

HPV-bedingte Krankheitsbilder in der Gynäkologie

Prävalenz, Klinik und Therapieoptionen bei Kondylomen und Präkanzerosen

Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) stellen die häufigste sexuell übertragene Infektion dar. Das Risiko, sich im Laufe des Lebens mit HPV zu infizieren, wird auf 80% geschätzt. Zum Glück sinkt die Prävalenz mit zunehmendem Alter, und die meisten HPV-Infektionen heilen symptomlos. Der Beitrag bezieht sich auf anogenitale Warzen, intraepitheliale Neoplasie der Zervix (CIN), der Vulva (VIN) und des Anus (AIN).

MATHIAS FEHR

Die Prävalenz von genitalen HPV-Infektionen bei Studentinnen beträgt nach einer Untersuchung aus dem Jahr 2003 29% (1). Nach fünf Jahren longitudinaler Beobachtung von adolescenten Frauen fand sich eine HPV-Infektion mittels vaginalem Virusnachweises bei 50%. Das Lebenszeitrisiko wird daher auf rund 80% geschätzt.

Etwa zwei Drittel der infizierten Frauen werden keinerlei Anzeichen eines HPV-Infektes zeigen. 33% der HPV-infizierten Frauen werden eine suspektere Zervixzytologie aufweisen und 5 bis 6% eine Krebsvorstufe am Gebärmutterhals entwickeln (2).

Karzinogene (High-risk-)HPV-Typen

Von den über 100 bekannten humanen Papillomaviren (HPV) befallen zirka 30 verschiedene Typen die anogenitale Haut. HPV sind unbehüllte, doppelsträngige DNA-Viren (dsDNA), welche zu der Familie der Papovaviren gehören (3). Sie besitzen ein zirkuläres dsDNA-Genom von 7000 bis 8000 Basenpaaren und mindestens zwei Kapsidproteine.

18 verschiedene HPV-Typen sind mit Malignomen assoziiert und gelten deshalb als High-risk-Typen. In 99,7% von 924 Zervixkarzinomen liessen sich solche High-risk-HPV nachweisen, aber auch in 100% von 410 zervikalen intraepithelialen Neoplasien Grad III (CIN III) und in 100% von 65 Adeno-Carcinoma in situ der Zervix. Bei 70% der Zervixkarzinome handelt es sich um die HPV-Typen 16 oder 18. Zusätzlich sind 95% der Analkarzinome mit HPV assoziiert, 60 bis 65% der Vaginalkarzinome, 40 bis 60% der Vulvakarzinome und 30% der oropharyngealen Karzinome (4).

Anogenitale Warzen (Condyloma acuminata)

Bei zirka 1% der sexuell aktiven Frauen und Männer sind sichtbare Condylomata acuminata nachweisbar. Damit gehören die anogenitalen Warzen zu den häu-



Abbildung 1: Kondylom, von der Transformationszone der Cervix uteri ausgehend

figsten benignen Tumoren des äusseren Anogenitalbereichs (5). Sie sind zu über 90% durch HPV 6 und 11 verursacht (6). Die Läsionen sind stecknadelkopf- bis mehrere Zentimeter grosse Papeln. Sie treten meistens in Vielzahl auf und neigen dazu, zu konfluieren. Bei der Frau sind mit abnehmender Häufigkeit Perineum, Vagina, Anus, Zervix und Urethra betroffen (vgl. *Abbildung 1*).

Die Inkubationszeit genitaler Warzen beträgt im Durchschnitt 3 bis 4 Monate (Spannweite: 6 Wochen bis 2 Jahre). Die Rate spontaner Abheilung von Kondylomen beträgt im Placeboarm von zehn randomisierten Studien 7 bis 22% innert 3 bis 16 Wochen. Ziel der Behandlung ist die Vermeidung von bleibenden Narben. Da es sich um eine benigne Erkrankung mit möglicher Spontanheilung handelt, steht bei der Behandlung die Vermeidung von bleibenden Narben im Vordergrund. Kryotherapie und zytotoxische Agenzien werden zur Behandlung einzelner lokalisierter Kondylome angewandt. Die Immunmodulation mit Imiquimod-Creme erfolgt bei diffusen, fri-

schen Kondylomen, die Laserevaporation bei grösseren exophytischen Warzen. Mit chirurgischen Verfahren wird nur befallenes Gewebe behandelt; dabei ist zu beachten, dass Viren oft im gesund erscheinenden Gewebe überleben. Aus diesem Grund kommt es bei zirka einem Viertel der Fälle zum Wiederauftreten der Warzen. Die chirurgische Behandlung sollte deshalb nicht zu früh erfolgen, das heisst nicht vor der klinischen Manifestation sämtlicher Effloreszenzen. Die *Therapiemodalitäten mittels medikamentöser Optionen und chirurgischer Verfahren* mit ihren Abheilungs- und Rezidivraten gemäss klinischen Studien sind in *Tabelle 1* und *2* aufgeführt.

Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

5 bis 7% aller Frauen erkranken bis zum 40. Lebensjahr an einer behandlungsbedürftigen CIN. Bei Frauen, welche einen HPV-16-Infekt erleiden, steigt die 10-Jahres-Inzidenz der CIN Grad III auf 17%. Die spontane Regression von CIN III beträgt 20 bis 30%; die Progression zu einem Karzinom ist jedoch unberechenbar. Der Sinn der Krebsvorsorgeuntersuchung mit Zytologie und Kolposkopie ist, solche Krebsvorstufen zu entdecken und zu entfernen. Aufgrund dieser Vorsorgeuntersuchungen hat in der Schweiz die Inzi-

denz des Zervixkarzinoms seit den Achtzigerjahren um 28% abgenommen – von durchschnittlich 440 Fällen/Jahr (1980 bis 83) auf 317 Fälle/Jahr (2000 bis 03). Die Inzidenz von Krebsvorstufen blieb dagegen schätzungsweise gleich. Wegen der beschriebenen grossen Zahl der HPV-Infektion bei sexuell aktiven Frauen sind auch suspektere Krebsabstriche in der Praxis häufig, auch wenn zwei Drittel der HPV-Infektionen keine zytologischen Veränderungen hervorrufen. Nach einer Untersuchung aus dem Jahr 2002 werden zirka 6 bis 7% aller Abstriche für die Zervixzytologie als suspekt beurteilt (7).

Die Behandlung der CIN

Die *Schlingenkonisation* (LEEP: Loop electrosurgical excision procedure oder LLETZ: Large loop excision of the transformation zone) hat ihren festen Platz in der Behandlung der höhergradigen CIN. Die Schlingenkonisation ist eine sehr schnelle und nebenwirkungsarme Konisationstechnik, welche auch in Lokalanästhesie ambulant durchgeführt werden kann.

Vier randomisierte Studien zeigten, dass nach Schlingenkonisation die Transformationszone besser einsehbar ist als nach Messerkonisation. Bezüglich postoperativer Blutung und Zervikalstenose



Abbildung 2 und 3: Sehr verschiedenartige Erscheinungsbilder: Intraepitheliale Neoplasie der Vulva (VIN) als essigweisse Keratose und VIN als Erythroplakie

zeigten sich keine deutlichen Unterschiede. Prospektive Studien haben gezeigt, dass mit der Messerkonisation mehr Gewebe entfernt wird als mit der Schlingenkonisation. Somit darf behauptet werden, dass die Schlingenkonisation bei kolposkopisch einsehbarer Transformationszone und einsehbarer CIN Vorteile gegenüber der Messerkonisation aufweist. Verglichen mit der Laserkonisation ist die Operationszeit bei der Schlingenkonisation in drei randomisierten Studien signifikant niedriger. Zudem sind thermische Artefakte bei der Schlingenkonisation weniger ausgeprägt. Bezüglich Rest-CIN, Zervikalstenose und Blutung zeigten sich keine Unterschiede bei beiden Verfahren.

Zu beachten: Jede Operation am Gebärmutterhals mit Entfernung von Gewebe erhöht das Risiko einer späteren Frühgeburt. In der finnischen Studie mit 25 000 Frauen mit einer CIN-Behandlung betrug das relative Risiko für eine Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche) im Vergleich zu Frauen ohne Behandlung 1,89 (95%-KI: 1,75–2,04) (8). Wie bereits früher für die Laser- und Messerkonisation gezeigt, stellt auch die tiefe Schlingenkonisation einen Risikofaktor für eine

Tabelle 1: **Medikamentöse Therapie von Kondylomen**

	Abheilungsrate		Rezidiv innert
	nach Therapie	nach > 3 Monaten	6 Wochen – 12 Monaten
Trichloressigsäure (2 Studien)	50–81%	70%	36%
Podophyllin-Lösung (4 Studien)	32–79%	22–73%	11–89%
Podophyllotoxin (3 Studien)	53–74%	34–77%	34–79%
5-fluorouracil (3 Studien)	10–41%	37%	10–13%
Imiquimod 5% (2 Studien)	50–64%	–	13–19%
Imiquimod 2% (1 Studie)	83,3%	–	19% (11 M.)
Imiquimod 1% (2 Studien)	21–27%	–	0–17%
Plazebo (3–16 Wochen) (10 Studien)	7–22%	–	0–10%

