

Aus der Klinik und Poliklinik  
der Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern  
der Universität München  
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp

**Vulväre intraepitheliale Neoplasie**  
**Entwurf eines Gesamtbildes**

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

vorgelegt von

**Jörg Sandl**

aus

Landshut

2004

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Friese  
Priv. Doz. Dr. G. Debus

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen  
Prüfung: 02.12.2004

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Aufgabenstellung	4
3.	Methodik und Material	4
3.1	Suchkriterien	5
4.	Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)	6
4.1	Nomenklatur	7
4.1.1	Historisches	7
4.1.2	Vereinigungen	9
4.1.2.1	International Society for Study of Vulvar Disease	10
4.1.2.2	World Health Organisation	12
4.2	Epidemiologie	13
4.3	Risikofaktoren	14
4.4	Klinik	16
4.5	Histologie	18
4.5.1	Histologischer Normalbefund der Vulva	18
4.5.2	Histologie der VIN I-III	20
4.5.2.1	Unterschiede in der histologischen Beurteilung	26
4.5.2.2	Fehlerhafte Dokumentation neben vulvären Karzinomen	27
4.6	Vulvadiagnostik	28
4.6.1	Allgemein	28
4.6.1.1	Anamnese	28
4.6.1.2	Einfache klinische Exploration	29
4.6.1.3	Inspektion und Palpation	29
4.6.1.4	Einfache klinische Zusatzmaßnahmen	31

4.6.1.4.1	Verlaufskontrolle	31
4.6.1.4.2	Optische Vergrößerungstechniken	32
4.6.1.4.3	Kolposkopie	34
4.6.1.4.4	Kolposkopische Untersuchung	35
4.6.1.4.5	Einfache Infektionsdiagnostik	35
4.6.1.5	Spezielle Zusatzmaßnahmen	36
4.6.1.5.1	Essigsäure-Test	36
4.6.1.5.2	Toluidin-Blau-Probe	36
4.6.1.5.3	Erweiterte Infektionsdiagnostik	38
4.6.1.5.4	Cytospin monolayer technique	39
4.6.1.5.5	Vulvabiopsie	40
4.6.2	Diagnostik bei VIN	41
4.7	Humane Papillomaviren und VIN	43
4.7.1	Ätiologie	43
4.7.2	Epidemiologie	44
4.7.3	Übertragungswege	45
4.7.4	Klinisches Erscheinungsbild	46
4.7.5	Symptomatik	48
4.7.6	Verlauf	48
4.7.7	Diagnostik	49
4.7.7.1	Histologie	50
4.7.7.2	HPV-Nachweis im Labor	50
4.7.7.3	Ausschlußdiagnostik	51
4.7.8	Zusätzliche diagnostische Verfahren	52
4.7.8.1	Kolposkopie	52
4.7.8.2	Urethroskopie	52
4.7.8.3	Rektoskopie	52
4.7.8.4	Essigsäure-Test	53

4.7.9	Differentialdiagnosen	54
4.7.10	Komplikationen	55
4.7.11	Therapie	56
4.7.11.1	Empfehlenswerte Therapien	58
4.7.11.2	Kontraindikationen	59
4.7.12	Impfung	60
4.7.13	Problemsituationen	62
4.7.13.1	Schwangerschaft	62
4.7.13.2	Kindheit	62
4.7.13.3	Immunsupprimierte Patienten	63
4.7.13.4	Therapie des Sexualpartners	63
4.7.13.5	Subklinische HPV-Infektionen	63
4.8	HIV und VIN	64
4.9	Differentialdiagnosen zur VIN	67
4.9.1	Hyperplasien	67
4.9.2	Entzündungen	68
4.9.3	Lichen sclerosus	71
4.9.4	Morbus Paget der Vulva	72
4.9.5	Pigmentierte Vulvaveränderungen	75
4.9.6	Vulvakarzinome	76
4.9.7	Weitere Differentialdiagnosen	79
4.10	Prognosefaktoren/Biomarker	80
4.10.1	Tumorsuppressorgen p53-Expression	83
4.10.2	Zytokeratinexpression	85
4.10.3	Allelenimbalance	88
4.10.4	Onkogenexpression E6/E7	89
4.10.5	Glycoprotein CD 44-Expression	92
4.10.6	Endothelialer vaskulärer Wachstumsfaktor	93

4.10.7	Rezeptorexpression	95
4.10.8	Proliferationsmarker	97
4.10.8.1	Nicht-Histon-Antigen Ki-67	98
4.10.8.2	Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)	100
4.10.9	Expression von Retinoblastom-Protein	102
4.10.10	Lectinvorkommen	103
4.10.11	Kollagenase-Nachweis	104
4.10.12	TPA (tissue polypeptide antigen) –Nachweis	105
4.11	Therapie der VIN	106
4.11.1	Operative Maßnahmen	107
4.11.2	Photodynamische Therapie	112
4.11.3	Medikamentöse Therapie	113
4.11.4	Adjuvante Therapie	114
4.12	Rezidivhäufigkeit	115
5.	Diskussion	117
6.	Zusammenfassung	129
7.	Anhang: Leitlinien – VIN	131
8.	Literaturverzeichnis	135
9.	Tabellenverzeichnis	154
10.	Abbildungsverzeichnis	156
11.	Abkürzungsverzeichnis	157
12.	Dankvermerk	159
13.	Lebenslauf	160

## **1. Einleitung**

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) ist die häufigste prä maligne Erkrankung des unteren, äusseren weiblichen Genitaltraktes. Die Inzidenzrate ist seit Mitte der siebziger Jahre deutlich steigend und hatte sich in den achtziger Jahren bereits verdoppelt [166].

Die intraepitheliale Neoplasie der Vulva ist dabei eine Erkrankung, die zwei unterschiedliche Patientenpopulationen betrifft. Ging man früher von einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von über 60 Jahren aus, so zeigt sich nun eine immer stärker betroffene Gruppe von Frauen unter 40 Jahren [74].

Bei der VIN zeigt sich in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Trend, daß besonders auch bei jüngeren prämenopausalen Patientinnen eine beträchtliche Zunahme zu verzeichnen ist [87, 93, 140]. Gründe dafür können sowohl in einer steigenden Infektionsrate mit humanen Papillomaviren (HPV), als auch in einer größeren diagnostischen Trefferquote anlässlich von Vorsorgeuntersuchungen gesehen werden. Derzeit ist mit einer Inzidenz von 7:100.000 Frauen zu rechnen [4].

Die Einteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasie erfolgt in die Klassifikationen VIN I-III und ist somit stark an die präinvasive Klassifikation der cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN), im Sinne CIN I-III, angelehnt [28, 65]. Neben der Einteilung in die drei Klassen: leichte, mittelschwere und schwere Dysplasie unterscheidet die von der „International Society for Study of Vulvar Disease“ (ISSVD) erstellte Klassifikation bei der VIN III zusätzlich zwischen einer differenzierten und einer undifferenzierten Form [74].

[Tab 1]: Klassifikation der vulvären intraepithelialen Dysplasie (VIN)  
(Eigenerstellung)

VIN I	leichte Dysplasie:	betrifft das basale 1/3 des Plattenepithels
VIN II	mittelschwere Dysplasie:	betrifft die unteren 2/3 des Plattenepithels
VIN III	schwere Dysplasie:	betrifft alle Schichten des Plattenepithels

Diese Unterscheidung ist deshalb von Belang, weil bei den differenzierten Läsionen der VIN III die Humane Papillomaviren Desoxyribonucleinsäure (HPV-DNA) nachgewiesen werden kann. Neben der steigenden Inzidenz wird außerdem eine bemerkenswerte Rezidivrate beobachtet. Sie ist in der Literatur mit Werten zwischen 10 und 50% angegeben [176, 153, 22]. Dabei war es bisher nicht möglich, eine Abhängigkeit zwischen der Rezidivrate und der angewandten Behandlungsmethode nachzuweisen. Auch das Plattenepithelkarzinom der Vulva, das aus einer VIN entstehen kann, neigt zu Rezidiven [34]. Als wenig umstritten gilt, daß bei der Pathogenese der intraepithelialen Neoplasie sowohl an der Vulva, wie auch an der Cervix den humanen Papillomaviren eine besondere Rolle zukommt. Die möglichen Mechanismen der HPV-assoziierten Onkogenese haben zur Hausen, sowie Tokio et al. 1991 beschrieben [184, 186, 168]. Allerdings lässt sich die Entwicklung von Neoplasien an der Vulva nicht ausschließlich auf HPV zurückführen. Vielmehr liegt nahe, dass Kofaktoren wie zum Beispiel Nikotinabusus oder genetische Disposition, an der Entstehung beteiligt



sind. [97] Vor allem wird das daraus ersichtlich, daß die VIN und das Plattenepithelkarzinom der Vulva relativ seltene Erkrankungen sind, die HPV-DNA aber sehr häufig nachgewiesen wird.

In dieser Arbeit soll nun sowohl über die gesicherten Erkenntnisse der präinvasiven Erkrankungen der Vulva berichtet werden, wie auch über mögliche neue Forschungs- und Therapieansätze.

## **2. Aufgabenstellung**

- a) Literaturrecherche der Veröffentlichungen über die „Vulväre intraepitheliale Neoplasie“, vor allem mit Schwerpunkt auf den letzten fünf Jahren.
- b) Erstellen eines Gesamtbildes über die vulväre intraepitheliale Neoplasie.
- c) Vergleich der einzelnen Literaturstellen über verschiedene Aussagen.
- d) Diskussion der Ergebnisse und Wertung der möglichen therapeutischen Ansätze.

## **3. Methodik und Material**

Die Methodik der Arbeit bestand darin, sowohl Primär- als Sekundärliteratur zu sammeln, ein Bild über die Erkenntnisse der vulvären intraepithelialen Neoplasie zu erstellen und anschließend die gewonnenen Daten auszuwerten. Als Material dienten hierbei erstens spezifische Lehrbücher für die Grundkenntnisse und zweitens Artikel aus verschiedenen Zeitschriften und dem Internet, hierbei vor allem die Artikel der MEDLINE und die Veröffentlichungen, welche in den Archiven des bayerischen Staatsbibliotheksverbandes erhältlich waren.

### 3.1 Suchkriterien

Als Suchkriterien dienten sowohl in den verschiedenen Zeitschriften, wie auch im Internet (MEDLINE) folgende Begriffe, beziehungsweise Begriffskombinationen:

- a.) VIN
- b.) VIN I
- c.) VIN II
- d.) VIN III
- e.) vulvar, neoplasm, epithelial
- f.) HPV, VIN
- g.) HIV, VIN
- h.) vulvar intrepithelial neoplasia
- i.) papillomavirus, vulvar
- j.) carcinoma of the vulva
- k.) lichen sclerosus, VIN
- l.) therapy, VIN

Es wurden hierbei hauptsächlich Artikel ausgewählt, die in den letzten fünf Jahre verfasst oder publiziert wurden.

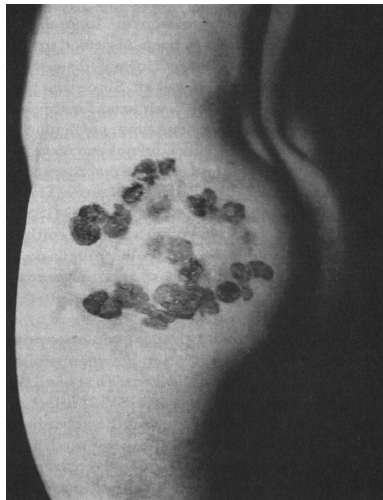
#### **4. Vulväre intraepitheliale Neoplasie**

In diesem Abschnitt sollen nun die gewonnenen Erkenntnisse aus der Literaturrecherche zusammengestellt und systematisch aufgearbeitet werden. Die Mehrzahl der folgenden Punkte bezieht sich meist auf die schwere Formen der vulvären intraepithelialen Neoplasie als Zusammenfassung der Erkrankungen VIN I-III. Dies geschieht aus folgendem Grund: Im Gegensatz zur cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) ist die Graduierung der VIN sehr schwierig und deshalb beziehen sich die meisten Untersuchungen über die VIN auf alle drei Formen der Erkrankung, werden aber häufig unter dem Begriff VIN III subsummiert.

