Tereza Nachtigall-Schmitt

Dr. med.

Prognostische Bedeutung von humanen Papillomviren sowie p16^{INK4a} für die strahlentherapeutische Behandlung des Vulvakarzinoms

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Nathalie Arians

Das Vulvakarzinom stellt eine seltene gynäkologische Tumorerkrankung dar. Auf Grund der niedrigen Inzidenz und der damit limitierten Verfügbarkeit wissenschaftlicher Daten, ist die prognostische Aussagekraft verschiedener klinischer Marker weiterhin umstritten. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss der HPV-getriebenen Karzinogenese sowie des Surrogatmarkers p16^{INK4a} auf den klinischen Verlauf von Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva (VSCC) und kurativer Strahlentherapie zu untersuchen. Für diese retrospektive Studie wurden zunächst 119 VSCC-Patientinnen eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Januar 1991 und April 2014 am Universitätsklinikum Heidelberg behandelt wurden. Auf Grund fehlender klinischer, pathologischer und/oder Follow-up Daten, konnten in die finale Auswertung letztendlich 75 dieser Patientinnen eingeschlossen werden. Es wurden klinische Daten gesammelt, als auch nachträglich anhand der vorhandenen Gewebeproben ein HPV-DNA-Nachweis mit Genotypisierung sowie eine p16^{INK4a}-Immunhistochemie durchgeführt. Die lokoregionäre Kontrolle, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dienten dabei als klinische Endpunkte.

30,7 % aller Frauen hatten ein lokoregionäres und 9,3 % ein distantes Rezidiv. 46,7 % starben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,4 Monaten. 21,3 % der Tumoren waren HPV-DNA-positiv, dagegen zeigten 25,3 % eine p16^{INK4a}-Überexpression und 17,3% einen Nachweis von beiden Marken (cHPPVC). Patientinnen mit p16^{INK4a}-Überexpression zeigten unabhängig vom HPV-DNA-Status ein signifikant besseres progressionsfreie Überleben ($p = 0,045$), eine signifikant bessere lokoregionäre Kontrolle ($p = 0,033$) und einen starken Trend zu einem besseren Gesamtüberleben ($p = 0,077$). Bei Patientinnen mit cHPPVC konnte kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden. Es zeichnete sich jedoch ein Trend für ein besseres Gesamt- als auch progressionsfreies Überleben ab. Für die lokoregionäre Kontrolle zeigte sich hingegen kein Vorteil.

Die Daten dieser Arbeit decken sich mit der aktuellen Literatur. Für die HPV-getriebene Karzinogenese konnte bis dato keine statistisch signifikante Relevanz bezüglich der Prognose gezeigt werden, dies kann aber auch an der sehr geringen Inzidenz an Patientinnen mit HPV-getriebenem Vulvakarzinom liegen. Im Gegensatz dazu scheint p16^{INK4a} als alleiniger prognostischer Marker für das Überleben beim Vulvakarzinom vielversprechender, da dieser eine bessere Prognose-Abschätzung nach erfolgter Radiotherapie erlaubt, und zwar unabhängig vom Nachweis von HPV-DNA. Daher sollte bei der Verwendung von p16^{INK4a} als Surrogatmarker für eine HPV-getriebenen Karzinogenese beim Vulvakarzinom Vorsicht walten gelassen werden. Zum einen stammen fast alle publizierten Daten aus recht kleinen Kohorten, mit meist weniger als 100 Studienpatientinnen. Zum anderen ist bereits bekannt, dass es einen relevanten Mismatch zwischen der p16^{INK4a} Überexpression und dem Nachweis von HPV-DNA in großen Kollektiven zu geben scheint, was auf andere Mechanismen, die zu einer p16^{INK4a} -Überexpression führen können, hindeutet.

Zusammenfassend kann man an Hand der Daten dieser Arbeit schlussfolgern, dass Patientinnen mit cHPPVC einen Trend zu einer besseren Prognose zu haben scheinen. Wohingegen der alleinige Nachweis einer p16^{INK4a} -Überexpression ein eindeutiger prognostischer Faktor für das onkologische Outcome beim Vulvakarzinom mit einer besseren Prognose nach Strahlentherapie, unabhängig vom Nachweis von HPV-DNA zu sein scheint.