bei auffälliger Zytologie von 77,8% versus 3,8% bei unauffälliger Zytologie (P-Werte jeweils $< 0,0001$). Bei R1-resezierten Patientinnen mit persistierender HR-HPV-Infektion stieg die Rezidivrate sogar auf 77,8% im Vergleich zu nur 12,5% bei R0-resezierten Patientinnen mit persistierender HPV-Infektion an ($p = 0,00711$).

Die Analyse diagnostischer Verfahren zur Rezidiverkennung im *follow-up* ergab für die Sensitivität bzw. den negativen prädiktiven Wert (NPV) des HPV-Tests nach R1-Resektion 77,8 bzw. 92,3%, was durch zusätzliche Anwendung eines PAP-Tests auf 88,9 bzw. 96% gesteigert werden konnte (95%-KI: 0.453-0.937 bzw. 0.759-0.979 bzw. 0.565-0.98 bzw. 0.805-0.993). Die alleinige Anwendung des PAP-Tests war dagegen dem HPV-Test hinsichtlich Sensitivität und NPV unterlegen.

Auf Basis der vorgelegten Daten lässt sich schlussfolgern, dass R1-resezierte Patientinnen aufgrund der gehäuft auftretenden HPV-Persistenz und dem damit assoziierten, erhöhten Rezidivrisiko einem engmaschigen *follow-up* unterzogen werden sollten. Die Durchführung eines HPV-Tests ist dabei frühestens ab dem siebten Monat *post conisationem* zu erwägen. Zu einem früheren Zeitpunkt erscheint die Anwendung aufgrund der durchschnittlichen Dauer der HPV-Clearance von 6,1 Monaten und der damit verbundenen, geringen Spezifität, wenig sinnvoll.

Im Einzelvergleich ist der HPV-Test dem PAP-Test in Sensitivität und NPV überlegen. Noch bessere Werte weist jedoch die Kombination beider Tests auf, sodass dies die effektivste Behandlungsmaßnahme zur Erkennung rezidiv-gefährdeter Patientinnen darstellt. Die vorliegende Studie bestätigt, dass bei zuverlässiger Teilnahme der R1-resezierten Patientinnen am Nachsorgeprogramm bei negativem HPV- und unauffälligem PAP-Test die Indikation zur Rekonisation zurückhaltend gestellt werden kann. Zur Validierung dieser Ergebnisse müssen jedoch prospektive Studien mit standardisiertem *follow-up* durchgeführt werden.