Tabelle 2: **Chirurgische Therapie von Kondylomen**

	Abheilungsrate		Rezidiv innert
	nach Therapie	nach > 3 Monaten	6 Wochen – 12 Monaten
Exzision (7 Studien)	81–100%	74–82%	8–29%
Kryotherapie (4 Studien)	63–88%	63–92%	0–39%
Elektrokoagulation (3 Studien)	40–94%	78–91%	24%
loop electrosurgery (1 Studie)	51%	–	25%
Laserevaporation (5 Studien)	27–91%	39–86	7–45%

folgende Schwangerschaft dar: Bei Konustiefe über 1,7 cm steigt das Risiko eines vorzeitigen Blasensprungs um den Faktor 3 verglichen mit unbehandelten Frauen. Die Frühgeburtenrate beträgt nach LEEP-Konisation 7,8%, nach Messerkonisation 8,6% und nach Portioamputation 30,8%.

Bei kolposkopisch nicht einsehbarer CIN oder Verdacht auf Adeno-Carcinoma in situ ist die Schlingenkonisation umstritten, da mit einem Schlingenzug nur 1 bis 1,5 cm des Zervikalkanals entfernt werden kann und somit eine zweite, kleinere Schlingenkonisation endozervikal erfolgen muss («Cowboy hat»). Deshalb sind sich die meisten Autoren einig, dass bei Verdacht auf Adeno-Carcinoma in situ oder Invasion eine Messerkonisation vorteilhafter ist.

Intraepitheliale Neoplasie der Vulva (VIN) und des Anus (AIN)

Seit 2005 wird die übliche vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN), welche HPV-assoziiert ist, von der differenzierten VIN unterschieden und als Krebsvorstufe betrachtet. Die frühere VIN I, welche Ausdruck eines HPV-Infektes ist, gilt nicht mehr als Tumorentität und wird einem Kondylom gleichgesetzt.

Die Inzidenz der VIN steigt derzeit: Nach dem Krebsregister des Kantons Waadt 1998 erkrankten 1,3 auf 100 000 Frauen pro Jahr (9) mit einem Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von 47 Jahren (10). Gemäss der Statistik der Arbeitsgemein-

schaft der Schweizerischen Frauenkliniken (ASF) werden 84 bis 110 VIN pro Jahr behandelt. Auf die Schweiz hochgerechnet sind dies 280 Fälle pro Jahr.

Das Erscheinungsbild der VIN ist sehr variabel und reicht von essigweisser Keratose über pigmentierte Läsionen bis zu roten Erythroplakien. Vergleiche hierzu *Abbildung 2* und *3*.

Die kolposkopische Inspektion der gesamten Vulva, Vagina und des Anus ist bei Diagnose einer VIN unverzichtbar, da ein Drittel der intraepithelialen Neoplasien perianal auftreten.

Die Progressionsrate ist nicht sehr hoch, jedoch unberechenbar. Mit der Therapie kann die Progression zu einem invasiven Karzinom unter 5% gesenkt werden.

Ein Drittel der Frauen mit VIN erleiden Rezidive ein Jahr nach der ersten Behandlung. 14% aller Frauen mit VIN müssen auch fünf Jahre nach Ersttherapie noch wegen Rezidiven weitere Prozeduren über sich ergehen lassen. Trotz wiederholter Therapie erkranken 3,7% dieser Frauen an einem invasiven Karzinom. Es gibt keine überlegene Behandlungsmethode, sodass bei kleinen VIN die Exzision im Gesunden empfohlen wird. Bei multifokalen, ausgedehnten VIN wird die Exzision kombiniert mit der Laserevaporation bis Level III nach Reid. ■



PD Dr. med. Mathias K. Fehr
Leitender Arzt
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
E-Mail: Mathias.Fehr@usz.ch

Quellen:

1. Richardson H et al.: The Natural History of Type-specific Human Papillomavirus Infections in Female University Students. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2003; 12: 485–490.
2. Woodman CB, Collins S et al.: Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831–1836.
3. Muñoz N, Castellsagué X et al.: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): 1–10.
4. McKraig RG, Baric RS, Olshan AF.: Human papilloma-virus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998; 20: 250–265.
5. Koutsky L: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. 1997; 102: 3–8.
6. Wieland U, Pfister H: Papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In: Gross, Barasso Eds. *Papilloma virus infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby. 1997: 1–18.
7. Wright TC, Cox JT, Massad LS: Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120–2129.
8. Jacobsson M, Gissler M, Sainio S et al.: Pre-term delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 309–313.
9. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C: Descriptive epidemiology of vulvar and vaginal cancers in Vaud, Switzerland, 1974–1994. *Ann Oncol* 1998; 9: 1229–1232.
10. Fehr MK, Dedes KJ, Heinzl S, Mueller MD, Baumann M, Fink D.: Development of invasive disease in 433 women treated for high-grade anogenital intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2666.