

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe-Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Frieze

HPV in der Nachsorge nach CIN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Edna Martina Hanély
aus Berlin-Wilmersdorf

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Chr. Dannecker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Haas

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Juli 2007

Meinen Eltern gewidmet,
die mich immer liebevoll unterstützt
und mir wie selbstverständlich den Weg
durch mein Leben geebnet haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	7
1.1	Epidemiologie des Zervixkarzinoms	7
1.2	Nomenklatur	9
1.3	Risikofaktoren für die Entstehung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie	11
1.3.1	Humane Papillom Viren (HPV)	11
1.3.2	Alter der Patientinnen	12
1.3.3	Sexuelle und reproduktive Faktoren	13
1.3.4	Sozioökonomischer Status und Ernährung	13
1.3.5	Zigarettenrauchen	13
1.3.6	Andere genitale Infektionen	14
1.3.7	Orale Kontrazeptiva	14
1.3.8	Immunsuppression	14
1.4	Früherkennung und Diagnostik	16
1.4.1	Zytologie	16
1.4.2	Kolposkopie	18
1.4.3	HPV-Diagnostik	19
1.5	Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie	21
1.5.1	Exzisionsmethoden	21
1.5.2	Destruierende Methoden	22
2	FRAGESTELLUNG	24
3	PATIENTINNENGUT	26
3.1	Rekrutierung der Patientinnen	26
3.2	Charakterisierung der Patientinnen	27
4	METHODIK	28
4.1	Aufarbeitung des Aktenmaterials	28
4.2	Nachuntersuchung in der Dysplasiesprechstunde	28

4.3	Exfoliativzytologische und histologische Untersuchung	29
4.4	HPV-Test.....	29
4.5	Statistik.....	29
5	ERGEBNISSE	30
5.1	HPV-Eradikation durch Messer- bzw. Schlingenkonisation.....	30
5.1.1	Präoperativer HPV-Status	30
5.1.2	Korrelation von präoperativer Histologie und tatsächlichem OP-Befund.....	31
5.1.3	HPV-Eradikation durch therapeutische Konisation.....	33
5.1.4	Unterschiede hinsichtlich HPV-Eradikation und In-sano-Resektion bei Messer- bzw. Schlingenkonisation	34
5.1.5	Zeitlicher Verlauf der HPV-Eradikation.....	36
5.2	Unterschiede hinsichtlich der HPV-Persistenzraten bei In-sano-Resektion versus Non-in-sano-Resektion.....	37
5.3	HPV-Nachweis in der Nachsorge: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert	38
5.4	HPV-Nachweis bei In-sano-Resektion und Non-in-sano-Resektion	39
5.5	Exfoliativzytologie in der Nachsorge: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert	40
6	DISKUSSION.....	41
6.1	Wie viele Frauen sind vor OP HPV-positiv?	41
6.2	Inwiefern korreliert die präoperative Histologie mit dem tatsächlichen OP- Befund?	41
6.3	Wie viele Patientinnen werden nach Konisation HPV-negativ?.....	42
6.4	Gibt es hinsichtlich HPV-Eradikation und In-sano-Resektion Unterschiede zwischen Messer- bzw. Schlingenkonisation?	43
6.5	In welchem Zeitraum nach Konisation werden die Patientinnen HPV-negativ?	44
6.6	Welche Unterschiede hinsichtlich der HPV-Persistenzraten bestehen bei In-sano- Resektion versus Non-in-sano-Resektion?.....	45

6.7	Wie hoch ist die Sensitivität eines HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckungsrate einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN, wie hoch ist der negative Vorhersagewert (NVW)?	45
6.8	Ist der HPV-Nachweis ein geeignetes Instrument zur differentialtherapeutischen Vorgehensweise bei Konisation non-in-sano?	46
6.9	Welchen Nutzen bietet der HPV-Test im Vergleich zur konventionellen Zytologie hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert, welchen Nutzen bietet die Kombination aus beiden Verfahren?	47
7	ZUSAMMENFASSUNG	49
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	53
9	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	57
9.1	Abbildungen	57
9.2	Tabellen.....	57
10	LEBENS LAUF	58
11	DANKSAGUNG.....	60

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Innerhalb der Krebserkrankungen der Genitalorgane der Frau entfallen 30-35 % auf die Zervixkarzinome (17). Da Inzidenz und Mortalität sowie die zugehörigen Altersverteilungen und krankheitsspezifischen Überlebensraten die elementaren Kenngrößen einer Erkrankung darstellen, sollen diese Parameter nun kurz in Bezug auf das Zervixkarzinom untersucht werden.

Die altersstandardisierte Inzidenz des Zervixkarzinoms liegt weltweit zwischen 2 und 90 pro 100 000 Frauen, wobei Saudi-Arabien die niedrigste, Haiti die höchste Rate aufweist. Jährlich muss weltweit von etwa 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen werden. Die Zahl der Patientinnen, die jährlich weltweit an einem Zervixkarzinom versterben, liegt bei 350 000 (32). In Deutschland werden Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms zuverlässig nur vom Saarländischen Krebsregister vorgelegt (17). Danach erkrankten 2001 15,1 von 100 000 Frauen an einem Zervixkarzinom, was bei ca. 42 Mio. Frauen bundesweit einer Zahl von 6350 Neuerkrankungen jährlich entspricht. Die Mortalität der Patientinnen mit Zervixkarzinom lag im gleichen Jahr bei 5,3 von 100 000, was einer absoluten Zahl von 2226 Sterbefällen entspricht (17).

Zur Altersverteilung des Zervixkarzinoms lässt sich sagen, dass die niedrigen Stadien T1 und T2 bei jüngeren Patientinnen häufiger beobachtet werden, während 38 bzw. 53 % der Patientinnen mit Tumoren im Stadium T3 und T4 älter als 67 Jahre sind (17).

Die Inzidenz genitaler Präkanzerosen der Frau ist im Vergleich zum invasiven Zervixkarzinom 100-fach höher anzusiedeln. Das entspricht einer Inzidenz von ca. 1 % genitaler Präkanzerosen in der weiblichen Bevölkerung (32). Während die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in den letzten Jahren kontinuierlich abgenommen hat – 1970 waren es knapp 40 000, 2001 nur noch ca. 13 300 Neuerkrankungen pro Jahr (17) – verhält es sich mit dem Auftreten genitaler Präkanzerosen umgekehrt. Studien aus Österreich weisen darauf hin, dass die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen bei Frauen in den Altersgruppen zwischen 21 und 30 Jahren von 1985-1989 im Vergleich zu den Jahren zuvor signifikant auf das Vierfache angestiegen ist (32). Die Prävalenz zervikaler Präkanzerosen bei Frauen im reproduktiven Alter zwischen 25 und 40 Jahren liegt bei ca. 3-5 %. Bei ungefähr 15-20 % der unbehandelten, leichten Präkanzerosen der Cervix uteri (CIN1) muss mit der Entwick-

lung einer schweren Dysplasie (CIN3), bei 5-10 % mit der Entwicklung eines invasiven Karzinoms gerechnet werden. Während bei leichten Dysplasieformen eine Spontanremission in bis zu 55 %, eine Progression in nur 15 % der Fälle beobachtet wird, verhält es sich bei CIN 3-Veränderungen umgekehrt. Hier kommt es in nur noch 10 % der Fälle zu Spontanremissionen, während 50 bis 70 % der schweren Dysplasieformen in ein invasives Karzinom übergehen (17).

	Spontanremission	Persistenz	Progression
CIN 1	55 %	30 %	15 %
CIN 2	40 %	30-40 %	20-30 %
CIN 3	10 %	20-40 %	50-70 %

Tabelle 1 Verlauf der Zervixdysplasie ohne Therapie (17)

1.2 Nomenklatur

Die Klassifikation einer Erkrankung wird meist entweder auf dem Boden der Pathogenese oder aber aufgrund der klinischen Merkmale vorgenommen. Auch für das Zervixkarzinom und dessen Vorstufen existieren verschiedene Einteilungsschemata. In der folgenden Arbeit erfolgt die histologische Einteilung gemäß der WHO-Nomenklatur der Zervikalen intraepithelialen Neoplasie, abgekürzt CIN:

	WHO-Nomenklatur	II. Münchner Schema
CIN 1	Leichte Dysplasie	Gruppe III D
CIN 2	Mäßige Dysplasie	Gruppe III D
CIN 3	Schwere Dysplasie Carcinoma in situ	Gruppe IV a

Tabelle 2 Nomenklatur der Zervixdysplasie

Die Exfoliativzytologie der Cervix uteri wird im Folgenden nach der Münchner Nomenklatur II (1997) klassifiziert (17)

Gruppe	Zytologischer Befund	Empfehlung
I	Normales Zellbild	
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen	Eventuell zytologische Kontrolle
III	Unklarer Befund: - schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht möglich - auffällige Drüsenzellen, Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht möglich	Je nach klinischem Befund kurzfristige zytologische Kontrolle oder histologische Abklärung
III D	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle in drei Monaten
IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle und histologische Klärung
IV b	Wie IV a, invasives Karzinom nicht ausgeschlossen	
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors	

Tabelle 3 Münchner Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik (1997)

1.3 Risikofaktoren für die Entstehung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie

1.3.1 Humane Papillom Viren (HPV)

Infektionen mit humanen, sogenannten high-risk Papillomviren (high-risk-HPV), gelten als Hauptursache für die Entstehung zervikaler intraepithelialer Neoplasien. In zahlreichen Studien konnte die enge Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV-DNA und dem Auftreten eines invasiven Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen nachgewiesen werden (7, 17, 28, 32, 33).

Humane Papillomviren sind sehr kleine, kompakte DNA-Viren. Bislang sind über 100 Genotypen bekannt und laufend werden neue Typen entdeckt. Dabei ist im Besonderen die onkogene Potenz der Viren immer wieder Gegenstand besonderen Forschungsinteresses.

Es gilt als gesichert, dass Infektionen mit humanen high-risk Papillomviren einen wichtigen Faktor bei der Entstehung von Zervixkarzinomen darstellen. Die enge Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV-DNA und dem Vorkommen von invasiven Zervixkarzinomen und deren Vorstufen konnte in zahlreichen Fallkontrollstudien aufgezeigt werden (32). Die low-risk-HPV-Typen 6, 11, 42, 43 oder 44 kommen überwiegend in benignen Genitalwarzen oder allenfalls leichtgradigen Präkanzerosen vor, wohingegen die high-risk-HPV-Typen, v. a. HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 oder 66 in schwergradigen Epitheldysplasien und invasiven Karzinomen nachgewiesen werden.

Über neun von zehn schwergradigen Präkanzerosen sind positiv für high-risk-HPV. Prospektive Studien konnten aufzeigen, dass Infektionen mit high-risk-HPV hauptursächlich an der Entstehung von zervikalen Präkanzerosen beteiligt sind und dass nur mit high-risk-HPV infizierte leichtgradige Präkanzerosen eine Progredienz hin zu schwergradigen Präkanzerosen zeigen (4, 23, 32).

Der natürliche Verlauf einer HPV-Infektion

Der natürliche Verlauf von HPV-Infektionen konnte bislang noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Der Übertragungsweg für genitale HPV-Typen erfolgt hauptsächlich über sexuellen Kontakt, jedoch werden in der Literatur auch Fälle von perinataler, digitaler und oraler Übertragung sowie eine Ansteckung durch Autoinokulation beschrieben (32).

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen zunächst klinisch stumm, was ein frühzeitiges Erkennen einer persistierenden Infektion erschwert. Eine Studie aus den Vereinigten Staaten, die eine Kohorte von 600 Studentinnen über drei Jahre hinweg untersuchte, zeigte eine kumulative Inzidenz von 43 % für eine HPV-Infektion im Zeitraum von drei Jahren. Es zeigte sich ein signifikant höheres Risiko einer HPV-Infektion bei Studentinnen mit jüngem Alter, hoher Promiskuität, hoher Frequenz von Vaginal- und vor allem Analverkehr sowie afrikanischen Ursprungs und spanischer Herkunft. Die mediane Dauer einer neu erworbenen HPV-Infektion betrug acht Monate, 80 % der Infektionen regredierten spontan. Die Persistenz einer HPV-Infektion für mehr als sechs Monate konnte vor allem bei Studentinnen höheren Alters und mit einer Infektion von high-risk-HPV-Typen sowie bei multipler Infektion mit verschiedenen HPV-Typen beobachtet werden (19).

Insgesamt gesehen persistieren also ca. 20 % der HPV-Infektionen, wobei nur etwa 5 % der infizierten Frauen tatsächlich eine höhergradige CIN oder ein invasives Karzinom entwickeln (32). Im Vergleich zur hohen Durchseuchung der Bevölkerung mit verschiedenen HPV-Typen erkrankt also nur ein geringer Anteil der infizierten Frauen an einem Zervixkarzinom.

Die Entstehung eines Zervixkarzinoms erfolgt demnach nicht nur aufgrund einer Infektion mit high-risk-HPV, sondern es muss vielmehr von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. Erst das Zusammenspiel verschiedener Faktoren, durch die eine Persistenz der HPV-Infektion im Körper sowie eine Hochregulation der viralen Onkogene bewirkt werden kann, führt zur Entstehung eines Zervixkarzinoms.

1.3.2 Alter der Patientinnen

Das invasive Zervixkarzinom wird hauptsächlich bei Frauen während der reproduktiven Jahre mit einem Altersgipfel zwischen 40 und 60 Jahren beobachtet. Bei Amerikanerinnen afrikanischen Ursprungs konnte ein Anstieg der Inzidenz- und Mortalitätsrate bis in die achte Lebensdekade nachgewiesen werden (32). Frauen unter 20 Jahren erkranken äußerst selten an einem invasiven Zervixkarzinom. Das größte Risiko für die Entstehung einer CIN ist bei Frauen zwischen 25 und 40 Jahren anzusiedeln.

1.3.3 Sexuelle und reproduktive Faktoren

Es gilt als gesichert, dass zwischen der zunehmenden Anzahl von Sexualpartnern sowie einer frühen Kohabitarche und Multiparität und dem Auftreten einer CIN und eines invasiven Zervixkarzinoms ein direkter Zusammenhang besteht (32).

Dies beinhaltet vor allem das gesteigerte Risiko einer HPV-Infektion, welche wie oben erwähnt hauptmütursächlich an der Entstehung einer zervikalen Präkanzerose oder eines invasiven Karzinoms beteiligt ist.

1.3.4 Sozioökonomischer Status und Ernährung

Das Zervixkarzinom wird gehäuft bei Frauen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status beobachtet (32). Der Ausdruck „sozioökonomischer Status“ wird hierbei als Oberbegriff für das Zusammenspiel mehrerer Faktoren verwendet.

