

Cristina Lamos
Dr. med.

Klinische und biologische Charakteristika der vaginalen intraepithelialen Neoplasie unter besonderer Berücksichtigung einer Infektion mit humanem Papillomavirus 16 und 18

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Rom

Persistierende Infektionen mit humanen Papillomaviren verursachen nicht nur prä-maligne und maligne Läsionen wie die zervikale- und vulväre intraepitheliale Neoplasie, das Zervix- und Vulvakarzinom, welche bisher oft beschrieben wurden, sondern auch seltener vorkommende Neoplasien wie die vaginale intraepitheliale Neoplasie mit einer Inzidenz von 0,2/100.000 in Deutschland und einem Anteil von 1% an den intraepithelialen Neoplasien des unteren Genitaltraktes.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Stellenwert einer Infektion mit den am häufigsten vorkommenden humanen Papillomavirus Genotypen für die Entwicklung einer vaginalen intraepithelialen Neoplasie. Ein besonderes Interesse galt dabei den Genotypen 16 und 18, die am häufigsten eine zervikale intraepitheliale Neoplasie beziehungsweise ein Zervixkarzinom verursachen.

Um die Bedeutung einer Infektion mit humanen Papillomaviren für die vaginale intraepitheliale Neoplasie einordnen zu können, wurden retrospektiv aus dem Archiv der Universitätsfrauenklinik Heidelberg Daten zu allen Patientinnen erhoben, bei denen zwischen den Jahren 2003 und 2012 eine vaginale intraepitheliale Neoplasie diagnostiziert wurde. Dabei wurden unterschiedliche klinische Aspekte berücksichtigt wie: Grad der Neoplasie, Alter der Patientin bei der Erstdiagnose, gleichzeitige oder vorherige Erkrankung an vulvärer intraepithelialer Neoplasie, zervikaler intraepithelialer Neoplasie, Condylomata acuminata, Malignomen des unteren Genitaltraktes wie Vulva-, Vaginal- oder Zervixkarzinom und ebenso die Erkrankung an einem Mammakarzinom. Erhoben wurde außerdem ob eine Hysterektomie in der Vergangenheit erfolgte, einschließlich der Indikation dieser Intervention, der Immunstatus der Patientin sowie ein möglicher korrespondierender Nikotin- und/oder Alkoholabusus. Für die vaginale intraepitheliale Neoplasie sind darüber hinaus noch die genaue Lokalisation, Multifokalität, das Rezidivverhalten, die Primärtherapie und die Therapie nach Rezidiv erhoben worden. Zudem wurde die genaue zeitliche Relation zwischen der Diagnose vaginale intraepitheliale Neoplasie und anderen Neoplasien des Genitaltraktes und deren Therapie erfasst. Ferner wurden die zusammengetragenen Daten mit Ergebnissen aus der internationalen Literatur zum Thema verglichen und statistische Tests durchgeführt um signifikante Aussagen zu Korrelationen treffen zu können.

Die in Paraffin eingebetteten Biopsate jeder Patientin wurden aus dem Tumorarchiv der Frauenklinik selektiert und einer humanen Papillomavirus Subtypisierungsanalyse mittels GP-E6/E7 Nested Multiplex Polymerase Chain Reaction unterzogen. Dieses Verfahren stellt eine sensitive und typenspezifische Detektionsmöglichkeit von den im Genitaltrakt am häufigsten vorkommenden humanen Papillomavirus Subtypen dar.

Die bedeutendsten Resultate der vorliegenden Arbeit sind folgende: Vaginale intraepitheliale Neoplasien sind zu einem großen Anteil mit dem humanen Papillomavirus Typ 16 assoziiert (n = 28, 72%), Frauen mit vaginaler intraepithelialer Neoplasie leiden häufig an anderen Läsionen des unteren Genitaltraktes und des äußeren Genitale, die mit dem Papillomavirus assoziiert sind (n = 32, 48% erhielten gleichzeitig oder in der Vorgeschichte die Diagnose

zervikale intraepitheliale Neoplasie; n = 17, 27% hatten entweder gleichzeitig oder in der Vorgeschichte eine vulväre intraepitheliale Neoplasie; n = 9, 13% hatten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowohl eine vulväre als auch eine zervikale intraepitheliale Neoplasie) und Risikofaktoren für ein Rezidiv stellen eine vulväre intraepitheliale Neoplasie ($p = 0,005$) und Condylomata acuminata ($p = 0,05$) sowie Assoziation mit dem humanen Papillomavirus ($p = 0,01$) dar.

Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit stellt die Tatsache dar, dass bei 63% (n = 42) aller in dieser Studie aufgenommenen Frauen, eine Hysterektomie durchgeführt wurde. Daraus ergibt sich die Empfehlung, weiterhin bei diesem Patientenkollektiv zytologische Routineuntersuchungen beim Gynäkologen durchzuführen - auch wenn die vaginale intraepitheliale Neoplasie eine selten vorkommende Erkrankung ist. Dabei ist zu beachten, dass bei Frauen, die eine Hysterektomie aufgrund von Papillomavirus assoziierten Erkrankungen erhielten, eine vaginale intraepitheliale Neoplasie wesentlich früher auftritt (im Schnitt 58 Monate versus 185 Monate).

Um die Prävalenz der vaginalen intraepithelialen Neoplasie in Zukunft zu minimieren, ist eine Impfung der weiblichen Bevölkerung, vor allem gegen Papillomavirus Typ 16 durchzuführen. Ein erweitertes Impfspektrum würde dazu beitragen Läsionen zu vermeiden, die durch seltener vorkommende humane Papillomavirus Genotypen verursacht werden.