## 4.1 Nomenklatur

### 4.1.1 Historisches

Die Erstbeschreibung der intraepithelialen Neoplasie stammt aus dem Jahre 1912, in welcher John Bowen eine präkanzeröse Dermatose in der Glutealregion eines 30-jährigen Mannes [Abb.1] dokumentierte.



[Abb.1]: Foto des Patienten aus dem Originalartikel von John T. Bowen 1912

Präkanzeröse Dermatose bei einem jungen Mann. [Beurden v.M]  
In: VIN III, Aspects of etiology, diagnostics and therapie  
Habilitationsschrift 1998: 11-12

Diese Läsion war stark schmerzhaft und juckend, und bei einer genaueren Untersuchung stellte sich heraus, daß diese Läsion multifokal war. Unter der durchgeführten lokalen Therapie traten zahlreiche Rezidive auf. Dieser Patient wurde über 29 Jahre lang beobachtet und während dieser Zeit zeigte sich kein Hinweis für einen Progress zu einem invasiven Karzinom. 1922 war es Hudelo, der zum ersten Mal eine ähnliche multifokale Erscheinung an der Vulva einer 40-jährigen Frau beschrieb [82]. Bis 1943 wurden so

insgesamt nur 31 Fälle eines „Morbus Bowen“ an der Vulva beschrieben. Eine erste zusammenhängende Beobachtungsreihe und Falldarstellung wurde von Knight et al. 1943 durchgeführt [46]. Seit diesem Zeitpunkt entstanden mehr als zehn verschiedene Bezeichnungen für diese Erkrankung der Vulva. Es scheint einleuchtend, daß diese unterschiedliche Nomenklatur sehr verwirrend war, vor allem als man herausfand, daß einige Aspekte der klinischen Begutachtung mit bestimmten histologischen Erscheinungen in keiner Weise übereinstimmten. Noch größere Unstimmigkeiten entstanden, als auch noch die einzelnen Prognosen für die jeweilige Erkrankungen nicht mit dem histologischen Bild übereinstimmten. Die „International Society for Study of Vulvar Disease“ (ISSVD) beschloss deshalb, einen einheitlichen Begriff für die intraepitheliale Neoplasie des Plattenepithels der Vulva zu verwenden, nämlich die Bezeichnung „Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)“ [17].

#### 4.1.2 Vereinigungen

Vulvaerkrankungen werden von vielen verschiedenen Fachdisziplinen der Medizin diagnostisch abgeklärt und behandelt: Pathologen, Gynäköpathologen, Dermatopathologen, Allgemeinärzte, Gynäkologen und Dermatologen [143]. In der Vergangenheit hat dies zu einem uneinheitlichen Konzept in der Terminologie der Vulvaerkrankungen, zu diagnostischen Verwirrungen, aber auch verschiedenen therapeutischen Ansätzen geführt. Eine Einigung sollte eine 1970 von Gynäkologen, Pathologen und Dermatologen gegründete Gesellschaft herbeiführen, die „International Society for the Study of Vulvar Disease“ (ISSVD). Insbesondere bei der histopathologischen Klassifikation der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) und der nicht-neoplastischen Hautveränderungen der Vulva (z.B. Lichen sclerosus, Dystrophie, Para- oder Hyperkeratosen und andere Dermatosen) hat sich diese Gesellschaft Verdienste erworben, da sie auf ein einheitliches Nomenklatur- und Therapiekonzept ausgerichtet war. Von einigen Dermatologen wird dabei kritisiert, dass ein individualisiertes Vorgehen - basierend auf der Nomenklatur - nicht ausreichend ermöglicht werde. Zwischen der „Federation Internationale de Gynekologie et d'Obstetrique“ (FIGO) und der ISSVD besteht allerdings eine enge Zusammenarbeit [104]. Die frühere ISSVD-Klassifikation der Vulvadystrophie von 1976 [Tab 2] wurde zugunsten einer modifizierten Klassifikation 1989 [Tab 3] aufgegeben. Diese Einteilung verwendet auch die „World Health Organisation“ (WHO) [Tab 4].

#### 4.1.2.1 ISSVD-Klassifikation

Die hier aufgeführte Tabelle zeigt die Einteilung der vulvären Läsionen durch die ISSVD von 1976. Im Gegensatz zur späteren Einteilung erfolgt hier eine Orientierung an klinischen Gesichtspunkten.

[Tab 2]: ISSVD-Klassifikation der Vulvadystrophie 1976

<p><b><i>Hyperplastische Dystrophie</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ohne Atypien</li><li>- mit Atypien</li></ul> <p><b><i>Lichen sclerosus</i></b></p> <p><b><i>Gemischte Dystrophie</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ohne Atypien</li><li>- mit Atypien</li></ul>
---

Heinrich J: Leitlinien in Kurzfassung VIN I-III und frühinvasive Vulvakarzinome:  
[Internet AWMF-Richtlinien]



Bei der 1989 entworfenen Nomenklatur steht der histopathologische Befund deutlich im Vordergrund.

[Tab 3]: ISSVD-Nomenklatur für Vulvaerkrankungen 1989

*Nicht-neoplastische Erkrankungen des Epithels der Haut und Schleimhaut*

- Lichen sklerosus (Lichen sclerosus)
- Plattenepithelzellhyperplasie (ehemals hyperplastische Dystrophie)
- Andere Dermatosen

*Intraepitheliale Plattenepithelneoplasie (VIN)*

- VIN I (milde Dysplasie)
- VIN II (moderate Dysplasie)
- VIN III (starke Dysplasie / Carcinoma in situ)

*Intraepitheliale Neoplasien, die nicht vom Plattenepithel ausgehen*

- Morbus Paget
- Melanoma in situ

Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ; Report of the ISSVD Terminology Committee: J Report Med 1986; 31: 973-974

#### 4.1.2.2 World Health Organisation (WHO) - Klassifikation

Die WHO übernahm die bewährte Einteilung der ISSVD für die präinvasiven vulvären Erkrankungen. Die gesamte Einteilung der Vulvaerkrankungen durch die WHO ist jedoch wesentlich umfangreicher und umfasst sowohl benigne, als auch maligne Erkrankungen. In Tabelle 4 werden die intraepithelialen Neoplasien aufgeführt.

[Tab 4]: Präinvasive Veränderungen der Vulva (nach WHO)

##### *Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)*

- leichte Dysplasie VIN I (Befall des basalen Drittels)
- mäßige Dysplasie VIN II (basales und mittleres Drittel)
- schwere Dysplasie VIN III (einschl. oberes Drittel)

Die bowenoide Papulose, der Morbus Bowen, die Erythroplasie Queyrat und das Carcinoma in situ simplex werden der VIN 3 zugeordnet.

##### *Morbus Paget der Vulva*

Leitlinien der vulvären intraepithelialen Neoplasie.  
Frauenarzt 2000; 41: 1257-1259

## 4.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) hat sich in den letzten Jahrzehnten fast verdoppelt. Im Gegensatz dazu zeigt die Inzidenz des invasiven Plattenepithelkarzinoms der Vulva eine größere Konstanz [166]. Die vulväre intraepitheliale Neoplasie ist eine Erkrankung, die zwei unterschiedliche Patientenpopulationen betrifft: Ging man früher von einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von über 60 Jahren aus, so zeigt sich nun eine immer stärker betroffenen Gruppe von Frauen unter 40 Jahren. Es scheinen vor allem junge Frauen zwischen 20 und 35 Jahren zunehmend betroffen zu sein. Diese erhöhte Prävalenz gleicht ähnlichen Entwicklungen bei der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und erscheint ebenfalls assoziiert mit veränderten sexuellen Gewohnheiten, die eine häufigere Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) bedingen. So belegen epidemiologische Studien, dass die Infektion mit HPV eine wichtige Rolle in der Ätiologie der VIN spielt. Als ein weiterer Grund für die höheren Erkrankungszahlen dürfte auch die größere diagnostische Trefferquote anlässlich von Vorsorgeuntersuchungen gesehen werden. Eine eindeutige epidemiologische Charakteristik lässt sich dabei jedoch nicht definieren [3].

### 4.3 Risikofaktoren

Ein zunehmendes klinisches, histologisches und molekularbiologisches Wissen verdeutlicht uns immer mehr die führende Rolle der HPV-Infektionen, mit Typ 18, 31, 33, 35 39, vor allem aber HPV-Typ 16, die als Risikofaktoren für eine VIN gelten [26]. So wurde zum Beispiel in einer Arbeit von Ikenberg et al. bereits 1983 in zwölf von fünfzehn Fällen der HPV-Typ 16 bei einer VIN nachgewiesen [83]. Andere HPV-induzierte vulväre Läsionen, wie Condyloma accuminata oder subklinische HPV-Infektionen finden sich häufig zusammen mit VIN oder können deren Diagnose beschleunigen. Als weitere zusätzliche Kofaktoren, die in die Pathogenese der höhergradigen VIN eingreifen, gelten Nikotinabusus, [81] Mangelernährung (z.B. Vitamin A-mangel), wenig ausgeprägte Hygiene, entzündliche Vulvaerkrankungen, exogene und endogene systemische Immunsuppression sowie die Schwangerschaft [97]. Insgesamt muss man bei den Patientinnen eine Fehlfunktion der Zellreparaturmechanismen annehmen [145]. Diese aufgeführten Risikofaktoren dürften dabei insgesamt synergistisch wirken [35]. Zwischen der VIN und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten gibt es eine starke Korrelation, die zwischen 20% und 60% schwankt. Dies lässt eine häufigen Partnerwechsel ebenfalls als möglichen Risikofaktor erscheinen [53, 23]. So konnten Petry et al. zeigen, dass gerade Frauen, die mehr als fünf verschiedene Sexualpartner hatten, eine signifikant höhere Gefährdung für eine HPV-Infektion und den damit verbundenen zellulären Veränderungen aufweisen [145].