Bei Frauen mit einem geringen Bildungsniveau konnte eine erheblich höhere Promiskuität sowie eine frühere Kohabitarche nachgewiesen werden. Diese Faktoren steigern das Risiko einer genitalen HPV-Infektion und eines gehäuften Auftretens von unerwünschten Schwangerschaften und Geburten.

Stress, mangelnde Hygiene sowie schlechte Ernährung können ebenfalls als Kofaktoren bei der Karzinogenese angesehen werden. Frauen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien haben häufig einen Mangel an Antioxidantien und Folsäure. Studien konnten den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Folsäurespiegel und dem Auftreten einer HPV-16 Infektion nachweisen. Vitamin C, Vitamin E, β -Karotin, Folsäure und Retinol scheinen dagegen einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung einer CIN zu haben. Bei Frauen mit niedrigem sozioökonomischen Status wird einer ausgewogenen Ernährung meist nur untergeordnete Bedeutung beigemessen.

Auch die Bereitschaft der Frauen mit einer schlechten Ausbildung und einem geringen Einkommen am zytologischen Screening teilzunehmen ist deutlich geringer als bei Frauen mit einem höheren Bildungsniveau (32).

1.3.5 Zigarettenrauchen

Verschiedenste Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Korrelation zwischen Zigarettenrauchen und dem Auftreten einer CIN. Manche Studien konnten

keinen unabhängigen Effekt des Zigarettenrauchens beobachten, während andere erhöhte Risiken für ein Zervixkarzinom bei Raucherinnen aufzeigten (32). Im zervikalen Mukus der Frauen mit einer CIN konnten Stoffe und Karzinogene extrahiert werden, die auf eine Raucher-Anamnese zurückzuführen sind. Auch erwies es sich laut einer englischen Studie als Vorteil, wenn Frauen mit einer CIN auf das Rauchen verzichteten (32).

1.3.6 Andere genitale Infektionen

Früher wurde ein Zusammenhang zwischen einer HSV2-Infektion und dem Auftreten von CIN-Läsionen diskutiert. Auch eine Chlamydieninfektion mit chlamydienassoziierten zytologischen Veränderungen konnte mit dem Auftreten einer CIN assoziiert werden. Bei beiden Infektionen relativiert sich allerdings das Risiko, sobald HPV mitkontrolliert wird. Dann nämlich verschwinden die früher aufgezeigten Zusammenhänge merklich. Der Zusammenhang zwischen diesen genitalen Infektionen und dem Auftreten eines Zervixkarzinoms wird derzeit also kontrovers diskutiert (32).

1.3.7 Orale Kontrazeptiva

Auch die Verbindung zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten eines Zervixkarzinoms ist bislang nicht eindeutig geklärt. Es gibt Hinweise, dass ein früher Beginn der oralen Kontrazeption sowie eine langjährige Einnahme der Pille die Persistenz einer HPV-Infektion erhöht (32). Ein direkter Zusammenhang oraler Kontrazeptiva auf die Kanzerisierung konnte jedoch nicht aufgezeigt werden, der Einfluss gilt wohl aber im Sinne einer Veränderung des Sexualverhaltens junger Frauen mit gesteigertem Risiko einer genitalen HPV-Infektion durch frühe Kohabitarche und hohe Promiskuität.

1.3.8 Immunsuppression

Patientinnen, die z. B. nach einer Transplantation dauerhaft medikamentös immunsupprimiert werden müssen, oder solche, die aufgrund einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche, wie z. B. einer HIV-Infektion über kein ausreichend starkes Immunsystem verfügen, haben ein erhöhtes Risiko eine Neoplasie zu entwickeln. So entwickeln zum Beispiel nach Nierentransplantation immunsupprimierte Frauen häufig eine CIN (32). Der Mechanismus ist hierbei noch nicht ganz geklärt. So bleibt umstritten, ob die krankheitsin-

duzierte Immunsuppression lediglich Prävalenz und Persistenz von CIN-Läsionen erhöht oder ob gar die Progredienz zervikaler Neoplasien zum Karzinom beschleunigt wird (32).

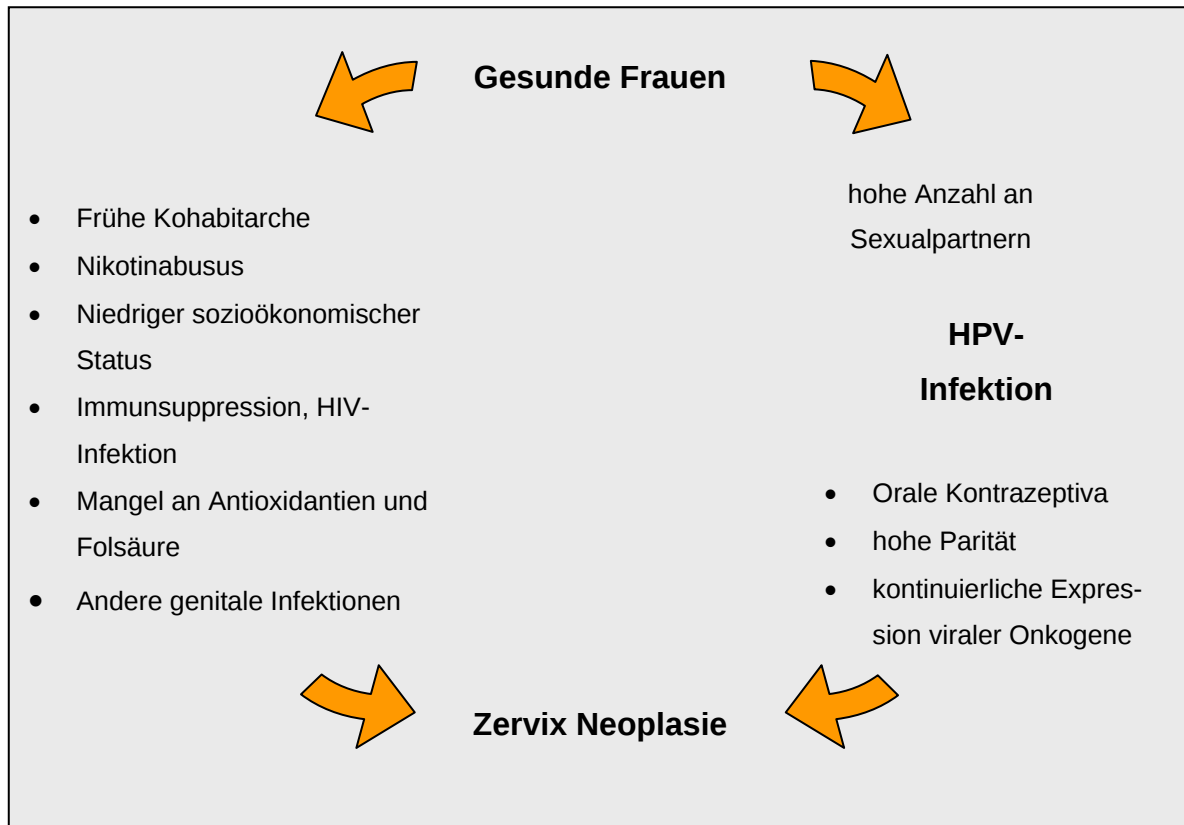


Abbildung 1 HPV sowie wichtige und kontrovers diskutierte Risikofaktoren und ihr Wirkungspunkt in der anogenitalen Karzinogenese (32)

1.4 Früherkennung und Diagnostik

1.4.1 Zytologie

Die primäre Prävention des Zervixkarzinoms ist aufgrund der Vielschichtigkeit der Entstehung zervikaler Dysplasien bislang nicht möglich. Aufgrund der steigenden Zahlen der HPV-Infektionen und dem erhöhten Auftreten leichter zervikaler Präkanzerosen (CIN1) v. a. bei jüngeren Frauen kommt dem Krebsfrüherkennungsprogramm eine große Bedeutung zu. Dieses Vorsorgeprogramm wurde am 1. Juli 1971 in der Bundesrepublik Deutschland eingeführt. Getragen wird das Programm von den Krankenkassen, die ab dem 20. Lebensjahr die Kosten für eine jährliche Untersuchung der äußeren und inneren Genitale der Frau mit abschließendem zytologischem Abstrich von Ekto- und Endozervix übernehmen (17).

Was hat das Screening geleistet? Wo sind die Vor-, wo die Nachteile?

Durch die Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms konnte in Deutschland in den letzten 30 Jahren eine Reduktion des invasiven Zervixkarzinoms um zwei Drittel erreicht werden.

Der im Rahmen des Früherkennungsprogramms durchgeführte normale Zervixabstrich zeichnet sich durch eine Reihe von Vorteilen aus: Seine Durchführung ist einfach, für die Patientinnen nicht invasiv und daher praktisch ohne Nebenwirkungen, er kann beliebig häufig wiederholt werden und er ist vor allem kostengünstig (17). Diesem Umstand kommt hinsichtlich fehlender Gelder im Gesundheitssystem und der - trotz mangelhafter Teilnahme aller adressierten Frauen - sehr großen Anzahl zu untersuchender Frauen eine entscheidende Bedeutung zu.

Der Zervixabstrich gilt deshalb noch immer als der „Goldstandard“ in der Früherkennung des Zervixkarzinoms.

Die wichtigsten Defizite des Deutschen Vorsorgeprogramms liegen in der fehlenden zentralen Datenerfassung, der hohen Abstrichfrequenz mit der Gefahr der Übertherapie und der andererseits noch nicht ausreichend umgesetzten Konzepte der Qualitätssicherung. Es wurden alle Fälle, in denen die zytologische Untersuchung falsch negativ ausfiel untersucht und es zeigte sich in 75 %, dass das Abnahmematerial nicht repräsentativ bzw. die

Abnahme fehlerhaft ausgeführt war. Die anderen 25 % der falsch negativen Ergebnisse konnten auf Fehler des zytologischen Labors zurückgeführt werden (17).

Wie viele Frauen nehmen am Screening teil?

In den letzten Jahren ist es trotz des langsam greifenden Qualitätsmanagements und einer stetig verbesserten Methodik zu einer Stagnation hinsichtlich Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms gekommen. Als wichtigster Grund für die Persistenz dieser Erkrankung wird in der Fachliteratur übereinstimmend die mangelhafte Teilnahme der Frauen an einer Vorsorgeuntersuchung genannt (17, 32). Das Konzept der patientengesteuerten Rekrutierung kann nach wie vor nur ca. 50 % der Frauen dazu motivieren an den jährlichen Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen. Eine Untersuchung aus den USA konnte aufzeigen, dass von allen Patientinnen, die im Jahr 1997 ein invasives Zervixkarzinom entwickelten 50 % als „überhaupt nicht gescreent“ und 10 % als „schlecht gescreent“ eingestuft werden mussten (17).

Auch in Deutschland gehen nur ca. 60 % der Frauen zwischen 25 und 40 Jahren regelmäßig zu den Vorsorgeuntersuchungen. Besonders deutlich wird die mangelnde Teilnahmebereitschaft bei Frauen über 60 Jahren. Hier nehmen nur 17 % der Frauen an den Untersuchungen teil, obgleich ihre Altersgruppe 42 % der invasiven Zervixkarzinome stellt (17).

Hieraus ergibt sich, dass jeder Versuch, die Technik eines Präventivprogramms oder das Verfahren zur Nachbetreuung von Frauen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien zu verbessern, nur einen begrenzten Effekt erzielen kann, solange das Gros der Frauen diese Angebote nicht wahrnimmt.

Sensitivität und Spezifität

Die Spezifität der zytologischen Untersuchung liegt in der Fachliteratur zwischen 95 % und 99 %. Hieraus resultiert ein hoher positiver prädiktiver Wert von 95,5 % (17).

Ein großer Nachteil des zytologischen Abstrichs liegt in der schlechten Sensitivität, die in der Literatur mit 20-80 % angegeben wird (17).

Hierbei fallen die Befunde bei leichteren Läsionen (CIN I und CIN II) deutlich häufiger falsch negativ aus, als es bei höhergradigen Veränderungen (CIN III und invasives Zervixkarzinom) der Fall ist.

Da die Wachstumsgeschwindigkeit des Ca in situ sowohl beim Karzinom des Platten- als auch beim Karzinom des Drüsenepithels sehr langsam ist und sich so jede Frau während der Entwicklung einer höhergradigen CIN in der Regel mehrerer Vorsorgeuntersuchungen unterzieht, lässt sich in der Summe doch eine Sensitivität von über 80 % - 90 % erreichen (17).

1.4.2 Kolposkopie

Die Kolposkopie dient der genauen Beurteilung der Portiooberfläche bei optimalen Beleuchtungsverhältnissen und einer 10-40fachen Vergrößerung.

Zunächst werden zytologische Abstriche der Portiooberfläche und der endozervikalen Bereiche gewonnen. Danach wird die Portiooberfläche mit einer 3%igen Essiglösung betupft, was zu einer Eiweißausfällung des die Portiooberfläche bedeckenden Schleimes führt. In der Folge lassen sich Gefäßveränderungen sowie atypische Bereiche demarkieren und nach folgendem Schema beurteilen:

	Nicht verdächtig Biopsie unnötig	Verdächtig Biopsie nötig
Mosaik	Regulär Zart, im Niveau Essigreaktion +	Irregulär Niveaudifferenz Essigreaktion ++ Vulnerabilität
Punktierung	Regulär Essigreaktion +	Irregulär Essigreaktion ++ Vulnerabilität
Leukoplakie	Zart, leicht erhaben	Schollig, papillär Niveaudifferenz
Eisigweißes Epithel	Zart, fast im Niveau Essigreaktion+	Niveaudifferenz Essigreaktion ++ Vulnerabilität
Atypische Gefäße	Keine (-)	Vorhanden (+)
Interkapilläre Distanz	Normal Erosion	Verbreitert, Ulkus-Exophyt

Tabelle 4 Internationale kolposkopische Nomenklatur für die abnormen Befunde (3)

Erweitert werden kann dieses Vorgehen durch die Schiller-Jodprobe, d. h. durch Applikation von 1%iger wässriger Jodkalilösung, durch welche sich atypische Plattenepithelveränderungen farblich demarkieren lassen (3,17).

Desweiteren beinhaltet die kolposkopische Abklärung die Möglichkeit gezielt Knipsbiopsien zu gewinnen sowie eine endocervikale Curettage vorzunehmen (17). Letztere wird erforderlich bei endozervikal liegender Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze und bei unterschiedlichen Ergebnissen von Kolposkopie/Knipsbiopsie einerseits und Zytologie andererseits (17).

Bei suspekten zytologischen Abstrichen (Pap III, Pap IIID und mehr), bei Verdacht auf ein invasives Karzinom, zur Verlaufskontrolle bei CIN oder zur präoperativen Vorbereitung bei bevorstehender Konisation ist immer die Notwendigkeit einer kolposkopischen Untersuchung gegeben (17).