[Tab 5]: Risikofaktoren für VIN

(Eigenerstellung)

- HPV-Infektion
- Entzündungen der Vulva unterschiedlicher Genese
- Nikotinabusus
- Mangelernährung (z.B. Vit.-A-Mangel)
- Ungenügende Intimpflege
- Immunsuppression
- Wechselnde Geschlechtspartner

#### 4.4 Klinik

Beinahe alle Patientinnen mit einer höhergradigen VIN zeigen im Laufe der Erkrankung gemeinsame Symptome wie Juckreiz, Brennen und Schmerzen [6, 72]. Es kommen aber auch Beschwerden wie Dysurie und zunehmender Schmerz nach dem Urinieren vor. Die Vorstellung der Patientinnen erfolgt meist wegen oben genannter Symptome oder weil sie einen lokalisierten flachen Tumor oder zunehmende Pigmentierung selbst bemerken. Die Diagnosestellung einer höhergradigen VIN ist meist ein Zufallsbefund bei der Vorsorgeuntersuchung. Als Hauptmanifestationsort gelten die kleinen Labien und die hintere Kommissur. Das klinische Erscheinungsbild einer VIN kann stark variieren: Es ist abhängig vom Alter und der Hautfarbe der Patientin, ebenso wie von der Lokalisation an der Vulva oder an der perianalen Region. Sowohl das Hautanhangsgebilde tragende Plattenepithel, wie auch das ohne Hautanhangsgebilde bestehende Plattenepithel der Vulva neigt bei den auffälligen Läsionen dazu, etwas erhabene oder gar papillomatöse Läsionen zu bilden. Sie sind meist verhornt, mit jedoch unterschiedlicher Farbe, z.B. rot, weiß oder bräunlich. Weiße Läsionen findet man dabei häufig, wenn eine Hyperkeratose und ein Feuchtigkeitsverlust in den oberen Epithelschichten hinzukommt. Rote Läsionen erscheinen oft, wenn durch eine neoplastische Angiogenese neue Blutgefäßformationen am Boden der Läsion gebildet werden [27]. In ca. 10% der Fälle findet man braune oder pigmentierte Läsionen, aufgrund von durchscheinenden Melaninablagerungen. In geringerem Maße lassen sich flache oder fleckige Bezirke erkennen, die als Ergebnis eines Erythems oder chronischer Entzündung angesehen werden. Bei jüngeren Frauen zeigt die Krankheit an der Vulva meist ein multifokales Erscheinungsbild und bei älteren Patientinnen eher Einzeleffloreszenzen [122]. Dies liegt an der

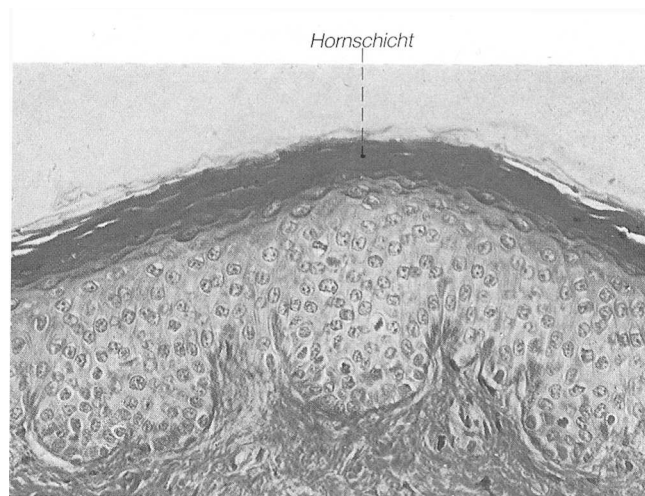
unterschiedlichen Genese bezüglich einer HPV-Infektion, was in den folgenden Kapiteln besprochen wird.

Die Multizentrität der Plattenepithelneoplasie im unteren Genitaltrakt der Frau ist seit langem bekannt [167]. Als Gründe für diese Tatsache können die gemeinsame Entwicklung der unteren Geschlechtsorgane in der Embryonalphase [165], frühere Bestrahlungen, direkte Tumorausbreitung, HSV-Infektionen [91] oder immunsuppressive Therapien [116] angeführt werden. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine HPV-positive VIN III oft mit anderen multizentrischen intraepithelialen Neoplasien der Vagina oder Cervix vergesellschaftet ist [18, 80]. So untersuchten Beurden et al., ob in den multizentrischen Läsionen der Vulva, Vagina und Cervix jeweils der gleiche HPV-Typ nachgewiesen werden kann. Hierbei stimmten die HPV-Typen in 78% der Fälle jeweils überein [20]. Ebenso konnte derselbe Autor nachweisen, dass HPV-DNA in multifokalen Läsionen der Vulva häufiger gefunden wurden als in unifokalen. Insgesamt konnte außerdem die Tatsache bewiesen werden dass bei multizentrischen Läsionen im unteren Genitaltrakt der Frau häufig HPV-DNA nachgewiesen wurde. Es besteht hierbei aber kein Korrelat zwischen den unterschiedlichen morphologischen Formen der VIN und den verschiedenen HPV-Typen [18]. Weitere Studien konnten im Bezug auf das Alter der Patientinnen einen signifikanten Unterschied für die Multi- oder Unifokalität belegen. Bei jüngeren Frauen (<45. LJ) wurden multifokale Läsionen in 63,2% der Fälle gefunden, dagegen bei älteren Frauen (> 45. LJ) nur in 31,8% [13].

## 4.5 Histologie

### 4.5.1 Histologischer Normalbefund der Vulva

Der normale histologische Aufbau der Vulva entspricht dem des mehrschichtigen verhornten Plattenepithels der Haut. Hierbei ergibt sich folgender Schichtaufbau:



[Abb. 2]: Normales Vulvaepithel  
 (Sobotta, Hammersen; In: Histologie (3. Auflage) 1985  
 Urban & Schwarzenberg München / Jena; Seite 51)

**Epidermis:** Zu oberst liegt ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel, das aus Keratinozyten, Melanozyten und Langerhanszellen besteht.

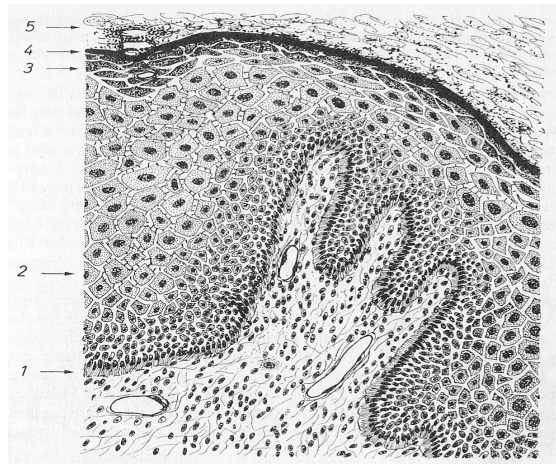
Das Plattenepithel hat eine hohe Regenerationsleistung, wobei die Mitosen in der untersten Basalschicht stattfinden. Diese Regenerationschicht (Stratum basale) besteht aus hochprismatischen Zellen und aus mehreren, darauf folgenden Lagen größerer runder und polygonaler Zellen, die durch



stachelförmige Desmosomen zusammenhängen (Stratum spinosum). Die Epithelzellen der darüberliegenden Hornbildungsschicht (Stratum granulosum und lucidum) enthalten basalzellnah zahlreiche basophile Keratohyalinkörner und darüber Zellen mit einer azidophilen Substanz (Eleidin), wodurch sie sehr homogen erscheinen.

In der obersten Hornschicht (Stratum corneum) erkennt man verbackenen Platten, welche aus Epithelzellen und Hornsubstanz bestehen.

**Corium:** Mit dem Stratum papillare und dem Stratum reticulare besteht das Corium aus einem dichten Kollagenfasergeflecht, welches mit einem elastischen Netz durchsetzt ist. Durch die in die Epidermis ragenden Bindegewebspapillen ergibt sich die Verzahnung aus Epidermis und Corium. Hier findet man Kollagenfasern, Blutgefäße, Lymphgefäße und Nerven.



[Abb. 3] Schematischer Aufbau des mehrschichtig verhorntes Plattenepithels

1= Stratum basale; 2= Stratum spinosum (Stratum basale + spinosum = Stratum germinativum; 3= Stratum granulosum; 4= Stratum lucidum; 5= Stratum corneum. Das darunterliegende blutgefäßführende Bindegewebe bildet Papillen (Leonhardt H; In: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen Thieme Verlag Stuttgart, New York S. 307)

#### 4.5.2 Histologie der vulvären intraepithelialen Neoplasie I – III

Aufgrund der großen Heterogenität der vulvären intraepithelialen Neoplasie, ist es sehr wichtig, die histologischen Unterschiede zu anderen Läsionen zu kennen [142]. Charakteristisch sind dabei eine gestörte Epithelschichtung und -ausreifung mit Para- oder Dyskeratosen sowie ein Polaritätsverlust der atypischen Zellen. Diese weisen pleomorphe, irregulär begrenzte und hyperchromatische Zellkerne mit vergrößerter Chromatinstruktur auf. Atypische Mitosen, Kernvergrößerungen, Einzelzellverhornungen sowie intraepitheliale Pigmentansammlungen können vorkommen [138].

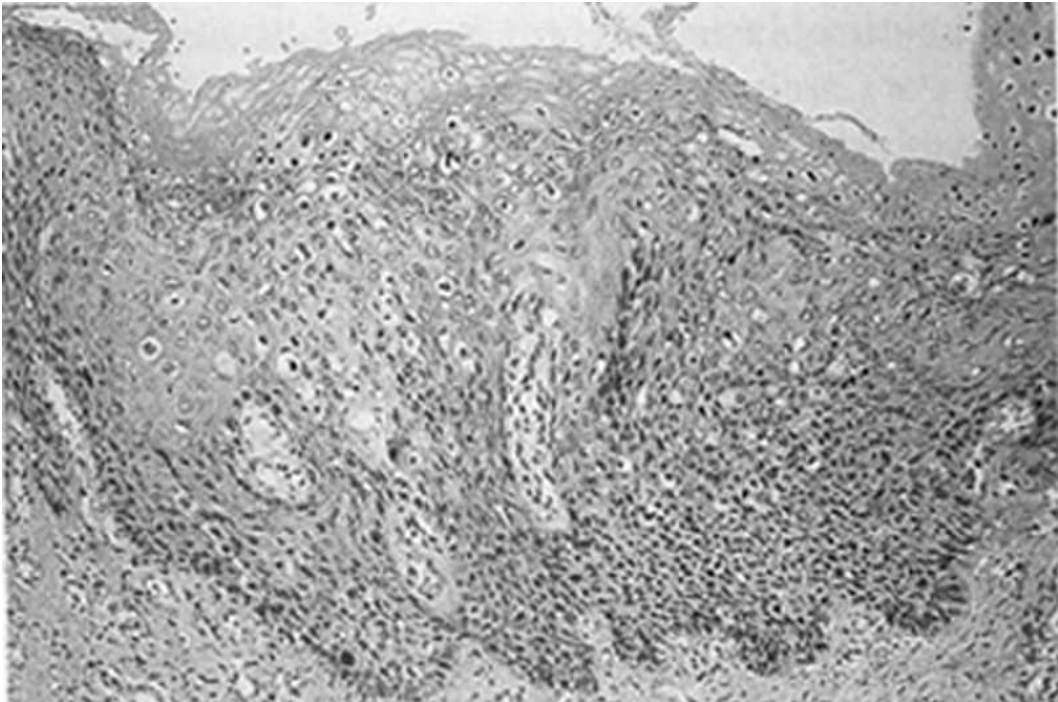
[Tab 6] Histologische Veränderungen bei der VIN

- gehäufte und/oder atypische Mitosen
- Dyskeratosen (Einzelzellverhornung) oder Kernatypie einschließlich Riesenzellbildung
- Störung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Kerns
- Hyperchromasie
- Basale Hyperplasie
- Stellenweise große Nukleolen
- Hyper- und Parakeratosen
- Akanthosen
- Zellverklumpungen
- Erhalt der Basalmembran

Feige, Rempen, Würfel, Jawny, Caffier; Frauenheilkunde (2. Auflage)  
Urban & Fischer Verlag; Seite 668

Kennzeichnend für eine HPV-Assoziation ist das Vorkommen von Koilozyten, atypischen Plattenepithelzellen mit balloniert wirkendem Zytoplasma. Die Graduierung der VIN wird in Abhängigkeit vom Ersatz des normalen Plattenepithels durch proliferative atypische Zellen vorgenommen. Im Falle der VIN I beschränken sich die atypischen Zellen auf das untere Drittel des Epithels, während sie sich bei der VIN II bis in das mittlere Drittel erstrecken. Die Diagnose der VIN I kann aufgrund der geringen Zahl atypischer Zellen Schwierigkeiten bereiten, hingegen lassen sich in der VIN II bereits atypische Mitosen nachweisen. Reine VIN I bis II kommen eher selten vor, finden sich aber regelhaft im Randbereich der

VIN III. Hautanhangsgebilde, wie die Schweißdrüsen oder die Haarfollikel sind in mehr als 50% der Fälle mitbefallen [150].