Bei der Früherkennung von zervikalen intraepithelialen Neoplasien scheint der kombinierte Einsatz von Zytologie und Kolposkopie das Vorgehen der Wahl zu sein. Der simultane Einsatz beider Untersuchungen gewährt eine sichere prätherapeutische Diagnose in über 95 % der Fälle (3). Dadurch kann der Anteil an Konisationen mit postoperativ negativer Histologie, insbesondere bei jüngeren Frauen um 10-20 % gesenkt werden. Auch die präoperativ genaue Kenntnis von Schweregrad, Lokalisation und Größe der Läsion ermöglicht eine genaue Indikationsstellung sämtlicher Therapiemodalitäten (17).

1.4.3 HPV-Diagnostik

HPV-Nachweisverfahren

Für den Nachweis von HPV-DNA gibt es im Moment zwei gängige Testverfahren:

2-Konsensus-Primer-PCR-Systeme und die zweite Generation des Hybrid-Capture-Assays (HCII) (3, 15, 23, 32, 34).

Die PCR-Systeme zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität aus, da bei bekannter DNA-Sequenz jedes beliebige Fragment logarithmisch amplifizierbar wird. Dies birgt allerdings die Gefahr der Verunreinigung mit PCR Produkten mit dem Risiko falsch positiver Ergebnisse (34). Außerdem ist die PCR- Methode sehr kostenintensiv, da für die Durchführung aufwendige Techniken und gut ausgerüstete Laboratorien zur Verfügung stehen müssen.

Der Hybrid-Capture-Assay ist das derzeit einzige von der FDA zugelassene Verfahren. Es beruht auf einem nicht radioaktiven Enzym-Immuntest und auf dem Einsatz von RNA-Sonden zum Nachweis von HPV-DNA-Sequenzen.

Da beim Hybrid-Capture-Assay im Gegensatz zur PCR keine Amplifikation der viralen DNA-Sequenz stattfindet, ist dieses Verfahren weniger sensitiv als die PCR (34).

1.5 Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

Das Behandlungsspektrum bei Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie ist sehr breit. Je nach Alter, persönlicher Situation (Familienplanung, Kinderwunsch etc.) und begleitender Symptomatik (Blutungen, Genitalsenkung) reichen die Therapiemodalitäten von abwartender Haltung mit regelmäßigen zytologischen und histologischen Kontrollen über Konisation bis hin zur Hysterektomie (17).

Generell kann bei der Behandlung der CIN zwischen zwei verschiedenen Methoden unterschieden werden: Den Exzisions- und den Destruierenden Methoden.

Exzisionsmethoden	Destruierende Methoden
Messerkonisation	CO2-Laservaporisation
Hochfrequenzschlingenexzision	Kryotherapie
CO2-Laserkonisation	Kauterisation
Hysterektomie	Thermokoagulation n. Semm
Lokale Exzision	

Tabelle 5 Therapiemodalitäten bei CIN (17)

1.5.1 Exzisionsmethoden

Für die vorliegende Arbeit sind aus der Gruppe der Exzisionsmethoden vor allem die Messerkonisation und die Hochfrequenzschlingenkonisation von Bedeutung.

Studien konnten aufzeigen, dass die Schlingenkonisation bezüglich der onkologischen Kriterien mit der Messerkonisation vergleichbar ist. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, sowohl eine ekto- als auch eine endozervikale Resektion durchzuführen, da sonst mit einer 15 % höheren Rate an Non-in-sano-Resektionen gerechnet werden muss (18).

Da die Schlingenkonisation bei korrekter Durchführung eine wesentlich geringere Rate an postoperativen Komplikationen aufweist (siehe Tabelle, 17) und mit einer wesentlich kleineren Gewebeprobe auskommt, ist sie - insbesondere bei jüngeren Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung - der Messerkonisation vorzuziehen (18).

1.5.2 Destruierende Methoden

Auch die in Tabelle 4 aufgeführten destruierenden Methoden haben bei richtiger Indikationsstellung gute Therapieerfolge. Falls die Befunde von Zytologie, Histologie und Kolposkopie übereinstimmende Ergebnisse ergeben, ein invasives Karzinom sowie eine endozervikale Lage der Läsion ausgeschlossen werden können und mit einer guten Patientencompliance bei der Nachsorge gerechnet werden kann, besteht die Möglichkeit der Therapie mit lokal destruierenden Verfahren (17). Der Vorteil liegt in der geringeren Rate an postoperativen Komplikationen, insbesondere hinsichtlich Blutung und Zervikalstenose.

Folgende Tabelle soll eine Zusammenfassung der diagnostischen und gegebenenfalls therapeutischen Vorgehensweise bei Frauen mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie in Abhängigkeit des Schweregrades der Läsion geben.

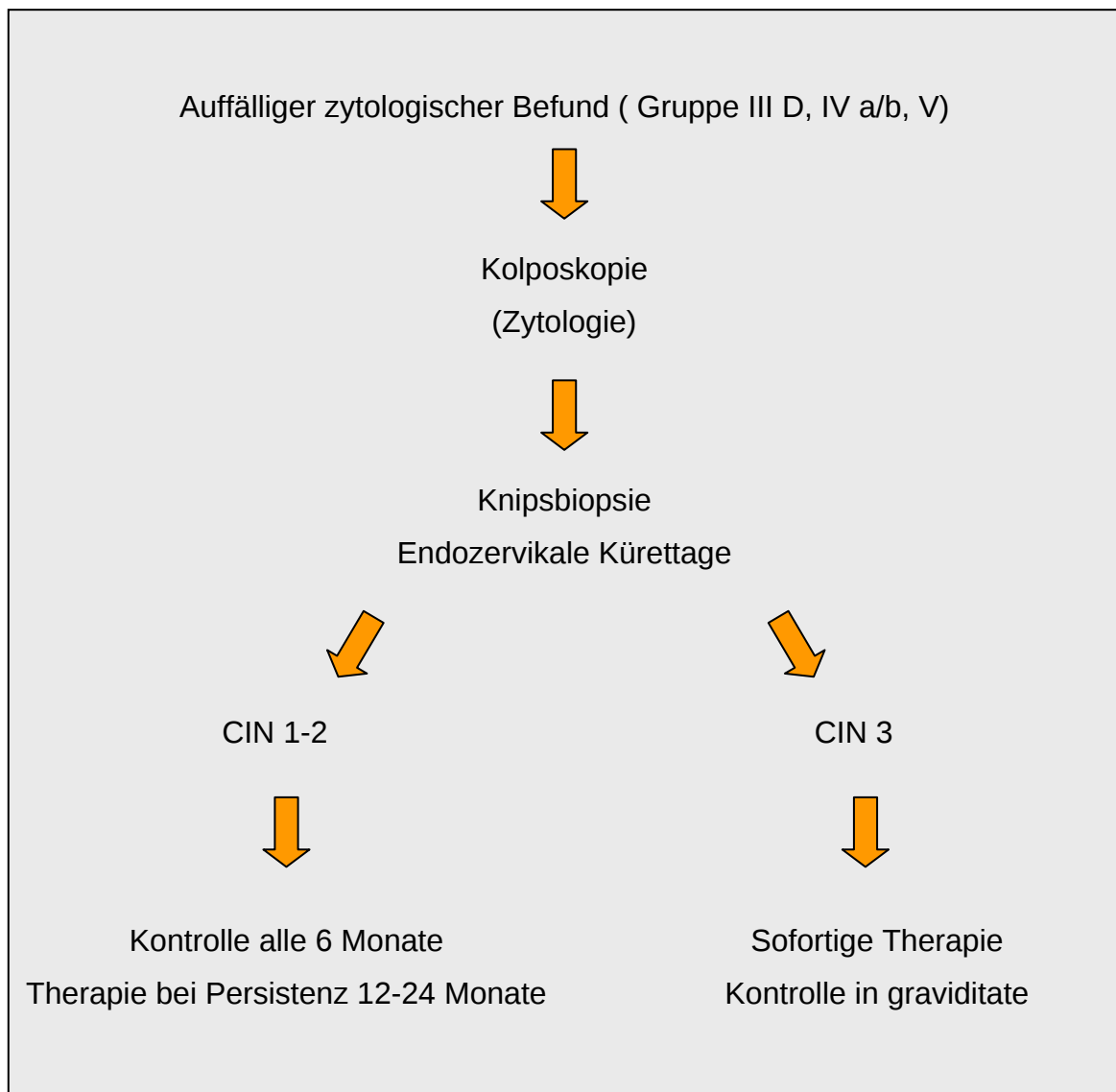


Abbildung 2 Vorgehensweise bei Frauen mit einer auffälligen Zytologie (17)

2 FRAGESTELLUNG

Infektionen mit high-risk-HPV gelten als Hauptursache für die Entstehung zervikaler intraepithelialer Neoplasien (7, 17, 28, 32, 33). Man geht davon aus, dass alle Patientinnen mit schwergradigen Präkanzerosen positiv für high-risk-HPV sind oder zumindest in der Vergangenheit eine Infektion mit high-risk-HPV durchgemacht haben (4, 23, 32).

Es bestehen Hinweise in der Literatur, dass eine effektive Therapie der CIN mit der Eradikation einer high-risk-HPV-Infektion einhergehen kann (14). Bei Persistenz einer HPV-Infektion nach therapeutischer Konisation oder bei einer erneut auftretenden Infektion nach kurzzeitiger HPV-Eradikation muß mit dem erneuten Auftreten oder aber der Progression einer CIN-Läsion gerechnet werden (19, 28, 30). Vor allem bei Non-in-sano-Resektionen erleiden laut Literatur im Mittel 22 % der Patientinnen ein histologisch gesichertes Rezidiv der CIN (29).

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist die Validierung der eben erläuterten Thesen aus der internationalen Literatur zum Thema HPV als Ursache höhergradiger CIN, HPV-Eradikation durch therapeutische Konisation sowie der Korrelation von HPV-Persistenz nach Konisation und Rezidivrate.

In diesem Zusammenhang sollen anhand unseres Patientenkollektivs folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welchem Maß gelingt die HPV-Eradikation durch Messer- bzw. Schlingenkonisation?

- Wieviele Frauen sind vor Konisation HPV-positiv?
- Inwiefern korreliert die präoperative Histologie mit dem tatsächlichen OP-Befund?
- In welchem Maß gelingt die HPV-Eradikation durch Messer- bzw. Schlingenkonisation?
- In welchem Zeitraum nach Konisation werden die Patientinnen HPV-negativ?
- Gibt es hinsichtlich HPV-Eradikation und In-sano-Resektion Unterschiede zwischen Messer- und Schlingenkonisation ?

2. **Welche Unterschiede hinsichtlich der HPV-Persistenzraten bestehen bei In-sano-Resektion versus Non-in-sano-Resektion?**
3. **Wie hoch ist die Sensitivität eines HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckungsrate einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN?**
4. **Ist der HPV-Nachweis ein geeignetes Instrument zur differentialtherapeutischen Vorgehensweise bei Konisation non-in-sano?**
5. **Welchen Nutzen bietet der HPV-Test im Vergleich zur konventionellen Zytologie hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert?**
6. **Welchen Nutzen bietet die Kombination aus Zytologie und HPV-Test nach CIN-Therapie?**

3 PATIENTINNENGUT

3.1 Rekrutierung der Patientinnen

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.1996 und dem 30.07.2002 wurden 385 Frauen in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern der Ludwig Maximilians Universität München aufgrund einer höhergradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasie einer Konisation unterzogen.

Diese Angaben wurden aus den OP-Büchern der Jahre 1996 bis 2002 entnommen.

Aus der Gruppe von Frauen wurden diejenigen herausgearbeitet, bei denen ein prä- und /oder ein postoperativer HPV-Status erhoben sowie eine prä- und / oder postoperative zytologische und histologische Untersuchung stattgefunden hatte.

Es zeigte sich eine nahezu lückenlose Dokumentation der meisten Patientinnen hinsichtlich der zytologischen und histologischen Untersuchungen, das Problem stellte vielmehr das damals noch nicht standardisierte Verfahren der HPV-Typisierung dar.

Bei mehr als zwei Drittel der 385 Frauen war kein verwertbarer HPV-Status erhoben worden.

Nach Prüfung der Unterlagen ergab sich ein Kollektiv von 72 Patientinnen, von denen sowohl ein prä- als auch ein postoperativer HPV-Test existierte.

Bei 39 weiteren Patientinnen der Jahre 2000 bis 2002 wurde präoperativ ein HPV-Test durchgeführt, die Nachsorge ließen diese Patientinnen jedoch bei einem niedergelassenen Kollegen durchführen, so dass im Klinikum Großhadern kein postoperativer HPV-Status erhoben wurde.

Diese Patientinnen wurden angerufen und zu einer Nachuntersuchung, die eine Kolposkopie, eine normale zytologische Untersuchung sowie einen Test auf HPV umfasste, geladen. 18 Frauen nutzten dieses Angebot und unterzogen sich einer Nachuntersuchung in der Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern.

Insgesamt ergab sich daraus ein Kollektiv von 90 Patientinnen, bei denen nun eine prä- und auch eine postoperative HPV-Typisierung vorhanden war.

Um das Kollektiv der Frauen mit einem prä- und postoperativen HPV- Status noch zu erhöhen wurde das Spektrum der Frauen, von denen auch nur ein präoperativer HPV-Status

erhoben wurde und die gezielt zu einer Nachuntersuchung geladen wurden, auf die Konisationen der Jahre 1996-1999 erweitert.

Da es sich hierbei um eine Gruppe von 80 Frauen handelte, wurden diese Patientinnen in Form eines Rundbriefes zur Nachuntersuchung geladen. Aufgrund des großen zeitlichen Abstandes zwischen der Operation und dem Zeitpunkt des Anschreibens waren viele der angeschriebenen Frauen entweder nicht mehr unter der in der Poliklinik bekannten Adresse zu erreichen oder aber sie ließen sich nur schwer von der Notwendigkeit einer Nachuntersuchung in der Klinik überzeugen.

Immerhin konnte auf diese Weise bei 17 weiteren Frauen der prä- und postoperative HPV-Status komplettiert werden.

3.2 Charakterisierung der Patientinnen

Das Gesamtkollektiv der Frauen, die in die vorliegende retrospektive Studie aufgenommen wurden, umfasst 107 Frauen. Von diesen Patientinnen existiert eine prä- und postoperative HPV-Typisierung sowie eine zytologische und histologische Untersuchung vor sowie eine zytologische und bisweilen auch histologische Befunderhebung nach Konisation.

Das Altersspektrum aller untersuchten Frauen lag zwischen 22 und 68 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 34,5 Jahre.

4 METHODIK

4.1 Aufarbeitung des Aktenmaterials

Die für die Studie relevanten Daten wurden mit Hilfe von SPSS 12.0 erfasst und ausgewertet.

Hierbei wurde bei allen Patientinnen neben der Erhebung der Stammdaten auch eine Erfassung der Reproduktions- und Eigen- sowie Familienanamnese hinsichtlich früherer Tumorerkrankungen sowie die Erfassung eines bestehenden Nikotinabusus oder der Einnahme oraler Kontrazeptiva angestrebt. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs hinsichtlich der CIN wurden für die Studie außerdem Datum und Art der Operation (Messer- bzw. Schlingenkonisation), Histologie und In-sano- oder Non-in-sano-Resektionsart des OP-Materials sowie die Daten und Ergebnisse sämtlicher in den Akten vermerkter exfoliativ-zytologischer-, histologischer- und HPV- Untersuchungen erfasst und im Verlauf beurteilt.

4.2 Nachuntersuchung in der Dysplasiesprechstunde

Alle Frauen, bei denen nach Durchsicht der Krankenakte zwar eine gute präoperative zytologische und histologische Untersuchung sowie ein Test auf HPV durchgeführt worden war, deren Krankheitsverlauf postoperativ jedoch nur unvollständig oder gar nicht erfasst worden war, wurden zu einer Nachuntersuchung in unsere Dysplasiesprechstunde gebeten. Insgesamt haben 35 Frauen dieses Angebot wahrgenommen und sich im Klinikum Großhadern zu einer Kontrolluntersuchung vorgestellt.

Die Nachuntersuchung umfasste neben gezielter Anamnese vor allem eine kolposkopische Untersuchung mit Entnahme eines Abstrichs zur Exfoliativzytologie sowie einen HPV-Test.

Bei auffälligem Kolposkopie-Befund wurde eine Knipsbiopsie zur Gewinnung von Material zur histologischen Untersuchung durchgeführt.

4.3 Exfoliativzytologische und histologische Untersuchung

Die exfoliativzytologischen Abstriche aus den Nachuntersuchungen wurden im zytologischen Labor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern untersucht und nach der Münchner Nomenklatur II (siehe Einleitung) klassifiziert.

Die durch Knipsbiopsie entnommenen Gewebeproben wurden im pathologischen Institut des Klinikums Großhadern aufbereitet, untersucht und gemäß der WHO-Nomenklatur der CIN bewertet.

4.4 HPV-Test

Der Test auf high-risk-HPV-Typen aus den Abstrichen erfolgte mit Hilfe des Hybrid-Capture-Assays (HCII). Der Hybrid-Capture-Assay ist das derzeit einzige von der FDA zugelassene Verfahren. Es beruht auf einem nicht radioaktiven Enzym-Immuntest und auf dem Einsatz von RNA-Sonden zum Nachweis von HPV-DNA. (17)

4.5 Statistik

Die Datenerfassung sowie die Statistik und die Berechnung der Signifikanzen wurde mit SPSS 12.0 durchgeführt, dichotome Variablen wurden mit dem Qui-Quadrat-Test verglichen.

5 ERGEBNISSE

5.1 HPV-Eradikation durch Messer- bzw. Schlingenkonisation

5.1.1 Präoperativer HPV-Status

Von den 107 untersuchten Frauen waren 97 präoperativ high-risk-HPV positiv, das entspricht einem Prozentsatz von 90,7. Nur zehn der untersuchten Frauen, das entspricht 9,3 %, hatten präoperativ einen negativen HPV-Status. Wieviele der zehn HPV negativen Frauen in der Zeit vor dem Untersuchungstermin bereits eine HPV-Infektion durchgemacht haben und zum Untersuchungszeitpunkt wieder HPV-negativ waren, konnte nicht ermittelt werden.

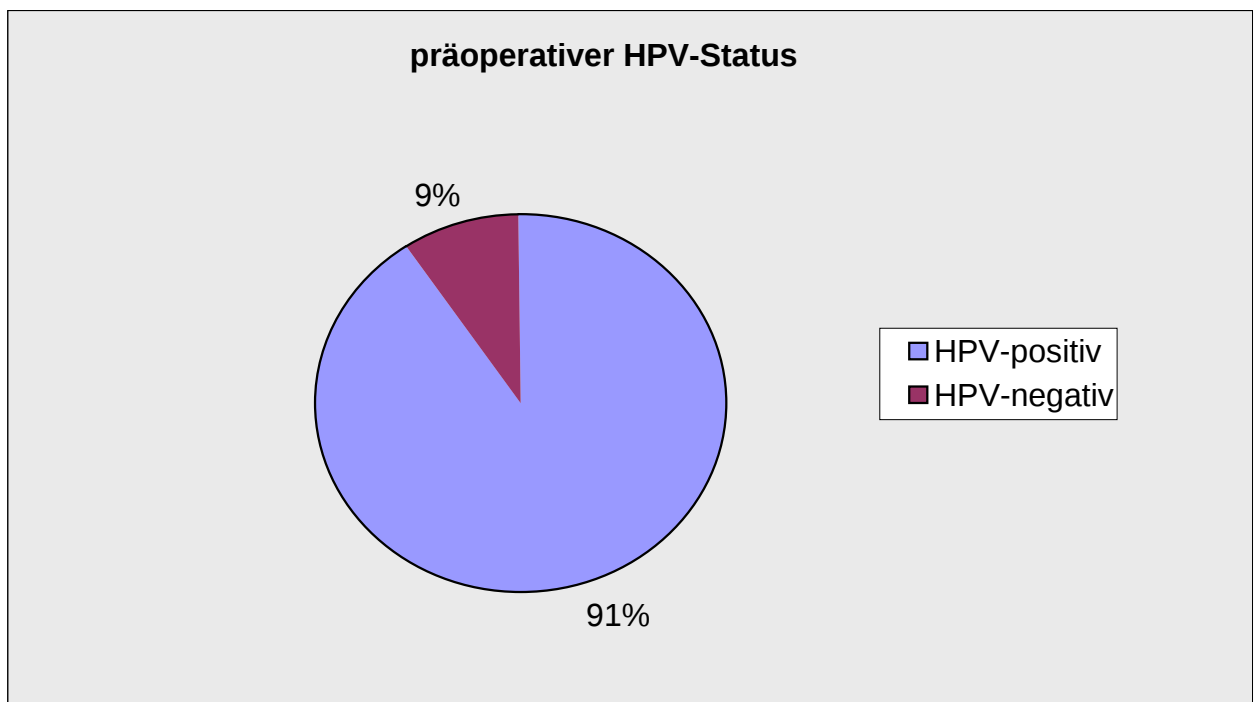


Abbildung 3 Präoperativer HPV-Status

5.1.2 Korrelation von präoperativer Histologie und tatsächlichem OP-Befund

104 Frauen konnten in diese Fragestellung miteinbezogen werden, bei drei Frauen wurde präoperativ keine Histologie gewonnen (Tabelle 6).

		präop. Histologie				
		negativ	CIN1	CIN2	CIN3	Gesamt
op. Histologie	negativ	1	4	6	3	14
	CIN1	0	9	5	2	16
	CIN2	0	1	7	2	10
	CIN3	1	3	11	46	61
	mikroinvasives CA	0	0	1	2	3
	Gesamt	2	17	30	55	104

Tabelle 6 Korrelation von präoperativer Histologie und OP-Befund

Die Korrelation zwischen der präoperativ erhobenen Histologie und der Histologie des OP-Materials ist auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant.

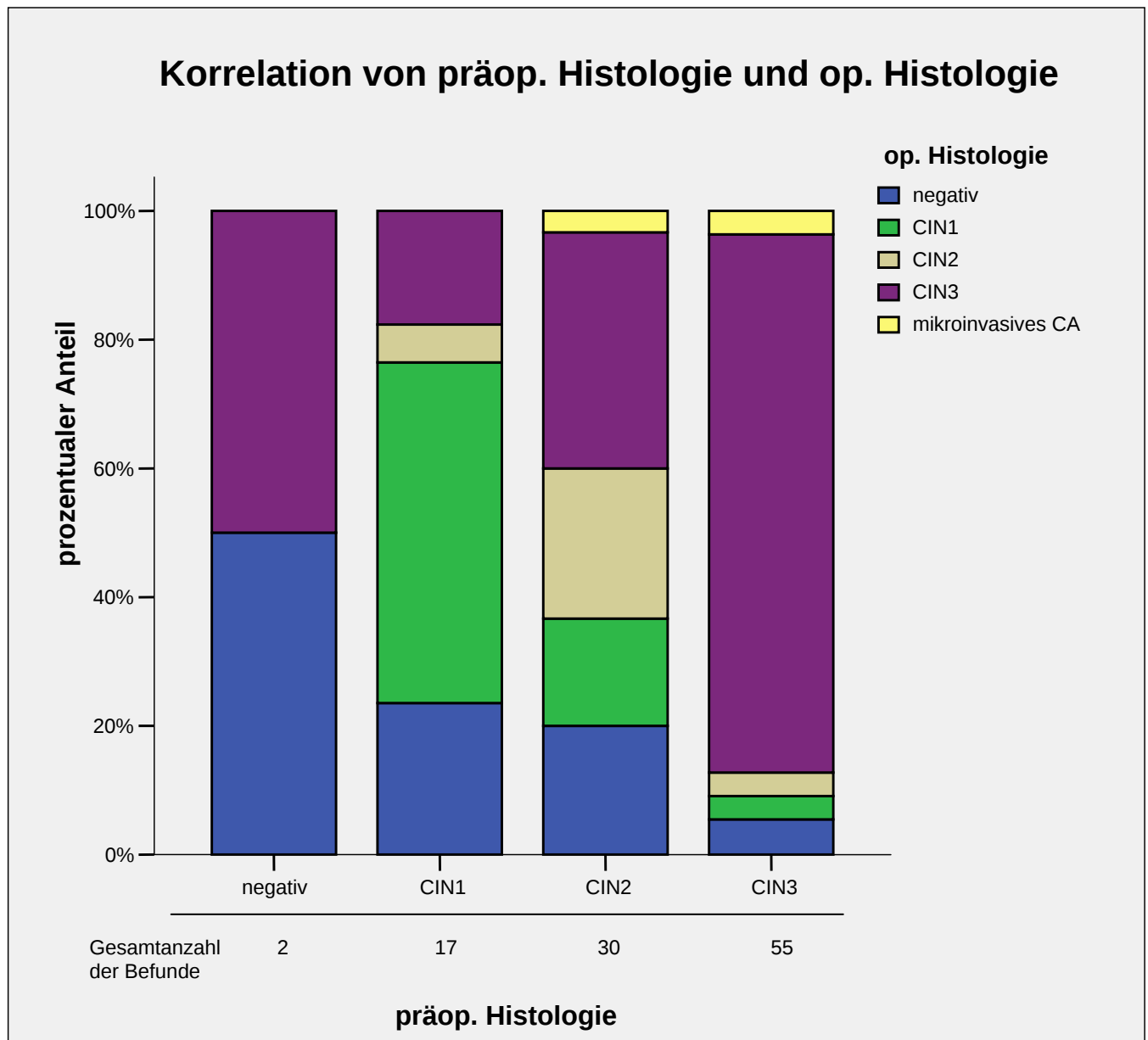


Abbildung 4 Korrelation von präoperativer Histologie und OP-Histologie

5.1.3 HPV-Eradikation durch therapeutische Konisation

Wie bereits beschrieben, konnten bei 97 Patientinnen – das entspricht einem Anteil von 90 % des Gesamtkollektivs – präoperativ high-risk-HPV nachgewiesen werden.

Bei 84 dieser 97 Patientinnen, d. h. bei 87 % konnte im Nachuntersuchungszeitraum ein negativer HPV-Status erhoben werden.

13 der 97 Frauen, das entspricht etwa 13 %, zeigten bei einer oder mehrerer Nachuntersuchungen persistierend einen positiven HPV-Befund.

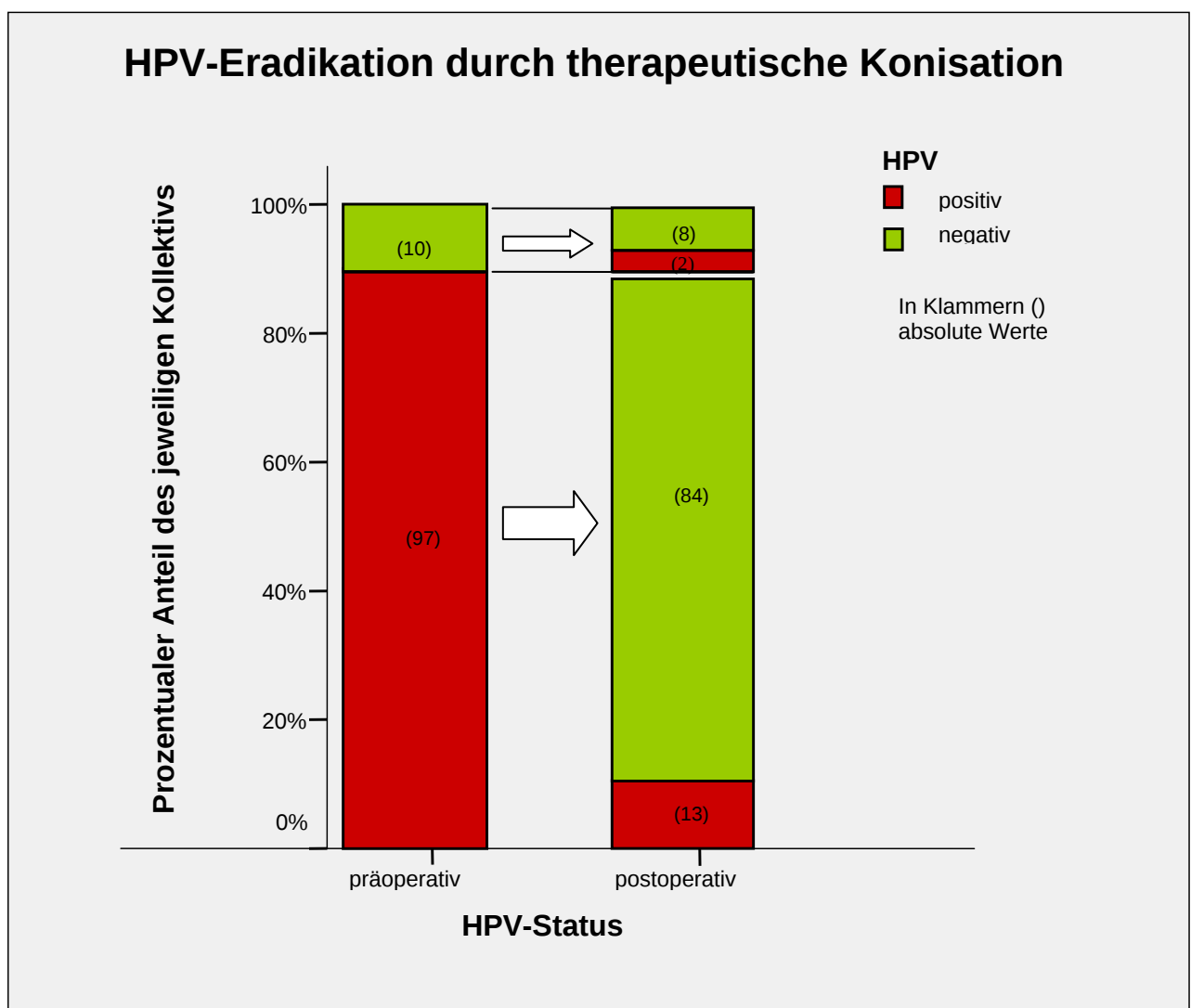


Abbildung 5 HPV-Eradikation durch therapeutische Konisation

Von den 10 bereits präoperativ HPV-negativen Patientinnen zeigte sich bei acht Frauen ein persistierend negativer HPV-Test, während bei zwei Frauen nach Konisation erstmals ein positiver HPV-Status ermittelt werden musste. Ob diese Frauen bereits längere Zeit vor der

Konisation schon einmal eine HPV-Infektion durchgemacht haben, konnte nicht ermittelt werden (siehe Abbildung 5).