[Abb. 4]: Vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad III

Völliger Ersatz des regelrechten Epithels durch atypisch neoplastische Zellen. Die Basalmembran ist erhalten.

(In: Feige, Rempen, Würfel, Jawny, Caffier, Hrsg.  
Frauenheilkunde (2. Auflage) 2000  
Urban & Schwarzenberg München / Jena; Seite: 667)

Die VIN III zeigt einen vollständigen Ersatz des Plattenepithels durch atypische Zellen. Hyperkeratose, Parakeratose und Dyskeratose können ebenfalls mitbeobachtet werden [174]. Histologisch kann die VIN III verschiedene Differenzierungen aufweisen.

[Tab 7]: Histologische Subtypisierung der VIN III

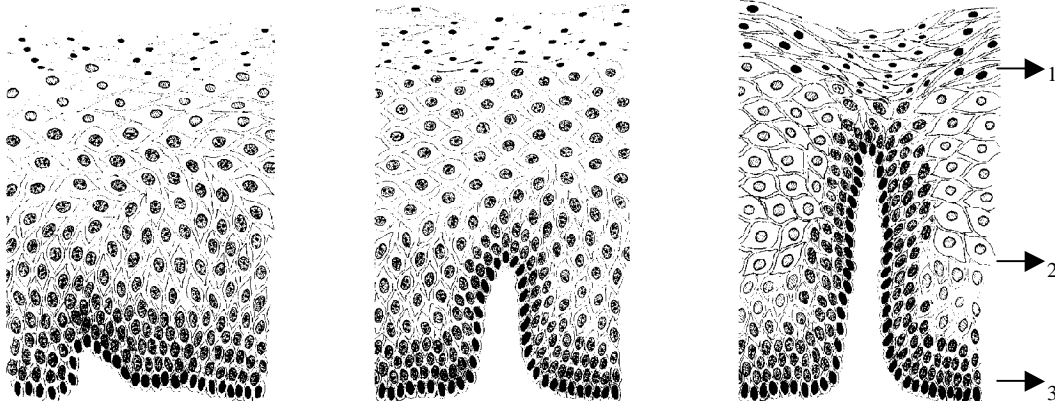
VIN III	Subtypisierung
Klassische VIN (HPV-positiv)	basaloider Typ kondylomatöser Typ Mischtyp
Differenzierte VIN (simplex; HPV-negativ)	basale Atypie Eosinophilie Verhornungsstörungen möglich

(Ander S, Riethdorf L, Löning Th  
Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitale;  
Gynäkologe 2001; 34: 592)

Der basaloide Typ der VIN ist durch ein verbreitertes Epithel mit relativ glatter Oberfläche und einem nahezu vollständigem Ersatz durch atypische Zellen des parabasalen Typs gekennzeichnet. Die Zellen weisen schlecht differenzierte Zellmembranen, ein schmales Zytoplasma und vergrößerte, hyperchromatische Zellkerne auf. Koilozyten lassen sich vor allem in den oberflächlichen Zellschichten nachweisen.

Der kondylomatöse Typ zeigt eine unregelmäßig konturierte (papillomatöse) Oberfläche mit ausgeprägter Para- und Hyperkeratose. Das Epithel weist in aller Regel eine atypische Ausreifung auf. Es finden sich eine vergrößerte Kern-Plasma-Relation der Zellen, Einzelzellverhornungen, multinukleäre Riesenzellen und vor allem Koilozyten (so genanntes atypisches Kondylom). Das verbreiterte Epithel kann sich tief in das Stroma vorschieben, so dass die dermalen Papillen als schmale, bindegewebige Septen imponieren.

Beim Vorliegen vom basaloid-kondylomatösen Mischtypen der VIN ist eine Einordnung nach der mengenmäßig überwiegenden Komponente vorzunehmen.



Parakeratose I: Die Parabasalzell - schicht ist stark verbreitert, die Intermediärzellschicht sehr schmal. Es folgt eine Schicht mit kleinen Zellen mit pyknischen Kernen.

Parakeratose II: Die stark verbreiterte Parabasalzellschicht reicht bis unter die nur aus wenigen Lagen kleiner Parabasalzellen. Bestehenden Oberfläche.

Parakeratose III: mit Hornperlenbildung. Die Stromapapillen sind stark erhöht, darüber befinden sich dicht liegende Parabasalzellen Die sich zu Hornperlen verdichten.

[Abb.5]: Parakeratose im schematischen Bild  
(1=Stratum corneum, 2= Str. spinosum, 3= Str. basale)  
Mit zunehmender Parakeratose kommt es zum Erhalt der Zellkerne bis ins Stratum corneum.

(Jaques Jenny

In : Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der Praxis  
Huber-Verlag, Bern 1993; S. 147)

Der differenzierte Typ (so genannter Simplextyp) der VIN ist durch eine basale Atypie der unteren zwei bis drei Zelllagen bei erhaltener Ausreifung und nur leichter nukleärer Atypie des oberflächlichen Epithels gekennzeichnet. Die basalen Zellen zeigen eosinophiles Zytoplasma, unregelmäßig verteiltes Chromatin und prominente Nukleolen. Nicht selten bilden sich Hornperlen aus. Jedoch lässt der Grad der Kernatypie des

„differenzierten“ Typs in der Regel eine Abgrenzung gegenüber der ebenfalls auf die basalen Zellen beschränkte VIN I zu.

Zu diagnostischen Schwierigkeiten hinsichtlich der Abgrenzung einer VIN III zu invasiven Neoplasien kann es durch die etwa in 2/3 der Fälle auftretende Involvierung von adnexalen Strukturen der Haut durch atypische Zellen kommen. Eine Abgrenzung ist bei eingehender Betrachtung mehrerer histologischer Einzelpräparate jedoch in aller Regel möglich, da die VIN eine erhaltene Basalmembran mit deutlicher Epithel-Stroma-Grenze aufweist und isolierte, unscharf begrenzte Nester atypischer Zellen sowie eine desmoplastische Stromareaktion fehlen. In Zweifelsfällen kann auch eine Messung der Tiefenausdehnung der Neoplasie hilfreich sein, da die Beteiligung von Haarfollikeln eine Tiefe von  $>2,5$  mm, gemessen von der Basalmembran des Deckepithels, selten überschreitet [158]. Gleiches gilt für die Beteiligung glandulärer Strukturen, die maximal bis zu einer Tiefe von 1 mm vorkommen. Eine darüber hinausgehende Tiefenausdehnung muss an ein invasives Wachstum denken lassen [4].

#### **4.5.2.1 Unterschiede in der histologischen Beurteilung**

Wie schwierig die Beurteilung des histologischen Präparates einer VIN ist, zeigte eine Studie von Preti et al.. Hierbei wurden 66 verschiedene histologische Präparate von Vulvabiopsien an sechs renommierte Pathologen in ganz Europa verschickt und die jeweiligen Beurteilungen miteinander verglichen. Die Übereinstimmung zwischen den Pathologen im Bezug auf das Grading der VIN war dabei befriedigend, es zeigten sich jedoch große Unterschiede bei weiteren Beurteilungskriterien, wie HPV-Infektion, Anwesenheit von verschiedenen Zellmustern oder Probenadäquatheit. Während bei den höhergradigen vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN II und III) eher eine Übereinstimmung erkennbar war, stimmten die Beurteilungen bei der VIN I in nur 5% der Fälle überein. Bei der VIN I war eine deutliche Abweichung über das Vorhandensein von Atypien zu erkennen, wie auch bei den zusätzlichen Beurteilungskriterien (Hyperplasie, Dyskeratosen usw.) [148]. Bei der Terminologie waren die Unterschiede nur marginal, es wurde durchweg die gängige Einteilung mit VIN I-III verwendet.



#### **4.5.2.2 Fehlerhafte Dokumentation der VIN neben Vulvakarzinomen**

In vielen retrospektiven Studien, so zum Beispiel von Zaki et al., mit Nachuntersuchungen von bereits beurteilten histologischen Präparaten und klinischen Untersuchungsbefunden konnte gezeigt werden, dass sowohl von den Klinikern als auch speziell von den Pathologen bei einem diagnostizierten Vulvakarzinom die Randbereiche und die darin enthaltenen Nebenerkrankungen (VIN, Lichen sclerosus usw.) kaum oder nur unzureichend mitdiagnostiziert wurden. Das Problem dieser fehlerhaften Diagnosestellung besteht darin, dass es bei der unzureichenden Beschreibung von Begleiterkrankungen wie der VIN III zu einer sehr hohen Rezidiv- bzw. Neuerkrankungsrate an einem Vulvakarzinom kommen kann [182]. Es gibt jedoch auch in den Studienergebnissen zu dieser Thematik große Unterschiede. Diese beziehen sich vor allem auf die prozentualen Verteilungsmuster der Ausprägung von Begleiterkrankungen. So berichten Ivanova et al. bei 35 Vulvakarzinomen von 100% Begleiterkrankungen [86]. Im Gegensatz dazu konnten Nowak-Markwitz et al. bei 46 Patientinnen mit Vulvakarzinom nur bei 17% eine Begleiterkrankung dokumentieren [141]. Die Bedeutung der genauen Dokumentation von Begleiterkrankungen der Vulva neben dem Vulvakarzinom wurde in einer Studie von Rouzier et al. hervorgehoben. Darin wird eine signifikante Abweichung der Prognose für das tumorfreie Intervall zwischen den beiden Patientengruppen gezeigt. In der 5-Jahres-Beobachtungszeit blieben 55% der untersuchten Patientinnen ohne benachbarte VIN, aber nur 38% mit benachbarter VIN rezidivfrei [156].

## **4.6 Vulva-Diagnostik**

### **4.6.1 Allgemein**

#### **4.6.1.1 Anamnese**

Die Erhebung einer exakten Anamnese ist beim Vorliegen vulvärer Erkrankungen oft problematisch. Während bei jüngeren Patientinnen die Vorgeschichte meist unmittelbar mit dem eher akuten Krankheitsbild verknüpft ist (Trauma, Fehlbildung, Infektion, Tumor), bestehen bei älteren Frauen in der Regel chronische Läsionen, deren möglicher Zusammenhang mit der Vorgeschichte (z. B. Diabetes, perniziöse Anämie, plastische Operationen, Strahlentherapie, psychoneurotische Erkrankungen, chronische Inkontinenz, allergische Diathese, frühe Menopause, spezielle dermatologische Krankheitsbilder usw.) oft unklar ist. Hinzu kommt, dass Frauen in fortgeschrittenem Lebensalter häufig Vorsorgeuntersuchungen scheuen, Fragen aus dem Intimbereich ungern beantworten, ein oft mangelhaftes Erinnerungsvermögen haben, sich leicht an einen pathologischen Befund gewöhnen und eine gewisse Indolenz zeigen. Eine Diskrepanz zwischen subjektivem Beschwerdebild und makroskopischem Befund ist nicht ungewöhnlich [32]. Die Leitsymptome Pruritus, Brennen, Parästhesie und Koitusschmerz können, müssen jedoch nicht mit sichtbaren Veränderungen einhergehen und umgekehrt sind makroskopische Läsionen nicht immer mit subjektiven Beschwerden verbunden. Die ungefähre Laufzeit eines Vulvabefundes sollte jedoch in jedem Fall in Erfahrung gebracht werden.

#### **4.6.1.2 Einfache klinische Exploration**

Das äußere Genitale der Frau bietet von der Kindheit bis ins Senium eine Fülle von Erkrankungsmöglichkeiten, wobei die Ätiologie im Einzelfall sehr unterschiedlich sein kann. Das wechselhafte Bild und die multizentrische Lokalisation vieler Erkrankungen stellen den Untersucher jedoch häufig vor erhebliche differentialdiagnostische Probleme. Die richtige Zuordnung wird besonders kompliziert, wenn die Überlagerung mehrerer Läsionen zu einem Mischbild führt. Eine exakte, nachvollziehbare Befundbeschreibung ist deshalb essentiell. [138]

#### **4.6.1.3 Inspektion und Palpation**

Eine Anzahl von Erkrankungen kann bereits makroskopisch mit ausreichender diagnostischer Sicherheit zugeordnet werden, wie z. B. Mißbildungen, traumatische Läsionen, Zysten (z. B. Bartholini-Zysten), bestimmte Tumorarten, Infektionen (z. B. Kondylome), einfache (physiologische) Altersatrophien und der Lichen sclerosus in seiner klassischen Ausprägung. Das große Problem bei der makroskopischen Beurteilung vieler anderer Erkrankungen ist ihr oft wechselhaftes Bild und ihre multizentrische Lokalisation. Es ist möglich, dass die gleiche Grunderkrankung in verschiedenen klinischen Bildern auftritt und umgekehrt ein bestimmter klinischer Befund durch unterschiedliche Krankheitsprozesse verursacht wird. Eine korrekte klinische Diagnose wird fast unmöglich, wenn durch Überlagerung mehrerer Auffälligkeiten ein gemischtes makroskopisches Bild entsteht, was gerade bei dystrophischen

Läsionen häufig vorkommt. Auch bei Präkanzerosen und frühen invasiven Karzinomen sind die Befunde nur selten typisch, dagegen häufig irreführend. Daher sollte die klinische Anhebsdiagnose bei solchen "clownhaften" Zustandsbildern nicht voreilig gestellt werden. Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es daher sinnvoll, den makroskopischen Befund so lange deskriptiv wiederzugeben, bis durch Einsatz weiterer Untersuchungsmethoden die Abklärung herbeigeführt werden kann.

[Tab 8] Mögliche deskriptive Begriffe der klinischen Befunddokumentation

- Beschreibung der Farbe
  - Leukoplakie
  - Erythroplakie
  - Sonstiges (z.B. Pigmentierung)
- Beschreibung des Niveaus
  - Verdickung bzw. Tumor
  - Atrophie
  - Defekte bzw. Ulkus
- Beschreibung der Konsistenz
  - Weich
  - Hart
- Beschreibung der Ausdehnung
  - Größe
  - Diffus oder nicht diffus
- Beschreibung der Lokalisation

(Nauth HF; Vulvazytologie – Kolposkopie, Histologie und Zytologie an der erkrankten und normalen Vulva: 1986; S.11)

Die häufigste Lokalisation ist an den Labia minora, wobei in den meisten Fällen eine Multifokalität nachzuweisen ist. Makroskopisch finden sich flache oder leicht erhabene Läsionen von rötlicher oder weißlicher Färbung. Pigmentierte Läsionen entsprechen häufig einer VIN III. Im Falle eines perianalen Befalls ist die Ausbreitung bis in den Anus möglich [8].

#### **4.6.1.4 Einfache klinische Zusatzmaßnahmen**

##### **4.6.1.4.1 Verlaufskontrolle**

Vulvaveränderungen, die sich innerhalb weniger Wochen nicht spontan oder durch therapeutische Maßnahmen zurückbilden und damit chronisch sind, müssen unter exakter Verlaufskontrolle gehalten werden, um eine Pro- oder Regression erfassen zu können. Die alleinige makroskopische Befundbeschreibung ist jedoch hierfür unzureichend, da sie zu subjektiv ist und selbst beim gleichen Untersucher zu stark variiert. Die beste Möglichkeit zur Dokumentation ist die Fotografie, wobei eine makroskopische Nahaufnahmen möglich sein muss. Das Sofortbildverfahren stellt dabei eine technische Erleichterung dar. Besser ist noch die digitale Fotografie mit idealer Befundspeicherungs- und Übermittlungsmöglichkeit an einen Kollegen, der eine Zweituntersuchung vornimmt.

#### 4.6.1.4.2 Optische Vergrößerungstechniken

Mit Hilfe einer Lupe oder eines Kolposkops können Epithelveränderungen präziser beschrieben und früher erkannt werden als mit dem unbewaffneten Auge. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass der Farbcharakter einer Läsion für die Art der Grunderkrankung recht unspezifisch ist und eine große Variationsbreite aufweist. Die Hautfarbe hängt von mehreren Faktoren ab:

Das Stroma fungiert als Lichtquelle und ist bei akuten Entzündungen, aber auch bei Malignomen hypervaskularisiert, was zu oberflächlicher Rötung führt. Andererseits verursachen dystrophische Prozesse durch Sklerosierungsvorgänge eine Hypovaskularisation und damit Hautblässe.

Der unverhornte Epithelanteil stellt den ersten Filter dar, der sich bei chronischen Entzündungen, Papilloma-Virusinfektionen und hyperplastischen Dystrophien verbreitert (Akanthose), wodurch Weißfärbung resultiert (solange im Stroma keine begleitende Entzündung eine Farbneutralisierung bewirkt). Die hypoplastische Form der Dystrophie (Lichen sclerosus) führt zur Epithelverschmälerung mit Nivellierung der Reteleisten (Atrophie), was im Grunde eine Hautrötung bewirkt. Allerdings sind die Sklerosierungsvorgänge im Stroma oft so ausgeprägt, dass eine Farbneutralisierung bzw. Weißfärbung vorherrscht.

Das Stratum corneum stellt den zweiten Filter dar und kann sich bei chronischen Irritationen der Haut (Entzündungen, hyperplastischen Dystrophien, Papilloma-Virusinfektionen, Malignomen usw.) verbreitern (Hyperkeratose), wodurch eine Weißfärbung hervorgerufen wird. Die Hornschicht reagiert jedoch individuell sehr unterschiedlich und hypertrophiert durch die genannten Krankheitsprozesse zwar häufig, jedoch nicht regelmäßig.

Der Pigmentgehalt der Haut stellt einen zusätzlichen Filter dar, der ebenfalls eine Rolle in der Farbgebung spielen kann. So kommt es bei einem Drittel aller Carcinoma in situ aus unbekanntem Gründen zu einer bräunlichen Hautfärbung infolge Hyperpigmentierung. Andere Krankheitsprozesse (Vitiligo) gehen mit Depigmentierung einher und bewirken dadurch eine Weißfärbung.

Ein und dieselbe Erkrankung kann damit unterschiedliche Veränderungen der genannten Hautschichten bewirken, und umgekehrt kann eine bestimmte Hautschicht durch mehrere Erkrankungen in gleicher Weise beeinflusst werden. Von der Hautfarbe kann daher in der Regel nicht auf eine bestimmte Krankheit geschlossen werden. Bei Erythroplakien kann aber das regelmäßige Muster einer entzündlich bedingten Hypervaskularisation von dem atypischen Gefäßverlauf (z.B. Kalibersprünge, abnorme Gefäßaufzweigung usw.) präkanzeröser oder maligner Läsionen unterschieden werden. Solche erythroplakischen Veränderungen treten am schwach oder nicht verhornten Epithel des Introitus vaginae häufiger auf als im übrigen Vulvabereich, wo leukoplakische Prozesse überwiegen. Leukoplakien bewirken eine so starke Lichtfilterung, daß eine optische Tiefenauflösung nicht möglich ist und Vaskularisationsmuster nicht erkannt werden können. Es ist jedoch möglich, die Art einer Leukoplakie genauer zu beschreiben, wobei im Niveau der übrigen Haut liegende Weißfärbungen üblicherweise harmloser eingestuft werden als prominente Veränderungen. Da an der Vulva kein der Portio vergleichbares "Drüsenfeld" vorliegt und das Epithel fast durchweg verhornt ist, treten die von der Cervix uteri her bekannten kolposkopischen Bilder (z. B. Mosaik, Punktierung usw.) an der Vulva nicht in gleicher Weise auf [138].

#### 4.6.1.4.3 Kolposkopie

Die Kolposkopie wurde 1925 von Hinselmann erstmals als Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio beschrieben [76]. Die Kolposkopie fand jedoch in nur sehr wenigen Kliniken dieser Zeit Anwendung und führte häufig zu Diskussionen über deren Wertigkeit. Viele unserer jetzigen Kenntnisse über die Entstehung und das Wesen des Kollumkarzinoms wurden daher erst in neuerer Zeit gewonnen [159].

Es ist einleuchtend, dass durch die optimale Belichtung und Vergrößerung, wie sie das Kolposkop bietet, die Diagnostik im sichtbaren Genitalbereich verbessert werden kann. Sie ermöglicht zusammen mit der Essig- und Jodprobe die Erkennung gut- und bösartiger Veränderungen der Vulva, Vagina und Portio, die der Inspektion mit bloßem Auge entgehen.

Die Kolposkopie erlaubt rasch, sicher und ohne großen Aufwand:

- die Beurteilung einer Vielfalt physiologischer Veränderungen,
- die Erkennung der Quelle des Fluors,
- die Einstufung entzündlicher Erkrankungen mit Bezug auf Form, Intensität und Lokalisation,
- die Beurteilung atrophischer Veränderungen,
- die Beurteilung gutartiger metaplastischer und reparativer Vorgänge,
- eine Verbesserung der Krebsfrühdiagnostik.



#### **4.6.1.4.4 Kolposkopische Untersuchung**

Bei der kolposkopischen Untersuchung werden berücksichtigt:

- das Relief, die Farbe, die Durchsichtigkeit, Verletzlichkeit der Epitheloberfläche,
- die flächenhafte Ausdehnung und die Art der Begrenzung von Epithelveränderungen (scharf oder unscharf) gegenüber dem normalen Epithel, sowie Niveauunterschiede zwischen normalem und verändertem Epithel,
- die Feinheiten des Gefäßmusters, die Blutkapillardistanz.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Resultate der alleinigen Betrachtung der Vulva durch zusätzliche Anwendung von Essigsäure und Lugolscher Lösung wesentlich verbessert werden können [138].

#### **4.6.1.4.5 Einfache Infektionsdiagnostik**

Die wichtigste einfache klinische Zusatzmaßnahme ist die Beurteilung des Nativpräparats im Mikroskop. Eine Pilzinfektion oder eine massive bakterielle Entzündung ist im Phasenkontrastmikroskop leicht erkennbar. Die alleinige Feststellung einer Kokken- oder Mischflora ist bei Hautabstrichen jedoch nicht ungewöhnlich, sondern physiologisch. Auf einen Entzündungsprozess weisen die Intensität der Bakterienflora und die Begleitelemente der Entzündung, wie z. B. Leukozyten hin. Bakterien- und Pilzkulturen gehören ebenfalls zur einfachen Zusatzdiagnostik, wobei Mykosen oftmals selbst bei negativer Beurteilung des Nativpräparats aufgedeckt werden können.

#### **4.6.1.5 Spezielle Zusatzmaßnahmen**

##### **4.6.1.5.1 Essigsäure-Test**

Dieser Test umfaßt die fünfminütige Applikation von 5 %iger Essigsäure und anschließender Inspektion mit guter Lichtquelle, Lupe oder Kolposkop. Der fakultativ einsetzbare Test läßt in erster Linie die Grenzen für die geplante chirurgische Therapie genitaler Warzen sichtbar werden. Die positive Essigsäurereaktion ist gekennzeichnet durch scharf begrenzte Weißfärbung mit sichtbaren Gefäßen, die unregelmäßig konfiguriert sind.