5.1.4 Unterschiede hinsichtlich HPV-Eradikation und In-sano-Resektion bei Messer- bzw. Schlingenkonisation

20 der 107 untersuchten Patientinnen erhielt eine Messerkonisation. Das entspricht einem Anteil von 18,7 %. Die anderen 87 Frauen, sprich 81,3 % des Kollektivs, unterzogen sich einer Hochfrequenzschlingenkonisation.

HPV-Eradikation

Hinsichtlich der HPV-Eradikation konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden OP-Methoden nachgewiesen werden. Im hier untersuchten Patientinnenkollektiv zeigte sich bei Messer- und Schlingenkonisation eine nahezu gleiche HPV-Eradikationsrate.

Nach Messerkonisation konnte in 85 % der Fälle ein negativer HPV-Status erhoben werden, nach Schlingenkonisation in 86,2 % der Fälle.

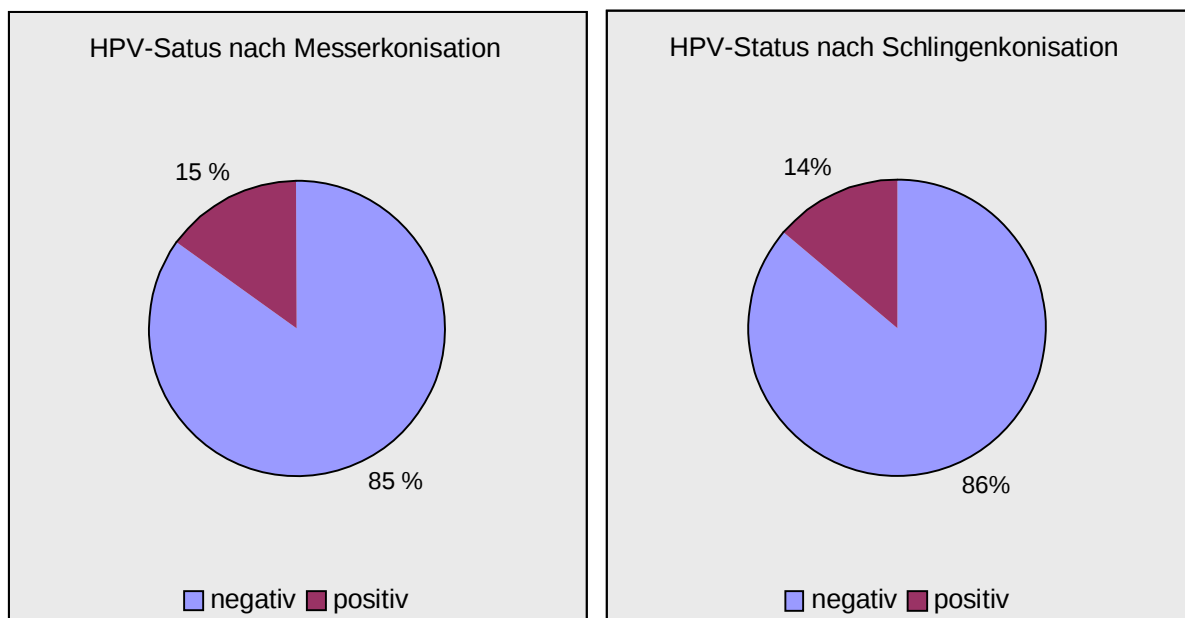


Abbildung 6 HPV-Status nach Messer- bzw. Schlingenkonisation

In-sano-Resektion

Bei den Patientinnen, die eine Messerkonisation erhielten, konnte in 95 % der Fälle, d. h. bei 19 von 20 Frauen, eine In-sano-Resektion erzielt werden. Bei den Schlingenkonisationen zeigte sich bei 89,7 % der Patientinnen, d. h. bei 78 von 87 Frauen, eine In-sano-Resektion. Der Unterschied zwischen beiden Methoden ist statistisch nicht signifikant.

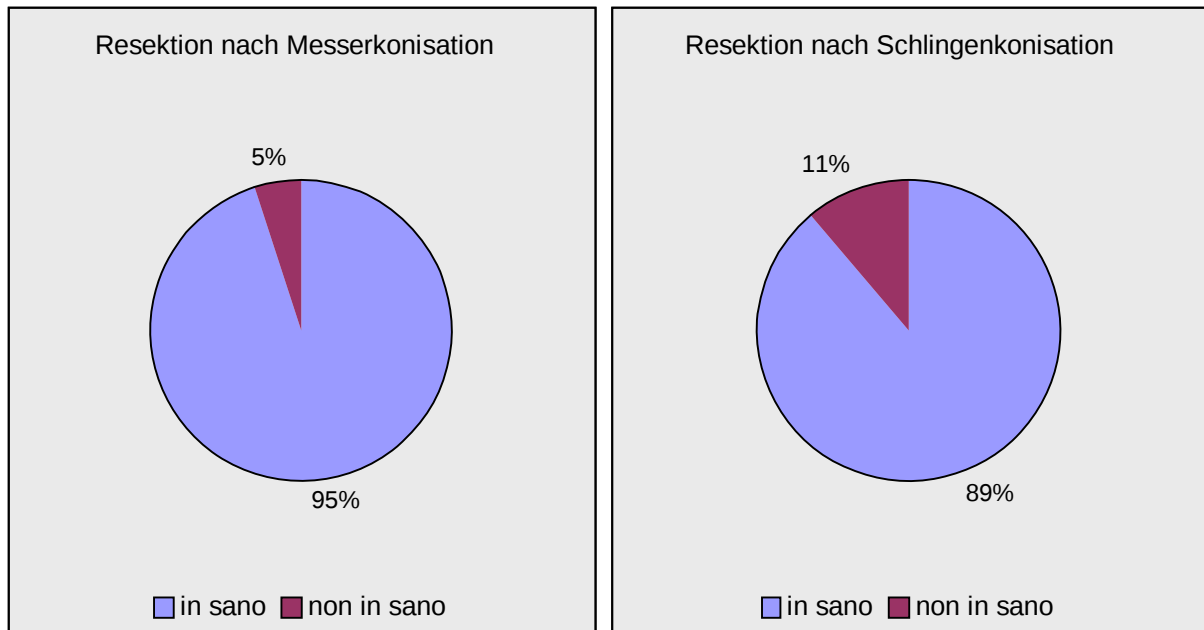


Abbildung 7 In-sano-Resektion nach Messer- bzw. Schlingenkonisation

5.1.5 Zeitlicher Verlauf der HPV-Eradikation

Nachuntersuchungszeitraum, Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung und Anzahl der Nachuntersuchungen insgesamt:

Der Range des Nachuntersuchungszeitraumes lag zwischen zwei und 76 Monaten. Der Mittelwert lag bei 21,4 Monaten, der Median bei 17 Monaten. Nur 20 % der Patientinnen zeigten einen Nachuntersuchungszeitraum von drei Jahren und mehr.

Der Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung nach Konisation lag zwischen einem und 54 Monaten. Im Mittel kamen die Patientinnen nach knapp 9 Monaten das erste Mal zur Kontrolle, der Median der ersten Kontrolluntersuchung lag bei exakt vier Monaten. Nur 20 % der Patientinnen unterzogen sich der ersten Nachuntersuchung 10 Monate nach Konisation oder später.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Nachuntersuchungen zeigten sich zwischen den Patientinnen je nach erhobenem Befund sehr große Unterschiede. Der Range lag hier zwischen einem und neun Untersuchungsterminen. Im Mittel ließen sich die Patientinnen 2,7-mal nachuntersuchen; der Median lag bei genau zwei Nachuntersuchungen.

Zeitpunkt des ersten, postoperativ negativen HPV-Tests:

Bei 50 % der postoperativ HPV-negativen Patientinnen konnte eine Änderung des HPV-Status bereits vier Monate nach Konisation nachgewiesen werden. Im Mittel lag das Intervall bis zum ersten postoperativen negativen HPV-Test bei 10,7 Monaten. Die extrem hohe Spannweite von 53 Monaten resultiert aus der nicht standardisierten Untersuchung der Patientinnen in bestimmten Zeitintervallen nach der Konisation.

5.2 Unterschiede hinsichtlich der HPV-Persistenzraten bei In-sano-Resektion versus Non-in-sano-Resektion

Bei Non-in-sano-Resektionen ließ sich eine HPV-Persistenzrate von 40 % nachweisen.

Bei In-sano-Resektionen bestand bei 11,3 % der Patientinnen eine persistierende HPV-Infektion. Dieser Unterschied ist auf dem Niveau von 0,008 zweiseitig signifikant.

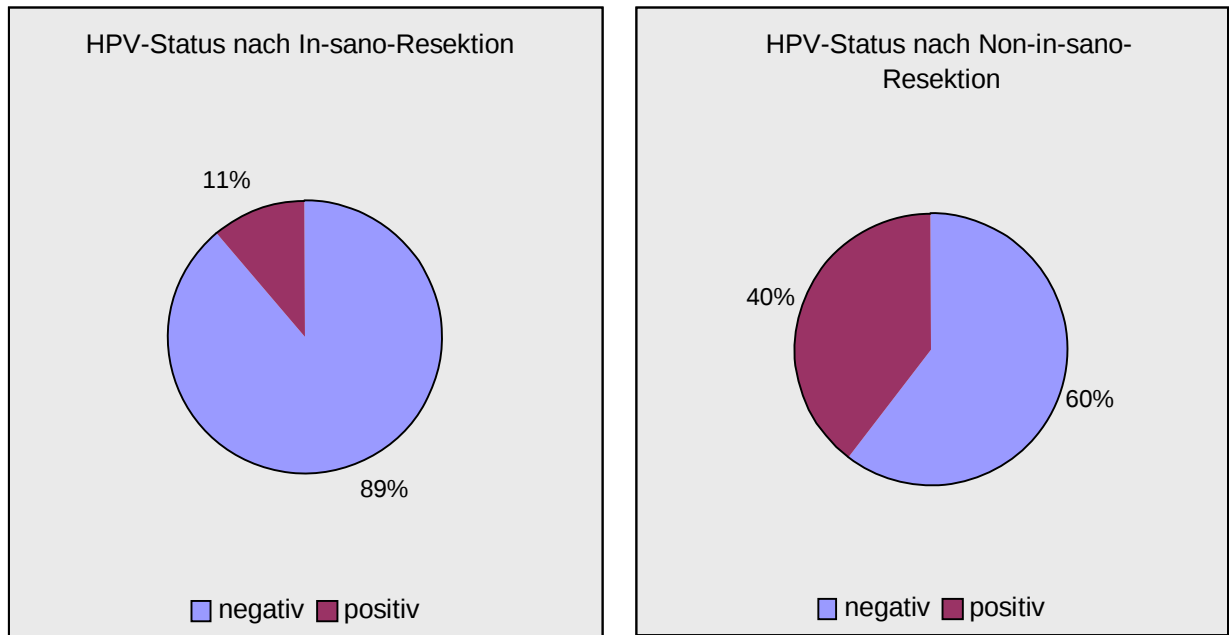


Abbildung 8 HPV-Status nach In-sano- bzw. Non-in-sano-Resektion

5.3 HPV-Nachweis in der Nachsorge: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert

Bei 77 der untersuchten Patientinnen konnte durch die Konisation entweder eine dauerhafte HPV-Eradikation herbeigeführt oder aber eine Persistenz des bereits präoperativ negativen HPV-Status erreicht werden. 75 dieser 77 Patientinnen (98 %) entwickelten im untersuchten Zeitraum kein CIN2/3-Rezidiv.

Zwei der 77 untersuchten Frauen (2 %) waren im gesamten Untersuchungszeitraum sowohl prä-als auch postoperativ HPV-negativ, obwohl bei ihnen in der Zeit nach der Konisation ein histologisch gesichertes CIN2/3-Rezidiv aufgetreten war.

Bei 30 Patientinnen konnte durch die Konisation keine dauerhafte HPV-Eradikation herbeigeführt werden. 13 dieser 30 Patientinnen zeigten einen dauerhaft positiven HPV-Status, d. h. bei diesen Frauen konnte zu keinem Zeitpunkt der Studie – weder prä- noch postoperativ – ein negativer HPV-Status erhoben werden.

Bei 17 der 30 Patientinnen hingegen wurde durch die Operation zunächst eine HPV-Eradikation erzielt. Das bedeutet, diese Patientinnen waren in mindestens einer der postoperativen Untersuchungen HPV-negativ, bevor im folgenden Nachuntersuchungszeitraum ein erneutes Auftreten von high-risk-HPV verzeichnet werden musste.

9 der 30 postoperativ dauerhaft oder erneut HPV-positiven Frauen entwickelten im Untersuchungszeitraum parallel zur Persistenz oder dem Wiederauftreten der HPV-Infektion ein CIN2/3-Rezidiv.

Die übrigen 21 Patientinnen entwickelten trotz einer bestehenden oder neu aufgetretenen HPV-Infektion keine erneute Dysplasie. Ob ein Teil dieser Patientinnen zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal ein CIN2/3-Rezidiv entwickelt hat, konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden.

Zusammengefasst bedeutet das, dass nur zwei der 77 postoperativ dauerhaft HPV-negativen Frauen ein CIN2/3-Rezidiv entwickelten, während bei neun der 30 Patientinnen mit postoperativ HPV-positivem Testergebnis ein CIN2/3-Rezidiv festgestellt wurde. Dieser Unterschied ist auf dem Niveau von $< 0,001$ statistisch hoch signifikant.

Aus den vorliegenden Daten errechnet sich die Sensitivität eines HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckungsrate einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN2/3-Dysplasie

mit 82 %. Die Spezifität liegt bei 79 %, der negative Vorhersagewert bei 98 % und der positive Vorhersagewert bei 30 %.

5.4 HPV-Nachweis bei In-sano-Resektion und Non-in-sano-Resektion

Bei 97 der 107 untersuchten Patientinnen ergab sich in der Histologie des OP-Materials eine Konisation in-sano, bei 10 Patientinnen eine Konisation non-in-sano.

Bei den 97 Frauen mit einer In-sano-Resektion bestand bei 11 Patientinnen (11 %) eine persistierende HPV-Infektion und bei weiteren 9 Patientinnen (9 %) wurde das erneute Auftreten einer HPV-Infektion im Untersuchungszeitraum nach der Konisation beobachtet.

Von den 10 Patientinnen mit einer Non-in-sano-Resektion waren sechs postoperativ dauerhaft HPV-negativ. Keine dieser sechs postoperativ HPV-negativen Frauen entwickelte ein histologisch gesichertes Rezidiv.

Bei vier der 10 Patientinnen mit Non-in-sano-Resektion (40 %) ließ sich eine HPV-Persistenzrate oder das erneute Auftreten einer HPV-Infektion, nach zunächst erfolgter HPV-Eradikation, nachweisen.

Eine dieser Patientinnen entwickelte eine erneute CIN2/3-Dysplasie.

Bei einer weiteren dieser vier Patientinnen ergab sich zwar kein histologisch gesichertes Rezidiv, es wurde jedoch bei einer CIN1-Histologie ein zytologisches Rezidiv in Form eines erneuten PapIVa-Befundes nachgewiesen.

Die anderen zwei Patientinnen kamen nur jeweils einmal zur Nachuntersuchung nach sechs bzw. sieben Monaten. Ob der positive HPV-Test nach OP dauerhaft bestehen blieb oder ob diese Frauen zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv entwickelten, konnte nicht ermittelt werden.

5.5 Exfoliativzytologie in der Nachsorge: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert

Von den 107 untersuchten Patientinnen konnte bei 46 Frauen im postoperativen Verlauf ein Pap-Abstrich IIID oder mehr erhoben werden.

10 dieser Frauen entwickelten ein histologisch gesichertes CIN2/3-Rezidiv. 36 Patientinnen blieben im Nachuntersuchungszeitraum histologisch unauffällig.

61 Patientinnen hatten in den Nachuntersuchungen unauffällige zytologische Abstriche. 60 dieser 61 Patientinnen entwickelten auch histologisch kein Rezidiv. Nur bei einer der 61 Patientinnen wurde histologisch eine CIN2/3-Dysplasie gesichert, obwohl der zytologische Abstrich vorher unauffällig gewesen war.

Aus den vorliegenden Daten errechnet sich die Sensitivität einer konventionellen zytologischen Untersuchung mit 91 %. Die Spezifität der Zytologie lag bei 63 %, der negative Vorhersagewert bei 98 % und der positive Vorhersagewert bei 22 %.

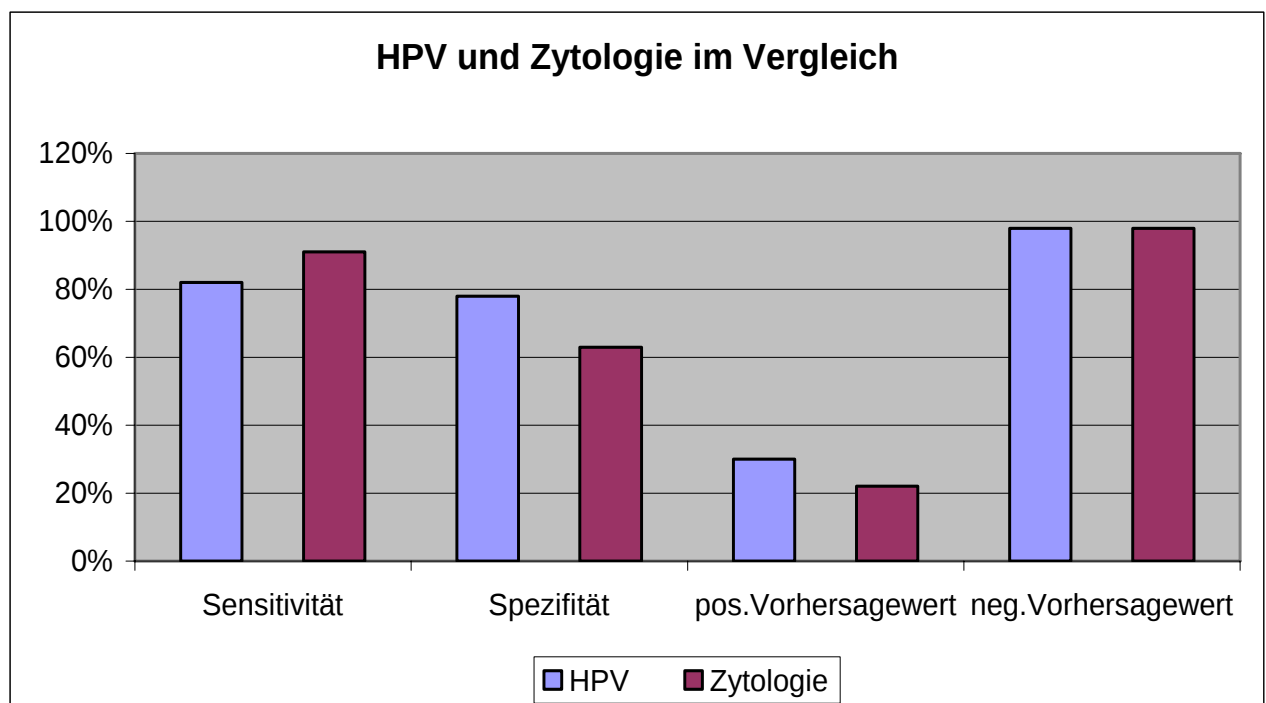


Abbildung 9 HPV-Test und Zytologie im Vergleich

6 DISKUSSION

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie anhand der in Kapitel 2 eingeführten Fragen diskutiert.

6.1 Wie viele Frauen sind vor OP HPV-positiv?

Laut internationaler Literatur sind nahezu alle Frauen mit schwergradigen Präkanzerosen positiv für high-risk-HPV (4, 23, 32).

Im untersuchten Patientinnenkollektiv zeigt sich annähernd dasselbe Ergebnis.

Mehr als neunzig Prozent der 107 untersuchten Frauen waren high-risk-HPV-positiv. Nur 9,3 Prozent der Patientinnen hatten präoperativ einen negativen HPV-Test und es wird angenommen, dass diese Frauen vermutlich bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine HPV-Infektion durchgemacht haben. Diese Annahme stützt sich auf Thesen aus der Fachliteratur und kann im Rahmen der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

6.2 Inwiefern korreliert die präoperative Histologie mit dem tatsächlichen OP-Befund?

Die vorliegenden Daten beweisen eine deutliche Korrelation zwischen präoperativ erhobener Histologie und tatsächlichem OP-Befund. So zeigten 57 von 61 Patientinnen mit einer CIN3-Läsion im OP-Material bereits präoperativ eine mittel- bis schwergradige Dysplasie. In diesem Bereich herrscht demnach die größte Übereinstimmung zwischen präoperativer Histologie und OP-Histologie.

Es zeigen sich in Einzelfällen jedoch gravierende Unterschiede zwischen den präoperativen und den operativen Untersuchungsergebnissen. So gibt es immerhin drei Patientinnen mit einer präoperativen CIN2 oder CIN3-Läsion, bei denen im Konisationsmaterial bereits ein mikroinvasives Karzinom nachgewiesen werden konnte, sowie vier Patientinnen mit präoperativ negativer Histologie oder allenfalls leichter Dysplasie, die im OP-Material eine CIN3-Läsion aufwiesen. Umgekehrt gab es insgesamt neun Patientinnen, bei denen die präoperativ gewonnene Histologie eine mittel- bis schwergradige Dysplasie zeigte, im Konisat jedoch ein völlig blander Befund erhoben wurde. Insgesamt gibt es also 16 von 104 Patientinnen, das entspricht einem Anteil von knapp 16 %, bei denen sich der tatsächliche OP-Befund deutlich von der präoperativ erhobenen Histologie unterschied.

Obwohl also präoperativ HPV-Test, Exfoliativzytologie und histologische Untersuchung kombiniert wurden, besteht eine Diskrepanz zwischen präoperativem Befund und OP-Befund von 16 %. Immerhin wurde aber durch Kombination aller drei Verfahren bei keiner Frau die Entwicklung eines invasiven Karzinoms übersehen. Bei keinem der Konisationspräparate fand sich mehr als ein mikroinvasives Karzinom. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Kombination aus Zytologie, HPV-Test und Kolposkopie mit gezielter Knipsbiopsie zur Erhebung einer zuverlässigen präoperativen Diagnose mit nachfolgender entsprechender Therapie zur Vermeidung einer Über- oder Unterversorgung der betroffenen Frauen.

6.3 Wie viele Patientinnen werden nach Konisation HPV-negativ?

Die Angaben eines positiven HPV-Nachweises nach CIN-Therapie reichen in der Literatur von Null bis 92 %. Die meisten Studien jedoch zeigen eine sehr niedrige HPV-Persistenzrate nach erfolgreicher CIN-Therapie (7, 13, 21, 37). Das bedeutet, durch eine therapeutische Konisation können in einem hohen Maß nicht nur die erkrankten Portioareale, sondern auch gleichzeitig die verursachenden Viren mitbeseitigt werden. Die hier vorgelegten Ergebnisse stützen diese Behauptung. Bei annähernd 90 % der Patientinnen, die präoperativ high-risk-HPV-positiv waren, konnte postoperativ ein negativer HPV-Status erhoben werden. Es wird deutlich, dass eine erfolgreiche Therapie der CIN in der Regel mit einer Eliminierung von HPV einhergeht. Dies ist auch prognostisch für die Patientinnen von großer Bedeutung, denn es gilt als gesichert, dass eine HPV-Persistenz den Nährboden für die Entstehung einer erneuten CIN-Läsion darstellt.

Die Zerstörung oder Exzision der durch eine höhergradige CIN befallenen Portioareale stellt somit nicht nur eine symptomatische, sondern vielmehr auch eine kausale Therapie dar, da das die Erkrankung auslösende Agens – die HPV – mit beseitigt werden können.

Laut der hier vorliegenden Daten bleibt jedoch eine von zehn Patientinnen postoperativ persistierend HPV-positiv. Einige dieser Patientinnen kamen allerdings nur einmal in einem sehr kurzen Abstand nach der Operation zur Nachuntersuchung und es gilt als gesichert, dass die HPV-Eradikation nach therapeutischer Konisation erst nach mehreren Monaten eintreten kann (23, 27). Es kann nun durchaus sein, dass einige der hier untersuchten Frauen mit einem postoperativ positiven HPV-Status zu einem späteren Zeitpunkt HPV-negativ wurden und dass dieser Zustand im Rahmen dieser Studie nicht erfasst werden konnte.

6.4 Gibt es hinsichtlich HPV-Eradikation und In-sano-Resektion Unterschiede zwischen Messer- bzw. Schlingenkonisation?

In den meisten internationalen Studien kamen bei der Therapie der CIN verschiedene Therapiemodalitäten (Messerkonisation, Schlingenkonisation, Kryotherapie) zur Anwendung. Es wird vermutet, dass der Effekt der HPV-Eradikation durch Zerstörung oder Exzision des erkrankten Portioareals weitgehend unabhängig von der Art der Therapie ist (2, 14, 25). Lediglich die Kryotherapie zeigte in einer Studie von Elfgrén et al. aus dem Jahre 2002 eine schlechtere HPV-Eliminationsrate. Diese Therapieform kam im untersuchten Patientinnenkollektiv nicht zur Anwendung. Ungefähr 20 % der Patientinnen unterzogen sich einer Messerkonisation, die anderen 80 % einer Hochfrequenzschlingenkonisation.

Auch in der vorliegenden Studie zeigt sich hinsichtlich der HPV-Beseitigung kein Unterschied zwischen beiden Patientinnengruppen. Nach Messerkonisation konnte in 85 % der Fälle ein negativer HPV-Status erhoben werden, nach Schlingenkonisation in 86,2 % der Fälle.

Beim Vergleich der beiden OP-Methoden hinsichtlich der In-sano-Resektionsrate konnte im Kollektiv mit Messerkonisation zu 95 % eine In-sano-Resektion erzielt werden, im Kollektiv, das sich einer Schlingenkonisation unterzog, zeigte sich in 89 % der Fälle eine In-sano-Resektion.

Hinsichtlich der HPV-Eliminierungsrate kann den Ergebnissen zufolge demnach kein Unterschied zwischen beiden Operationsmethoden nachgewiesen werden. Auch auf dem Gebiet der In-sano-Resektion zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Schlingenkonisation und Messerkonisation. Zu einem etwas anderen Ergebnis kommt eine Studie von Hillemanns et al. aus dem Jahre 2000, die bei der Schlingenkonisation die Entnahme eines endozervikalen Nachresektates empfiehlt, da ansonsten mit einer 15 % höheren Rate an Non-in-sano-Resektionen gerechnet werden muss als bei der Messerkonisation. Wenn dieser Problematik Rechnung getragen wird, scheint die Schlingenkonisation der Messerkonisation bezüglich onkologischer Kriterien jedoch gleichgestellt zu sein. Da die Schlingenkonisation wiederum eine deutlich niedrigere Rate an Komplikationen bei einem wesentlich kleineren Gewebeexzidat aufweist, wird sie gerade bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch der Messerkonisation vorgezogen (18). Dies wird auch am hier untersuchten Patientinnenkollektiv deutlich, bei dem zu 80 % eine Schlingen- und nur zu 20 % eine Messerkonisation durchgeführt wurde.

6.5 In welchem Zeitraum nach Konisation werden die Patientinnen HPV-negativ?

Eine Studie von Nobbenhuis et al. aus dem Jahre 2001 gibt Aufschluss über den zeitlichen Verlauf der HPV-Eliminierung nach erfolgreicher CIN-Therapie (27). Drei Monate nach Konisation waren in der Gruppe ohne Rezidiv bereits 86 % der Patientinnen HPV-negativ, nach 24 Monaten stieg die Rate auf 99 %. Im Mittel konnte acht Monate nach erfolgreicher CIN-Therapie eine HPV-Eradikation nachgewiesen werden (27). Eine noch zügigere HPV-Eliminierung nach CIN-Therapie fand sich in einer Studie von Kucera et al., in der 91 % der Patientinnen bereits nach drei Monaten HPV-negativ wurden (23). Bei diesen Studien handelt es sich um prospektive Follow-up Studien, bei denen die Patientinnen alle in festgelegten Zeitintervallen nach Operation untersucht wurden.