Nachteil: Die unspezifische Weißfärbung einiger entzündlicher Dermatosen macht die Interpretation für Ungeübte schwierig. Es sollte hieraus keine Überdiagnostik erfolgen [130].

##### **4.6.1.5.2 Toluidin-Blau-Probe (Collins-Test)**

Die Methode stellt eine Nativfärbung dar und beruht auf der Eigenschaft der Epidermis, im Falle von Parakeratose einen aufgetragenen Vitalfarbstoff zu speichern. Da jedoch viele unterschiedliche Vulvaerkrankungen mit einem verstärkten Kerngehalt der Hornschicht, im Sinne von Para- oder Dyskeratose, einhergehen, ist das Resultat der Probe bei positivem Ausfall unspezifisch. Bei negativem Ausfall, d. h. bei Fehlen der Farbagggregation, ist ein präkanzeröser oder maligner Prozeß höchst unwahrscheinlich. Die Methode ist präoperativ besonders wichtig, um blau angefärbte Areale, und damit potentiell atypische Hautbezirke, möglichst komplett reseziieren zu können [92]. Außerdem hat die Methode einen Stellenwert in der Verlaufskontrolle pathologischer Befunde, um eine Pro-

oder Regression genauer analysieren zu können. Zusätzlich dient die Probe der Lokalisation solcher Veränderungen, von denen gezielte zytologische Kontaktabstriche abgenommen werden können. Bei der Beurteilung der Probe ist zu berücksichtigen, daß das unverhornte Epithel des Introitus vaginae sowie alle Epitheldefekte (z. B. Wunden, Rhagaden, Exkorationen) sich ebenfalls blau anfärben.

In einer Studie von Joura et al. wurde retrospektiv die Effektivität des Collins-Test erfasst. Hierzu wurden insgesamt 24 Frauen mit VIN III und 72 Frauen mit nicht-neoplastischen Auffälligkeiten untersucht. Das Vulvaepithel der Frauen mit VIN III konnte zu 100% angefärbt werden, zu 83% bei VIN I-II, zu 50% bei Hyperplasie und nur zu 10% bei Lichen sclerosus. Die Unterschiede in der Anfärbbarkeit waren in dieser Arbeit statistisch signifikant. Die Sensitivität für die VIN lag bei 92%. Die Schlussfolgerung zeigte, daß der Toluidin-Blau-Test billig ist und so zur Entdeckung von VIN III gut genutzt werden kann, um dann eine Biopsie aus den auffälligen Bereichen zu entnehmen [47].

#### **4.6.1.5.3 Erweiterte Infektionsdiagnostik**

Sie dient der Erfassung spezieller, mit einfachen Mitteln nicht diagnostizierbarer Erreger. Einen besonderen Zukunftsaspekt stellt die Diagnostik einer Papilloma-Virusinfektion mit Hilfe der HPV-DNA-Hybridisierungstechnik dar, die bisher nur an größeren medizinischen Zentren möglich ist. Sie gestattet die Differenzierung von "low risk"- und "high risk"-Infektionen, da die Virustypen 6 und 11 vorwiegend in harmlosen Condylomata acuminata vorkommen, während die Typen 16, 18 und 31 (= high-risk HPV) eng mit der Kanzerogenese verknüpft zu sein scheinen und in dysplastischen Prozessen und Karzinomen häufig nachgewiesen werden. Der spezifische Nachweis von Herpes-simplex-Infektionen ist entweder über den Virusnachweis im Bläscheninhalt durch kulturelle Anzucht möglich, oder auch durch direkten Virusnachweis im Fluoreszenztest am Ausstrichpräparat (nicht so zuverlässig wie die Kultur). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Serologie bei Antikörperkonversion (von negativ zu positiv) bzw. in einem Antikörperanstieg (IgM-Antikörper) zwischen der Akutbestimmung und einer Zweitbestimmung nach zirka zwei bis drei Wochen [143].

#### **4.6.1.5.4 Cytospin monolayer technique**

Als ein neuer Versuch der Diagnosetechnik versuchte Levine et al. mit der „cytospin monolayer technique“ (Dünnschicht-Technik) ein schnelles, billiges und nicht-invasives Verfahren bei der Vulvadiagnostik einzuführen. Es wurden hierzu von 23 Frauen mit einer Symptomatik an der Vulva Brush-Zytologien entnommen, welche mit der „cytospin monolayer technique“ präpariert und anschließend nach Papanicolaou gefärbt wurden. Die Beurteilungen durch die Pathologen erfolgten ohne deren Wissen über die Anamnese oder die Symptome der Patientinnen. Die Ergebnisse wurden durch Biopsie als jeweilige Referenzdiagnostik evaluiert. Mit Hilfe dieser Technik konnten 91% der Diagnosen einer VIN richtig gestellt werden. Diese Technik erlaubt es also, neoplastische von nicht-neoplastischen Läsionen zu unterscheiden. Diese schnelle, nicht invasive und billige Methode kann vielleicht bald eine Rolle in der Diagnostik der Vulvaerkrankungen spielen [123]. Hierzu müssen sicher noch größer angelegte Studien folgen, um die Ergebnisse in einem Großkollektiv zu evaluieren.

#### **4.6.1.5.5 Vulvabiopsie**

Die Indikation für eine histologische Untersuchung soll bei Vorliegen von Vulvaerkrankungen möglichst weit gestellt werden. Erkrankungen, die bereits eine jahrelange Laufzeit haben oder die auf Therapiemaßnahmen nicht in absehbarer Zeit ansprechen, sollten unbedingt bioptisch abgeklärt werden. Die Vulvabiopsie kann problemlos ambulant in Lokalanästhesie (mit kleinster Kanüle) innerhalb weniger Minuten durchgeführt werden, ist fast schmerzlos und erfordert kein aufwendiges Instrumentarium, keine langen Vorbereitungen (wie Rasur, sterile Abdeckung usw.) und keine komplizierte Wundnachsorge. Zur Vorbereitung sollte eine mehrmalige gründliche Hautdesinfektion stattfinden. An mit Haut bedeckten Körperpartien, wie der Vulva, ist die Stanzbiopsie der sonst in der Gynäkologie üblichen Knipsbiopsie überlegen, da die Eindringtiefe bei gleich großem Oberflächendefekt variabel ist und daher stets tief genug ausgestanzt werden kann. Die Methode kann mehrfach pro Sitzung angewendet werden und auch gegebenenfalls in kurzen Zeitabständen wiederholt werden. Kleinere umschriebene Prozesse können bei Bedarf "in toto" reseziert werden.

Die bioptische Abklärung kann nur dann zu adäquaten und reproduzierbaren klinisch-therapeutischen Konsequenzen beitragen, wenn eine einheitliche histopathologische Nomenklatur besteht [138]. Insgesamt muss gesagt werden, dass eine Vulvoskopie mit Biopsie von auffälligen Bereichen, auch wenn keine Symptome vorhanden sind, die effektivste Methode darstellt, um eine intraepitheliale Neoplasie zu diagnostizieren [31].

#### **4.6.2 Diagnostik bei der vulvären intraepithelialen Neoplasie**

Bei Verdacht auf eine vulväre intraepitheliale Neoplasie oder bei einer unklaren Symptomatik der Patientin steht die sorgfältige Inspektion im Vordergrund der Früherkennungsmaßnahmen. Diese sollte vom Geübten mit Hilfe eines Kolposkops durchgeführt werden. Denn in Studien hat sich gezeigt, dass viele der Vorläuferläsionen mit möglicher maligner Potenz nicht diagnostiziert werden. Dies lässt sich daraus erkennen, dass bei 90% der Patienten mit einem diagnostizierten Plattenepithelkarzinom der Vulva im Randbereich der Resektionsränder epitheliale Auffälligkeiten zu finden waren, welche als mögliche Präkanzerosen angesehen werden können [118]. Dies bedeutet nicht, dass man in allen Fällen eine radikale Vulvektomie durchführen soll, es muss nur ein genügend großer Abstand zum gesicherten mikroinvasiven Karzinom gehalten werden [95]. Die auffälligen Randbereiche müssen dafür in kürzeren zeitlichen Abständen und umso intensiver beobachtet werden [173]. Allerdings ist in den Vorsorgeempfehlungen nicht vorgesehen, eine kolpokopische Untersuchung des unteren Genitaltraktes routinemäßig durchzuführen. Die zytologische Untersuchung hat wegen der oftmals schwierigen Interpretation nicht den gleichen Stellenwert wie bei der Abklärung zervikaler Läsionen. Suspekte Veränderungen, insbesondere persistierende pigmentierte und nicht-pigmentierte Hyperkeratosen sowie Ulzerationen sollten großzügig zum Ausschluss einer Präneoplasie oder einer Neoplasie der Vulva durch eine Biopsie histologisch abgeklärt werden. Der gewonnene Gewebezylinder ist für den Pathologen gut für die histologische Untersuchung aufzuarbeiten. Das routinemäßige Screening auf HPV-DNA verbessert nach den bislang vorliegenden Erkenntnissen die Krebsfrüherkennungsdiagnostik nicht [109].

Bei der erweiterten klinischen Diagnostik kann das Auftragen von 3-5%iger Essigsäure oder die Verwendung des Collins-Test in Einzelfällen hilfreich sein. Es ist bei der Interpretation dieser beiden Hilfstechniken jedoch zu berücksichtigen, dass viele falsch positive Befunde durch alle, nicht präinvasiven Epitheldefekte (Erosionen, Rhagaden) erhoben werden können.

Zur eigentlichen gesicherten Diagnostik bleibt nur die Biopsie, wobei die Stanzbiopsie der Knipsbiopsie vorzuziehen ist, denn hier können die tieferen Schichten besser miterfasst werden.



## **4.7 HPV und VIN**

### **4.7.1 Ätiologie**

Von der mehr als 120 verschiedene Genotypen umfassenden Familie der humanen Papillomviren (HPV) können über 40 Typen zu Infektionen im Genitoanalbereich führen. Die Klassifizierung beruht auf DNA-Sequenzhomologien des Gens L<sub>1</sub>, welches für das Viruskapsidprotein kodiert [170]. HPV infiziert ausschließlich Epithelzellen. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch oder subklinisch und werden daher nicht erkannt. Sichtbare genitoanale Warzen werden in der Regel durch die Typen HPV 6 oder HPV 11, sogenannte low-risk HPV-Typen, hervorgerufen. Nur selten werden diese Viren in Karzinomen des äußeren Genitale identifiziert. Patienten mit sichtbaren Genitalwarzen können gleichzeitig mit unterschiedlichen HPV-Typen infiziert sein. Weitere HPV-Typen, wie HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33 und HPV 35, werden regelmäßig in Vorstadien des Cervixkarzinoms (cervikalen intraepitheliale Neoplasie, CIN) nachgewiesen. Extrem selten werden diese high-risk HPV-Typen auch in den gutartigen genitoanal Warzen gefunden. Regelmäßig, wenn gleich seltener als in cervikalen Neoplasien, werden Genome von HPV-Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 in invasiven vulvären Karzinomen und vulvären intraepithelialen Neoplasien nachgewiesen [52, 187]. Beim Morbus Bowen, bei der Erythroplasie de Queyrat und bei der bowenoiden Papulose, welche unter der Bezeichnung VIN III subsummiert werden, handelt es sich histopathologisch um schwere, v.a. HPV 16-assoziierte intraepitheliale Neoplasien.

#### 4.7.2 Epidemiologie

Genitoanale HPV-Infektionen gehören neben Infektionen durch Chlamydien und Herpes simplex Viren zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. Die wichtigste klinische Manifestationsform der sexuell übertragbaren HPV-Infektionen sind die benignen genitoanalen Warzen. In den USA und in Europa werden Warzen des Genitoanalbereiches bei ca. 1 % der sexuell aktiven Erwachsenen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr nachgewiesen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Die Prävalenz nimmt dabei mit steigendem Alter von 23,9% bei den unter 20-Jährigen auf 13,7% unter den 35- bis 39-Jährigen ab [54]. Subklinische HPV-Infektionen lassen sich durch Essigsäuretest, Kolposkopie und Zytologie bei ca. 4 % der sexuell aktiven Personen identifizieren. Die latente HPV-Infektion mit alleinigem Nachweis der viralen DNA ohne klinische, histologische, zytologische oder kolposkopische Auffälligkeit findet sich bei ca. 10 % dieser Altersgruppe. Der Anteil von HPV-Antikörper-positiven Personen wird (in Abhängigkeit vom Sexualverhalten) auf bis zu 50 % der Bevölkerung geschätzt [101]. Die Prävalenz nachweisbarer HPV-Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Bei 80 % der HPV-Infizierten ist nach einem Zeitraum von ca. 12 Monaten molekularbiologisch HPV nicht mehr nachweisbar. Nur bei 20 % wird eine Persistenz oder Progredienz beobachtet [48].

### 4.7.3 Übertragungsweg

Außer bei Geschlechtsverkehr ist eine Übertragung durch Schmierinfektionen, durch gemeinsames Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich. Die Übertragung der HPV-Infektion unter der Geburt von der Mutter auf das Neugeborene kann einerseits zu genitoanalen Warzen, andererseits auch zu Larynxpapillomen führen. Die Infektion des Neugeborenen scheint sowohl von sichtbaren als auch von sogenannten subklinischen HPV-Infektionen des mütterlichen Genitale ausgehen zu können. Sexueller Missbrauch kann bei Kindern zum Auftreten von Warzen im Genitoanalbereich führen. Ingram und Mitarbeiter konnten in einer großen Studie an Kindern mit Genitoanalwarzen zeigen, daß 43 % der Kinder sexuell missbraucht worden waren [85]. Dies ist jedoch bei anderen Autoren umstritten, so wird gerade bei Kindern ein anderer wichtiger Übertragungsweg für HPV in der Auto- bzw. Heteroinokulation z.B. ausgehend von Fingerwarzen (v.a. HPV 2-Typ) gesehen. Neben der Möglichkeit einer maternofetalen HPV-Übertragung kann dies eine Erklärung für das Auftreten genitaler Warzen bei Kindern durch engen, nichtsexuellen Kontakt in der Familie sein. [54] Die Inkubationszeit genitoanaler Warzen beträgt vier Wochen bis mehrere Monate. Begleitumstände wie Vulvitis, nässende Ekzeme, Ausfluss und Ödeme sowie Fehlbildungen können die klinische Ausprägung der HPV-Infektion fördern. Den wichtigsten unabhängigen Risikofaktor stellt die Anzahl der Sexualpartner während des Lebens dar [96]. Andere sexuell übertragbare Erkrankungen wie z.B. AIDS, Herpes genitalis, Syphilis, die Infektion mit Chlamydia trachomatis können einen Einfluss auf den Verlauf und auch auf die Behandlung der Genitalwarzen haben. Ein

wichtiger Kofaktor ist der Nikotinabusus. Auch Drogen, wie Cannabis, Kokain u.a., sowie immunsuppressive Medikamente spielen eine Rolle.

#### **4.7.4 Klinisches Erscheinungsbild**

Condylomata acuminata sind die häufigsten benignen Tumoren des äußeren Genitoanalbereiches. Es handelt sich um stecknadelkopfgroße, bis mehrere Zentimeter große Papeln rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe. Condylomata acuminata treten meistens multiple auf, neigen zur Beetbildung und können gelegentlich riesenhafte Tumorkonglomerate ausbilden (Condylomata gigantea). Condylomata acuminata gehören zu den genitoanal Warzen, die eine multiforme Morphologie aufweisen können [64].

Folgende Erscheinungsformen genitoanaler Warzen existieren:

- Condylomata acuminata
- Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein Tumoren)
- Keratotische Genitalwarzen
- papulöse, warzenähnliche Effloreszenzen
- Condylomata plana

Genitalwarzen neigen zur Dissemination und zur Multifokalität, wobei hauptsächlich die Genitalregion, die perianale Haut, die Perinealregion, seltener die Inguinal- und Pubesregion befallen werden. Gelegentlich werden auch extragenitale Regionen (Mamille, Mundschleimhaut, Larynx) mit genitalen HPV infiziert mit der Folge kondylomähnlicher Epithelveränderungen.

Manifestationslokalisation am Genitale:

- hintere Kommissur
- Labia minora
- Labia majora
- Introitus vaginae
- Vagina / Cervix uteri
- Urethra

Harnröhrenkondylome sind dabei nur bei maximal 8 % der Frauen mit gleichzeitigen vulvären Warzen nachweisbar. Warzen des Analkanals liegen bei ca. jeder fünften Frau mit bestehenden Condylomata acuminata der Vulva vor. Beide Geschlechter weisen nur extrem selten Condylomata acuminata proximal der Linea dentata auf.

#### **4.7.5 Symptomatik**

Meistens sind Genitalwarzen vollständig asymptomatisch. Eine Verwechslung mit anderen harmlosen Erkrankungen wie z.B. Hämorrhoiden ist möglich. Seltene Begleitsymptome sind Juckreiz, Brennen, (Kontakt-) Blutungen und Fluor. Psychische und psychosoziale Reaktionen sind häufig. Sie können einen entscheidenden Einfluss auf das Sexualleben haben und zu Angst, Schuldgefühlen und Störungen im Selbstbewußtsein führen. Weiterhin können Genitalwarzen bei den Patienten Sorgen um die Fertilität und Krebsangst auslösen.

#### **4.7.6 Verlauf**

Genitalwarzen können über Monate und Jahre persistieren. In bis zu 30 % der Fälle heilen Genitalwarzen spontan ab. Die Spontanremission nach der Schwangerschaft und nach Absetzen immunsuppressiver Therapie weist auf die besondere Bedeutung des zellulären Immunsystems bei der Kontrolle der HPV-Infektion hin.

#### **4.7.7 Diagnostik**

Die Diagnose einer vulvären HPV-Infektion wird primär anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt [54].

Dabei werden zwar bis zu 90% subklinischer Infektionen übersehen, dies hat aber angesichts der geringeren Persistenz der für genitale Warzen verantwortlichen Low-risk-Typen ohnehin keine Konsequenzen. In zweifelhaften Fällen oder bei Verdacht auf VIN (vulväre intraepitheliale Neoplasie) erfolgt der HPV-DNA-Nachweis, wobei ein einfacher Abstrich meist wenig Zellmaterial und DNA liefert. Günstiger ist ein Exprimieren der Läsion in den Tupfer oder die Untersuchung von Zellabschabungen oder kleinen Biopsaten [54]. Indikationen zu einer weitergehenden Diagnostik sind unsichere klinische Diagnosen, Therapieresistenz, Frührezidive und Größenzunahme trotz Therapie. Außerdem sollte bei Genitalwarzen immunsupprimierter Patienten und bei warzenähnlichen Effloreszenzen stets eine histologische Untersuchung erfolgen. Dasselbe gilt für papulöse bzw. makulöse pigmentierte, leukoplakieähnliche, polychrome und ulzerierte atypische Hautveränderungen im Genitoanalbereich. Solitäre Effloreszenzen sollten stets in toto exzidiert werden.

#### **4.7.7.1 Histologie**

Genitalwarzen mit Virusproduktion weisen charakteristische zytopathische Effekte wie perinukleäre Vakuolisierung der Stachel- und Körnerzellen in der Epidermis auf (Koilozyten). Im Korium finden sich vermehrt dilatierte z.T. ektatische Blutgefäße. Ältere Viruswarzen sind histologisch nicht sicher zu diagnostizieren. Intraepitheliale und invasive Neoplasien lassen sich histologisch eindeutig von benignen Warzen abgrenzen [9].

#### **4.7.7.2 HPV-Nachweis im Labor**

Die Methoden zum HPV-Nachweis sind unterschiedlich in ihrer Empfindlichkeit. Für die Verlässlichkeit der Ergebnisse sind die Erfahrungen des Labors von entscheidender Bedeutung (insbesondere bei der PCR-Methode). Die klassischen Methoden der viralen Diagnostik wie Elektronenmikroskopie, Zellkultur und einige immunologische Methoden sind zum HPV-Nachweis nicht geeignet. In Zellkulturen lässt sich HPV nicht anzüchten. Die etablierte Methode für den Virusnachweis in der Routine ist die Hybridisierung der Nukleinsäuren - also der Hybrid Capture microplate assay (HCII) oder die Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Der von der FDA zugelassene Hybrid-Capture-II-Test (Fa. Digene, USA) weist bereits 1 pg HPV-DNA/ml nach, seine Sensitivität und Spezifität sind mit der PCR nahezu vergleichbar. Vorteile dieser Methode sind die relativ einfache Handhabung und die gute Reproduzierbarkeit von Ergebnissen, die diesen Test zu dem am besten standardisierten HPV-Nachweisverfahren machen. Eine Identifikation des exakten HPV-Typs ist



nicht möglich, sondern es werden nur "low-risk" (6, 11, 42-44) und "high-risk" (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) HPV-Genotyp-Gruppen nachgewiesen.

Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. In entsprechend spezialisierten Laboratorien lässt sich dadurch eine Sensitivität erreichen, die den Hybrid Capture übertrifft. Allerdings sind die Befundabweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien teilweise erheblich. Für zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen ist der HPV-DNA-Nachweis mittels PCR in einer darauf spezialisierten Einrichtung Methode der Wahl [48].

#### **4.7.7.3 Ausschlussdiagnostik**

Andere sexuell übertragbare Infektionen (STD) sollten ausgeschlossen werden. Indiziert sind in der Regel die Syphilis-Serologie und bei vorliegendem Verdacht und bei geplanter Operation die HIV-Serologie. Die Hepatitis-B-Serologie sollte fakultativ bestimmt werden.

Bei Fluor oder spezifischen Symptomen / Beschwerden sollte ein Chlamydien-PCR-Nachweis im urethralen Abstrich/Urin, Abstrichdiagnostik auf *Neisseria gonorrhoeae*, Mycoplasmen, Trichomonaden, Abstrich zum Herpes simplex Virus (HSV)-Nachweis in der Zellkultur oder über PCR durchgeführt werden. [9]

## **4.7.8 Zusätzliche diagnostische Verfahren**

### **4.7.8.1 Kolposkopie**

Ca. 25 % der Frauen mit Warzen des äußeren Genitale weisen gleichzeitig warzige Veränderungen der Portio und der Vagina auf. Bei circa jeder zweiten dieser Frauen liegt eine zervikale oder vaginale Dysplasie vor (CIN, VAIN). Aus diesem Grund müssen auch die Vorsorgeuntersuchungen am inneren Genitale besonders gründlich durchgeführt werden (Kolposkopie, Zytologie, spezieller HPV-Nachweis der Cervix uteri) [9].

### **4.7.8.2 Urethroskopie/Meatoskopie**

Bei proximal in der Urethra lokalisierten Warzen (20%) sowie bei urethralen Condylomata acuminata ist generell der Urologe miteinzubeziehen (Urethroskopie, Fotodynamische Diagnostik).