Im untersuchten Patientinnenkollektiv konnte bei 50 % der Frauen vier Monate nach Konisation erstmals ein negativer HPV-Status erhoben werden, im Mittel lag das Intervall bis zum ersten postoperativ negativen HPV-Test bei 10,7 Monaten. Bereits vier Monate nach Therapie zeigten mehr als die Hälfte aller Patientinnen einen negativen HPV-Test. Auffällig ist eine extrem hohe Spannbreite des Nachuntersuchungsintervalls (OP-Nachuntersuchung) von 53 Monaten. Diese große Spannbreite lässt sich folgendermaßen erklären: Viele Patientinnen ließen die Nachbetreuung der Konisation bei einem niedergelassenen Kollegen durchführen und kamen teilweise erst nach telefonischer Rückfrage unsererseits mehr als zwei Jahre nach der Operation noch einmal zu einer Nachuntersuchung in unsere Klinik.

Nach den vorliegenden Daten und nach Thesen aus der Fachliteratur ist davon auszugehen, dass diese Patientinnen schon wesentlich früher HPV-negativ geworden sind. Die überwiegende Mehrzahl aller erfolgreich therapierten Frauen darf mit einem negativen Testergebnis etwa sechs Monate nach Operation rechnen und somit scheint dies ein geeigneter Zeitpunkt für einen standardisierten posttherapeutischen HPV-Test zu sein (12). Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Analyse von Patientendaten, nicht etwa das Ergebnis einer geplanten prospektiv randomisierten Studie. Die extrem hohe Varianz hinsichtlich Nachuntersuchungszeitraum (Range 2-76 Monate), Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung (Range 1-54 Monate) und Anzahl der Nachuntersuchungen insgesamt (Range 1-9) resultiert aus der nicht vorhandenen standardisierten Nachuntersuchungsroutine. Aus diesem Grunde müssen die gewonnenen Daten als Tendenzen gedeutet und in Verbindung mit dem Aufbau der Studie kritisch bewertet werden.

6.6 Welche Unterschiede hinsichtlich der HPV-Persistenzraten bestehen bei In-sano-Resektion versus Non-in-sano-Resektion?

Die vorliegenden Daten zeigen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der HPV-Persistenzrate zwischen In-sano- und Non-in-sano-Resektionen. Während bei In-sano-Resektionen in 89 % postoperativ ein negativer HPV-Status erhoben werden konnte, so blieben 40 % der Patientinnen mit einer Non-in-sano-Resektion dauerhaft HPV-positiv.

In der oben bereits erwähnten Studie von Elfgrén et al. aus dem Jahre 2002 wurde aufgezeigt, dass eine inkomplette Resektion, d. h. eine Non-in-sano-Resektion mit einer hohen HPV-Persistenzrate von 69 % einherging (24). In einer Studie von Jain et al. aus dem Jahre 2000 konnte bei 78 % der Patientinnen nach Non-in-sano-Resektion ein positiver HPV-Test nachgewiesen werden. 83 % dieser Patientinnen wiesen im nachfolgenden Hysterektomiepräparat CIN3-Läsionen auf, wohingegen bei keiner einzigen Patientin mit einem postoperativ negativen HPV-Test im Hysterektomie-Präparat eine höhergradige CIN-Läsion nachgewiesen werden konnte (20). Auffallend und von großer prognostischer Bedeutung ist hierbei der hohe negative Vorhersagewert eines postoperativ negativen HPV-Tests. Diese Erkenntnis wird in Bezug auf die Frage eines posttherapeutischen HPV-Tests als geeignetes Instrument zur differentialtherapeutischen Vorgehensweise bei Konisationen non-in-sano noch näher diskutiert werden.

6.7 Wie hoch ist die Sensitivität eines HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckungsrate einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN, wie hoch ist der negative Vorhersagewert (NVW)?

Die Sensitivität eines positiven HPV-Tests nach CIN-Therapie hinsichtlich der Entdeckung einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN ist in den meisten Studien sehr hoch. Die Varianz der Ergebnisse ist jedoch sehr ausgeprägt und reicht von 47 % (1) bis 100 % (20, 24, 35).

Aus den vorliegenden Daten errechnet sich für das untersuchte Patientinnenkollektiv die Sensitivität eines HPV-Screenings zur Entdeckung eines CIN-Rezidivs mit 82 %. Das bedeutet bei 82 % aller an einem CIN-Rezidiv erkrankten Patientinnen kann die Krankheit durch einen HPV-Test aufgedeckt werden, in 18 % der Fälle kommt es statistisch gesehen bei falsch negativem HPV-Testresultat zu einem CIN-Rezidiv.

Bei 77 Patientinnen, die in dieser Studie untersucht wurden, konnte durch die Konisation eine HPV-Eradikation oder aber eine Persistenz eines präoperativ bereits negativen HPV-Tests erzielt werden. 75 Frauen, das bedeutet einen Anteil von über 97 %, entwickelten im Nachuntersuchungszeitraum tatsächlich kein CIN-Rezidiv. Aus diesen Daten resultiert ein sehr hoher negativer Vorhersagewert eines negativen HPV-Tests von nahezu 98 %. Ein negativer HPV-Test scheint das Auftreten einer erneuten höhergradigen Zervixdysplasie nach erfolgreicher Therapie demnach nahezu auszuschließen (12). Mehrere internationale Studien kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Der negative Vorhersagewert eines negativen HPV-Screenings reicht hierbei von 92 % in einer Studie von Beckers et al. aus dem Jahre 2002 bis hin zu 100 % in zahlreichen anderen Publikationen (7, 10, 20, 24, 26).

Im untersuchten Patientinnenkollektiv gab es jedoch immerhin zwei Patientinnen, die präoperativ einen negativen HPV-Test hatten und bei denen trotz postoperativ persistierend negativem HPV-Test ein histologisch gesichertes CIN-Rezidiv aufgetreten war. Es scheint demnach – trotz Negierung dieser Tatsache in zahlreichen Publikationen – immer wieder Patientinnen zu geben, die ohne nachgewiesene HPV-Infektion eine höhergradige Zervixdysplasie entwickeln. Dies belegt, dass auch durch einen postoperativ negativen HPV-Test allein keine 100%-ige Sicherheit gewährleistet werden kann.

6.8 Ist der HPV-Nachweis ein geeignetes Instrument zur differentialtherapeutischen Vorgehensweise bei Konisation non-in-sano?

Der hohe negative Vorhersagewert eines negativen HPV-Tests ist vor allem in Bezug auf die Risikoabschätzung einer Patientin, nach Operation wieder ein CIN-Rezidiv zu entwickeln, von großer Bedeutung. Wie bereits erläutert, schließt ein wiederholt negativer HPV-Test das Auftreten einer erneuten CIN-Läsion nahezu aus. Dies ist insbesondere bei Patientinnen mit einer Non-in-sano-Resektion hinsichtlich der Festlegung des weiteren Therapie-regimes und auch im Patientinnengespräch von großer Bedeutung. In einer Studie von Jain et al. wurden bei insgesamt 60 % der Patientinnen eine Non-in-sano-Resektion oder eine postoperativ positive endozervikale Kurettage festgestellt. Diese Patientinnen wurden im weiteren Verlauf hysterektomiert. Im Kollektiv der Patientinnen, die postoperativ einen negativen HPV-Test hatten, konnte in keinem Hysterektomiepräparat ein CIN-Rest nachgewiesen werden, wohingegen in knapp 84 % der Fälle mit einem postoperativ positiven HPV-Test auch tatsächlich ein CIN-Rest im Hysterektomiepräparat gefunden wurde (20).

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die hohe Verlässlichkeit eines postoperativ negativen HPV-Tests hinsichtlich der Risikoabschätzung eines CIN-Rezidivs. Von den zehn in dieser Studie untersuchten Patientinnen mit einer Non-in-sano-Resektion waren sechs Frauen, d. h. 60 %, postoperativ dauerhaft HPV-negativ. Keine dieser sechs Frauen entwickelte eine erneute Zervixdysplasie.

Bei den anderen vier Patientinnen mit inkompletter Resektion ließ sich im postoperativen Verlauf eine HPV-Persistenz oder aber das erneute Auftreten eines positiven HPV-Tests nachweisen. Zwei dieser vier Frauen entwickelten im Untersuchungszeitraum ein histologisch oder zytologisch gesichertes Rezidiv. Die anderen beiden Patientinnen kamen nur jeweils einmal nach ca. sechs Monaten zur Nachuntersuchung, wobei sich kein CIN-Rezidiv nachweisen ließ. Ob der positive HPV-Test nach OP dauerhaft bestehen blieb und eventuell zu einem Rezidiv führte oder aber ob diese Patientinnen im weiteren Verlauf HPV-negativ wurden, konnte im Rahmen dieser Studie leider nicht ermittelt werden.

6.9 Welchen Nutzen bietet der HPV-Test im Vergleich zur konventionellen Zytologie hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert, welchen Nutzen bietet die Kombination aus beiden Verfahren?

Zahlreiche internationale Studien versuchten HPV-Test und konventionelle Zytologie hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert zu vergleichen.

Dabei war der HPV-Test der konventionell durchgeführten zytologischen Abstrichuntersuchung hinsichtlich der Sensitivität bisweilen gleichgestellt (1), häufiger jedoch zeigte sich eine deutlich höhere Sensitivität des HPV-Screenings im Vergleich zur Zytologie (10, 20, 27). So betrug in der Studie von Nobbenhuis et al. die Sensitivität eines HPV-Tests sechs Monate nach Therapie der CIN 90 %, wohingegen die zytologische Untersuchung nur eine Sensitivität von 62 % aufwies (27). Die Spezifität war bei beiden Tests nahezu gleich (91 bzw. 92 %). Bei Chua et al. aus dem Jahre 1996 war der Unterschied beider Testverfahren hinsichtlich der Sensitivität noch signifikanter. Hier zeigte sich für die Zytologie eine Sensitivität von nur 50 %, während sich für den HPV-Test eine Sensitivität von 92 % errechnete (10). Es gab jedoch auch Studien in denen die Zytologie dem HPV-Screening überlegen war: In der Studie von Bekkers et al. zeigte die wiederholte zytologische Untersuchung in Kombination mit der Kolposkopie eine Sensitivität von 100 %, während der HPV-Test nur eine Sensitivität von 50 % erreichte (4). In der vorliegenden Studie scheint die Zytolo-

gie dem HPV-Screening hinsichtlich der Sensitivität überlegen. Für das untersuchte Patientinnenkollektiv errechnet sich die Sensitivität einer zytologischen Vorsorgeuntersuchung mit 91 %, wohingegen der HPV-Test nur 82 % erreichte, die Spezifität dagegen war beim HPV-Test deutlich größer als bei der Zytologie (79 % versus 63 %).

Eine Erklärung für die deutlich höhere Sensitivität der Zytologie könnte hierfür die hochwertige Technik der zytologischen Untersuchung mit qualifiziertem, sehr spezialisiertem Personal an der LMU im Verhältnis zum noch nicht standardisiertem HPV-Test in den frühen Jahren dieser Studie sein.

Im vorhergehenden Diskussionspunkt wurde bereits der Stellenwert des hohen negativen Vorhersagewertes eines standardisierten HPV-Tests aufgezeigt. Der negative Vorhersagewert eines negativen HPV-Tests kann bisweilen sogar den eines unauffälligen zytologischen Abstriches und einer unauffälligen Kolposkopie übersteigen. Bei Nobbenhuis et al. betrug der negative Vorhersagewert eines negativen HPV-Tests 6 Monate nach Therapie 98 %, der einer unauffälligen Zytologie nur 93 % (27). In der vorliegenden Arbeit ist der negative Vorhersagewert für Zytologie und HPV-Test mit 98 % gleich hoch.

Es wird also deutlich, dass sowohl der Zytologie als auch dem HPV-Test eine wesentliche Bedeutung in der Nachsorge nach Therapie einer CIN zukommt. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten zum Teil auch an der regional qualitativ unterschiedlichen Durchführung der einzelnen Testverfahren liegen.

Sicher ist, dass insbesondere die Kombination von HPV-Test und Zytologie zu einer Erhöhung der Sicherheit nach CIN-Therapie führt. Dies gilt sowohl hinsichtlich der Steigerung der Entdeckungsraten eines CIN-Rezidivs als auch für die - hinsichtlich der Patientinnenführung wichtige – beruhigende Nachricht zweier negativer Testergebnisse (Zytologie und HPV-Test).

7 ZUSAMMENFASSUNG

Innerhalb der Krebserkrankungen der weiblichen Genitalorgane entfallen 30 bis 35 % auf die Zervixkarzinome. Die altersstandardisierte Inzidenz des Zervixkarzinoms liegt weltweit zwischen zwei und 90 pro 100 000 Frauen. Die Inzidenz genitaler Präkanzerosen in der weiblichen Bevölkerung ist mit 1 % im Vergleich zum invasiven Zervixkarzinom ca. 100-fach höher anzusiedeln. Während die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in den letzten Jahren kontinuierlich abgenommen hat, ist die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen gerade bei jüngeren Frauen signifikant angestiegen. Bei ungefähr 15-20 % der unbehandelten, leichten Präkanzerosen muss mit der Entwicklung einer schweren Dysplasie, bei 5-10 % mit der Entwicklung eines invasiven Karzinoms gerechnet werden (12, 17, 32).

Infektionen mit high-risk humanen Papillomviren gelten als Hauptursache für die Entstehung zervikaler, intraepithelialer Neoplasien. Humane Papillomviren sind sehr kleine, kompakte DNA-Viren, deren onkogene Potenz gerade in Bezug auf das Zervixkarzinom Gegenstand besonderen Forschungsinteresses ist. Nahezu 100 % aller Frauen mit schwergradigen Präkanzerosen sind positiv für high-risk-HPV. Die enge Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV-DNA und dem Auftreten invasiver Zervixkarzinome und deren Vorstufen gilt als gesichert (4, 7, 17, 23, 28, 32, 33).

Kofaktoren bei der Entstehung zervikaler Neoplasien sind das Alter der Patientin, sexuelle und reproduktive Faktoren (hohe Promiskuität, frühe Kohabitarache, Multiparität), sozio-ökonomischer Status (geringes Bildungsniveau, schlechter Hygiene- und Ernährungsstatus), Zigarettenrauchen, genitale Infektionen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie Immunsuppressiva (1, 32).

Die Früherkennung und Diagnostik zervikaler, intraepithelialer Neoplasien (CIN) umfasst derzeit drei Bereiche: Exfoliativzytologie, Kolposkopie mit gezielter Knipsbiopsie sowie HPV-Testung.

Das Behandlungsspektrum bei der Therapie der CIN ist sehr breit. Je nach Schweregrad, Alter der Patientin, persönlicher Situation der Frau (Familienplanung, Kinderwunsch) und begleitender Symptomatik (Blutung, Genitalsenkung) reichen die Therapiemodalitäten von abwartender Haltung mit regelmäßigen zytologischen und histologischen Kontrollen mit HPV-Diagnostik über Konisation bis hin zur Hysterektomie.

Seit längerem bestehen Hinweise in der Literatur, dass eine effektive Therapie der CIN mit der Eradikation der high-risk-HPV einhergehen kann (11). Zudem gilt als gesichert, dass eine persistierende HPV-Infektion die Voraussetzung für die Entstehung und Progression einer CIN-Läsion darstellt (19, 28, 30) und da high-risk-HPV häufig auch in CIN-Rezidiven gefunden wird, stellt sich die Frage, welche Bedeutung ein HPV-Nachweis in der Nachsorge der CIN-Therapie hat.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung der Bedeutung eines HPV-Tests in der Nachsorge nach Therapie der CIN. Hierzu sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- In welchem Maß gelingt die HPV-Eradikation durch Messer- bzw. Schlingenkonisation?
- Welche Unterschiede hinsichtlich der HPV-Persistenzraten bestehen bei In-sano-Resektion versus Non-in-sano-Resektion?
- Wie hoch ist die Sensitivität eines HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckungsrate einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN?
- Ist der HPV-Nachweis ein geeignetes Instrument zur differentialtherapeutischen Vorgehensweise bei Konisation non-in-sano?
- Welchen Nutzen bietet der HPV-Test im Vergleich zur konventionellen Zytologie hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert?
- Welchen Nutzen bietet die Kombination aus Zytologie und HPV-Test nach CIN-Therapie?

In die Studie eingeschlossen wurden 107 Frauen zwischen 22 und 68 Jahren, die sich in den Jahren 1996 bis 2002 in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern einer Konisation unterzogen hatten und von denen ein prä- und / oder ein postoperativer HPV-Status erhoben worden war. Zudem hatte eine prä- und / oder postoperative zytologische und histologische Untersuchung stattgefunden. Neben den Stammdaten der Patientinnen wurden vor allem Datum und Art der Operation (Messer- bzw. Schlingenkonisation), Histologie und Resektionsart (in-sano oder non-in-sano) des OP-Materials sowie sämtliche Daten und Ergebnisse aller in den Akten vermerkten exfoliativzytologischen-, histologischen- und HPV-Untersuchungen erfasst und im Verlauf beurteilt.

Die Datenerfassung sowie die Statistik und die Berechnung der Signifikanzen wurde mit SPSS 12.0 durchgeführt, dichotome Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Die Kernaussagen der vorliegenden Studie sollen nun im Folgenden noch einmal kurz zusammengefasst werden:

- Die erfolgreiche Behandlung der CIN durch Zerstörung oder Exzision der erkrankten Portioareale geht in der Regel mit einer Eliminierung der HPV einher. Sie stellt somit nicht nur eine symptomatische, sondern vielmehr eine kausale Therapie dar, da das die CIN verursachende Agens – die HPV – mit beseitigt wird.
- Da zur Therapie der CIN verschiedene Therapiemodalitäten zur Anwendung kommen, scheint dieser Effekt weitgehend unabhängig von der Art der Behandlung (Messer- bzw. Schlingenkonisation) zu sein. Auf dem Gebiet der In-sano-Resektion zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Schlingenkonisation und Messerkonisation.
- Die Eliminierung von HPV nach erfolgreicher Therapie der CIN nimmt einige Monate in Anspruch. Die Mehrzahl aller erfolgreich therapierten Frauen darf mit einem negativen Testergebnis etwa sechs Monate nach Operation rechnen und somit scheint dies ein geeigneter Zeitpunkt für einen standardisierten postoperativen HPV-Test zu sein.
- Im Status nach inkompletter Resektion (non-in-sano) zeigt sich übereinstimmend eine signifikant höhere HPV-Persistenzrate und somit ein signifikant höheres Risiko eines CIN-Rezidivs.
- Die Sensitivität eines positiven HPV-Tests nach CIN-Therapie hinsichtlich der Entdeckung einer persistierenden bzw. rezidivierenden CIN ist zumeist sehr hoch. Die Varianz der Ergebnisse ist jedoch sehr ausgeprägt und deshalb müssen diese Erkenntnisse mit Zurückhaltung betrachtet werden.
- Die besondere Bedeutung eines HPV-Nachweises in der Nachsorge nach Therapie einer CIN liegt übereinstimmend im sehr hohen negativen Vorhersagewert eines postoperativ negativen HPV-Tests. Selbst im Status nach inkompletter Resektion (Non-in-sano-Resektion) schließt ein negativer HPV-Test nach Behandlung einer CIN eine CIN-Persistenz bzw. ein CIN-Rezidiv nahezu aus. Der negative Vorhersagewert eines

standardisierten postoperativen HPV-Nachweises kann sogar den eines unauffälligen zytologischen Abstrichs übersteigen und somit ein wichtiges Instrument zur differentialtherapeutischen Vorgehensweise bei Konisation non-in-sano darstellen. Er kann somit einen großen Beitrag dazu leisten, unnötige Rekonisationen zu vermeiden. Es zeigt sich jedoch, dass auch durch einen postoperativ negativen HPV-Test keine 100%ige Sicherheit erreicht werden kann.

- Sowohl Zytologie als auch HPV-Test sind inzwischen wesentliche Bestandteile der Nachbehandlung von Patientinnen mit Zervixdysplasien. Insbesondere die Kombination von HPV-Test und Zytologie führt zu einer Optimierung der Sicherheit für alle Frauen in der Nachsorge der CIN.

Prospektive und kontrollierte Studien zur Validierung dieser Erkenntnisse sind jedoch erforderlich.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Acladiou NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H (2002) Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 98: 435-439
2. Alvarez RD, Helm CW, Edwards RP et al. (1994) Prospective randomized trial of LLETZ vs. Laser ablation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynaecol Oncol* 52: 175-179
3. Baltzer J et al. (2001) Zervixkarzinom – diagnostische Verfahren und Therapie der Früh- und Vorstadien. *Onkologie* 7: 827-841
4. Bekkers RL, Melchers WJ, Bakkers JM et al. (2002) The role of genotype specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 102 : 148-151
5. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG (1992) Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstst Gynaecol* 79: 105-110
6. Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD (1994) Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet* 343: 32-34
7. Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J et al. (1996) Human papillomavirus DNA after treatment of cervical dysplasia: long prevalence in normal cytologic smears. *Cancer* 77: 2538-2543
8. Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J et al. (1997) Clearance of cervical human papillomavirus infection by treatment for cervical dysplasia. *Sex Transm Dis* 24: 456-460
9. Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J et al. (1999) Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynaecol Oncol* 72: 199-201
10. Chua KL, Hjerpe A (1997) Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 66: 108-113
11. Cruickshank ME, Sharp L, Chambers G, Smart L, Murray G (2002) Persistent infection with human papillomavirus following the successful treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia, *Br J Obstet Gynecol* 109: 579-581

12. Dannecker C, Hillemanns P, Hepp H (2003) HPV-Nachweis in der Nachsorge bei CIN. *Gynäkologe* 36: 331-340
13. Distefano AL, Picconi MA, Alonio LV et al. (1998) Persistence of human papillomavirus DNA in cervical lesions after treatment with diathermic large loop excision. *Infect Dis Obstet Gynecol* 6: 214-219
14. Elfgren K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J (1996) Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucos antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynaecol* 174: 937-942
15. Elfgren K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J (2002) Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 100: 965-971
16. Gunasekera PC, Phipps JH, Lewis BV (1990) Large loop excision of the transformation zone (LLETZ) compared to carbon dioxide laser in the treatment of CIN: a superior mode of treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 995-998
17. Hillemanns P, Höß C, Kürzl R et al. (2004) Zervixkarzinom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München
18. Hillemanns P, Kimmig R, Dannecker C et al. (2000) LEEP versus cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasias. *Zentralbl Gynakol* 122: 35-42
19. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD (1998) Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338: 423-428
20. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC (2001) Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 82: 177-180
21. Kanamori Y, Kigawa J, Minagawa Y et al. (1998) Residual disease and presence of human papillomavirus after conization. *Oncology* 55: 517-520
22. Kjellberg L, Wadell G, Bergmann F, Isaksson M, Angstrom Z, Dillner L (2000) Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 183: 1238-1242
23. Kucera E, Sliutz G, Czerwenka K, Breiteneker G, Leodolter S, Reinthaller A (2001) Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neo-

- plasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone?
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 100: 72-76
24. Lin CT, Tseng CJ, Lai CH et al. (2001) Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. Am J Obstet Gynecol 184: 940-945
25. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E (1998) A randomized clinical trials of cryotherapy, laser vaporisation and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynaecol 92: 737-744
26. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K (2000) Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? Gynecol Oncol 79: 294-299
27. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ et al. (2001) Addition of high-risk-HPV testing improves the current guidelines in follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer 84: 796-801
28. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical –cancer screening: a prospective study. Lancet 354: 20-25
29. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R (2002) Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. Obstet Gynaecol 99: 193-196
30. Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. (1995) The presence of persistent high-risk-HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. Int J Cancer 61: 306-311
31. Sanger S (2001) Das Zervixkarzinom im Internet. Onkologie 7: 903-905
32. Schneider A, Durst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L (2001) Epidemiologie, tiologie und Prvention des Zervixkarzinoms. Onkologie 7: 814-826
33. Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al. (2000) Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk-HPV, routine cytology or colposcopy. Int J Cancer 89: 529-534

34. Schneider A, Nindl I, Zahm DM (1996) Gibt es ein optimales Nachweisverfahren für humane Papillomviren?. *Frauenklinik Info Universität Jena* 4: 6-9
35. Sesti F, De Santis L, Farne C, Mantenuto L, Piccione E (1994) Efficiency of CO₂ laser surgery in treating squamous intraepithelial lesions. An analysis of clinical and virologic results. *J Reprod Med* 39: 441-444
36. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A et al. (1997) Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 349: 978-980
37. Strand A, Wilander E, Zehbe I, Rylander E (1997) High-risk-HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 76: 140-144

9 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

9.1 Abbildungen

Abbildung 1 HPV sowie wichtige und kontrovers diskutierte Risikofaktoren und ihr Wirkungspunkt in der anogenitalen Karzinogenese (32).....	15
Abbildung 2 Vorgehensweise bei Frauen mit einer auffälligen Zytologie (17).....	23
Abbildung 3 Präoperativer HPV-Status	30
Abbildung 4 Korrelation von präoperativer Histologie und OP-Histologie	32
Abbildung 5 HPV-Eradikation durch therapeutische Konisation	33
Abbildung 6 HPV-Status nach Messer- bzw. Schlingenkonisation	34
Abbildung 7 In-sano-Resektion nach Messer- bzw. Schlingenkonisation	35
Abbildung 8 HPV-Status nach In-sano- bzw. Non-in-sano-Resektion	37
Abbildung 9 HPV-Test und Zytologie im Vergleich	40

9.2 Tabellen

Tabelle 1 Verlauf der Zervixdysplasie ohne Therapie (17).....	8
Tabelle 2 Nomenklatur der Zervixdysplasie	9
Tabelle 3 Münchner Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik (1997)	10
Tabelle 4 Internationale kolposkopische Nomenklatur für die abnormen Befunde (3)	18
Tabelle 5 Therapiemodalitäten bei CIN (17).....	21
Tabelle 6 Korrelation von präoperativer Histologie und OP-Befund.....	31

10 LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Edna Martina Hanély, geb. Boltz
Spatzenweg 7
82256 Fürstenfeldbruck
Tel. : 08141-224681

Geburtsdatum: 12.04.1975
Geburtsort: Berlin-Wilmersdorf
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder
12.08.1999: Geburt Tochter Lara-Sophie
18.03.2002: Geburt Sohn Niklas Phillip

Schulbildung:

1981 - 1982 Johannes-Tews-Grundschule, Berlin-Zehlendorf
1982 - 1985 Grundschule Puchheim-Ort, Mitterlängstraße
1985 - 1994 Gymnasium Puchheim
1994 - 1995 Gymnasium Gröbenzell
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

WS 1995/1996 - SS 1997 Vorklinisches Studium an der LMU München
WS 1997/1998 - SS 1998 1. Klinischer Studienabschnitt an der LMU München
WS 1998/1999 - WS 2000/2001 2. Klinischer Studienabschnitt an der LMU München
2. Staatsexamen im März 2001

2003 - 2004

Praktisches Jahr:

Mai 2003 – Aug. 2003	Innere Medizin:	Medizinische Klinik I, Klinikum Großhadern, München Prof. Dr. med. Gerhard Steinbeck
Okt. 2003 – Jan. 2004	Chirurgie:	Klinikum Starnberg, Starnberg PD Dr. med. Arnold Trupka
Jan. 2004 – Mai 2004	Anästhesiologie:	Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus Peter

23. November 2004 Abschluss des Medizinstudiums (3. Staatsexamen) an
der LMU München

Studienbegleitende Tätigkeiten:

Famulaturen:

unter anderem:

Innere Medizin:	KKH Fürstenfeldbruck, Fürs- tenfeldbruck
Chirurgie:	Klinikum Großhadern, Mün- chen
Gynäkologie:	Privatklinik Dr. Geisenhofer, München

Nebentätigkeiten:

1994 – 1999 Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer und regelmäßi-
ge Mitarbeit im Rettungsdienst (RTW)

während des klinischen Studiums Teilnahme an EKG-, Näh- und Verbandskurs

November 2003 - Februar 2005 Mitarbeit als geringfügig Beschäftigte auf den chirur-
gischen Stationen, im OP, auf der Intensivpflege-
station und in der Ambulanz der chirurgischen Klinik
im Klinikum Starnberg

Derzeitige Tätigkeit:

ab März 2005 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie im
Klinikum Großhadern

11 DANKSAGUNG

Danken möchte ich

- meinem Betreuer Hr. Priv. Doz. Dr. Christian Dannecker für die gute und stets kompetente Betreuung meiner Doktorarbeit
- den Damen und Herren im Archiv, im zytologischen und im histologischen Forschungslabor und in der Ambulanz der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum Großhadern für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Beschaffung und Aufarbeitung des Aktenmaterials
- meinen Eltern, meiner Schwiegermutter und meiner Schwester für die stets liebevolle moralische Unterstützung und die tatkräftige Hilfe bei der Betreuung meiner Kinder
- nicht zuletzt meinem Mann und meinen Kindern für ihre Liebe und für ihre verständnisvolle Unterstützung während meines Studiums, meiner Doktorarbeit und nun im Arbeitsleben.