### **4.7.8.3 Rektoskopie/Proktoskopie**

Bei perianalen Warzen ist die Untersuchung des Enddarms mit dem Rektoskop erforderlich. Zur Vorbeugung einer Verschleppung der Viruswarzen in den Analkanal und zu proximalen Darmabschnitten sollten zuvor perianal lokalisierte Warzen entfernt worden sein.

#### **4.7.8.4 Der Essigsäure-Test**

Dieser Test umfaßt die fünfminütige Applikation von 5 %iger Essigsäure anschließender Inspektion mit guter Lichtquelle, Lupe oder Kolposkop. Der fakultativ einsetzbare Test läßt in erster Linie die Grenzen für die geplante chirurgische Therapie genitaler Warzen sichtbar werden. Die positive Essigsäure-Reaktion ist gekennzeichnet durch scharf begrenzte Weißfärbung mit sichtbaren Gefäßen, die unregelmäßig konfiguriert sind (Punktierung, Mosaik).

Nachteil: Die unspezifische Weißfärbung einiger entzündlicher Dermatosen macht die Interpretation für Ungeübte schwierig. Es sollte hieraus keine Überdiagnostik erfolgen [130].

#### **4.7.9 Differentialdiagnosen**

Wichtige Differentialdiagnosen anogenitaler Warzen sind benigne Tumoren wie Fibromata pendulantia, dermale Nävi, seborrhoische Warzen und bei der Frau die Mikropapillomatosis labialis vulvae. Weiterhin sind Condylomata lata beim Sekundärstadium der Syphilis, Mollusca contagiosa und die bowenoide Papulose immer in die Differentialdiagnose genitaler Warzen mit einzubeziehen. Das Gleiche gilt für das spinözelluläre Karzinom, seltener das maligne Melanom (charakteristischerweise solitäre Tumoren) und andere im Genitalbereich lokalisierte Tumoren. Stets sind bei unklarem klinischen Bild - auch bei unauffälliger Symptomatik - eine Gewebeentnahme oder eine Exzision und die histologische Untersuchung notwendig [9].

#### **4.7.10 Komplikationen**

Eine seltene Komplikation bei schwangeren Frauen ist die Verlegung der Geburtswege durch Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein Tumoren). Diese Tumoren enthalten die gleichen Virustypen HPV 6 und HPV 11 wie die klassischen Condylomata acuminata. Buschke-Löwenstein Tumoren werden auch bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Eine mögliche Infektion des Neugeborenen sollte auch immer mitbedacht werden. Die wichtigste Komplikation der genitoanal HPV-Infektion ist die maligne Entartung. Im Gegensatz zum Zervixkarzinom, das einen Altersgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr aufweist, sind Karzinome der Vulva Krebsformen, die meistens bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr beobachtet werden. Sehr selten entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome auf dem Boden lange bestehender Condylomata acuminata. Klinisch und histopathologisch handelt es sich hierbei um HPV 6- oder HPV 11- positive verruköse Karzinome [63]. Die bowenoide Papulose stellt per definitionem eine schwere vulväre oder perianale papulöse intraepitheliale Neoplasie (VIN III, PAIN III) bei jüngeren Erwachsenen (45. Lebensjahr) dar. Das klinische Bild besteht klassischerweise aus zahlreichen makulopapulösen rosafarbenen, gräulichen oder bräunlichen Effloreszenzen, die zur Konfluenz neigen [9].

#### **4.7.11 Therapie**

Patienten mit genitoanalen Warzen sollten vom behandelnden Arzt behutsam über die Natur, die Übertragbarkeit der zugrunde liegenden Papillomviren sowie über die Möglichkeiten der Behandlung informiert werden. Allen Behandlungsformen gemeinsam sind mehr oder weniger lokale Behandlungsfolgen mit Hautreaktionen wie Ödembildung und Erosionen. Diese können von Brennen und Juckreiz, gelegentlich auch von Schmerzen begleitet sein. Keines der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren kann mit Sicherheit Genitalwarzen vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten.

Wegen seiner Toxizität und seiner vergleichsweise niedrigen Wirksamkeit kann heute Podophyllin (im Gegensatz zu Podophyllotoxin) nicht mehr zur Therapie genitaler Warzen empfohlen werden [103].

Unabhängig von der gewählten Therapie kann HPV-DNA trotz erfolgreicher Therapie im Gewebe latent verbleiben und zum Wiederauftreten sichtbarer Läsionen führen. Nach zunächst erfolgreicher Therapie kommt es bei mindestens 20% bis 70 % der therapierten Patientinnen innerhalb von sechs Monaten erneut zur Warzenbildung [60].

**Aktuelle Therapieverfahren für genitoanale Warzen:****Chirurgische Verfahren**

Entfernung durch Scherenschlag / Kürette

Kryotherapie

Elektrochirurgie

Lasertherapie (Cave: Gefahr der Umgebungsinfektion)

**Kaustische Therapie**

Trichloressigsäure

**Chemotherapie**

Podophyllotoxin

**Immuntherapie**

Interferon beta

Imiquimod

#### 4.7.11.1 Empfehlenswerte Therapie genitoanaler Warzen

Im einfachsten Fall kann die Behandlung vom Patienten selbst durchgeführt werden. Sogenannte Selbsttherapieverfahren umfassen Podophyllotoxin-Lösung, Podophyllotoxin-Creme, Imiquimod-Creme und die adjuvante Interferon Gel-Therapie. Diese Verfahren sind von jenen abzugrenzen, die vom Arzt angewendet werden.

[Tab 9]: Vergleich Selbsttherapie und ärztliche Therapie (Eigenerstellung)

<b>Selbsttherapie</b>	<b>Ärztliche Therapie</b>
Podophyllotoxin (Creme/Lösung) (2x täglich für 3 Tage)	Trichloressigsäure (85% ig) Führt zu Zellnekrosen in wöchentlichem Abstand <u>gut</u> : In Schwangerschaft anwendbar
Imiquomidcreme (5% ig) (3x/Woche, max. 16 Wochen) <u>gut</u> : geringe Rezidivraten <u>schlecht</u> : lange Behandlungsdauer	Kryotherapie offene / geschlossene Verfahren <u>gut</u> : geringe Kosten, einfache Handhabung, <u>schlecht</u> : häufig Rezidive
Interferon-Beta-Gel Nach chirurgischer Entfernung 5x/Tag für 4 Wochen empfohlen bei Rezidiven	Elektrochirurgie / Laser Scherenschlag / Kürette immer Lokalanästhesie <u>schlecht</u> : bei Laser: Cave Rauchkontamination



#### **4.7.11.2 Kontraindikationen und Probleme der Selbsttherapie**

Podophyllotoxin, Imiquimod und Interferon beta sind während der Schwangerschaft kontraindiziert und nicht für die Schleimhäute, sowie Patienten mit Immunsuppression zugelassen. Bei Behandlung multipler Warzen im Analbereich mit Podophyllotoxin oder Imiquimod kann es zu schmerzhaften Erosionen kommen. In diesem Fall ist eine Lokalbehandlung durch den Arzt erforderlich [9].

#### **4.7.12 Impfung**

Eine Infektion mit bestimmten humanpathogenen Papillomviren, z.B. HPV-Typ 16, 18, 31 oder 45 ist der bedeutsamste Risikofaktor für die Entstehung der VIN. Der natürliche Verlauf dieser Erkrankung und seiner Vorstufen sowie tierexperimentelle Daten legen nahe, dass das Immunsystem sowohl die Primärinfektion (durch neutralisierende Antikörper) als auch die Progression der Erkrankung (zytotoxische T-Zellen, gerichtet gegen intrazelluläre HPV-Proteine, z.B. E7) kontrolliert.

Zur Induktion von protektiver Immunität werden virus-like particles (VLP) eingesetzt, die durch Expression des Hauptstrukturproteins (L1) mit Hilfe von rekombinanten Vektoren hergestellt werden können. Für eine therapeutische Impfung (Immuntherapie) werden entweder gereinigte virale Proteine, rekombinante Vektoren, die solche Proteine exprimieren, oder auch HPV-spezifische Peptide verwendet. Chimärische virus-like particles (CVLP), gebildet durch Expression von Fusionsproteinen (L1-E7 oder L1- plus L2-E7) können für Prophylaxe und Therapie eingesetzt werden [61].

Da die immunologische Kreuzreaktion zwischen den verschiedenen HPV-Typen - wenn überhaupt - nur sehr gering ist, werden gegenwärtig Vakzine gegen die einzelnen HPV-Typen 16, 18, 31 und 45 entwickelt. Erste klinische Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse.

Für die Entwicklung von HPV-Impfstoffen der zweiten Generation werden verschiedene Aspekte untersucht, z.B. die Identifizierung kreuzreagierender Epitope (Herstellung multivalenter Vakzine) sowie alternative Strategien für die Form der Verabreichung (Verwendung viraler Vektoren oder von nackter DNA) [58].

Prophylaktische Impfstoffe, die möglicherweise in den nächsten Jahren zum Einsatz kommen werden, könnten mittelfristig zu einem drastischen Rückgang der Inzidenz der intraepithelialen Neoplasie im unteren Genitaltrakt der Frau (VIN, CIN, AIN, VAIN) führen. Einige der Impfstoffe sind so konzipiert, dass sie auch therapeutisch eingesetzt werden können. Ausschlaggebend hierbei ist eine Immunantwort nicht nur gegen die Hüllproteine des Virus sondern auch gegen die viralen Onkoproteine E6 und E7.

Eine weitere interessante therapeutische Möglichkeit bieten small molecular drugs (antisense RNA, Zink-Bindungs-Inhibitoren oder Peptid Aptamere) mit deren Hilfe die Expression viraler Gene oder deren Funktion blockiert werden können. Einige dieser Verbindungen haben sich in Zellkulturexperimenten als hoch wirksam erwiesen. Eine Herausforderung an die Zukunft wird sein, Wege zu finden, mit denen diese Substanzen effizient und spezifisch in die Zielzellen eingeschleust werden können [45].

In einer neuen Studie von Davidson EJ et al. von 2003 wurde die klinische und immunhistologische Effektivität durch die Impfung mit TA-HPV Impfstoff geprüft. Hierbei handelt es sich um einem rekombinanten Virusimpfstoff, welcher modifizierte E6- und E7-Proteine von HPV 16 und 18 enthält. Hierbei kam es bei 13 von 18 Frauen zu einem deutlichen Rückgang der Symptomatik und eine wesentliche Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes [38a]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um Baldwin, die eine ebenso hohe Ansprechrate bei Frauen mit VIN propagierten [11a].

## **4.7.13 Problemsituationen**

### **4.7.13.1 Schwangerschaft**

Podophyllotoxin, Imiquimod und Interferon sind während der Gravidität kontraindiziert. Bei kleineren Warzen ist die Therapie mit Trichloressigsäure sicher und effektiv. Außerdem können die Kryotherapie, der CO<sub>2</sub>-/Nd-YAG-Laser und der Elektrokauter eingesetzt werden. Die Problematik bei der Kryotherapie (weniger beim Laser) während der Schwangerschaft ist die häufige Besiedlung mit Bakterien, welche zur Infektion mit Frühgeburtlichkeit führen kann. Eine Sectio caesarea ist nur bei Verlegung der Geburtswege indiziert bzw. bei möglicher kindlicher Infektionsgefahr.

### **4.7.13.2 Kindheit**

Schmierinfektionen sind sicherlich der Hauptübertragungsweg bei Kindern. Ein weiterer wichtiger Infektionsweg stellt die Auto- bzw. Heteroinokulation z.B. ausgehend von Fingerwarzen dar. Ist der Verdacht des Mißbrauchs nicht auszuräumen, sollten außer einem Venerologen immer ein Kinderarzt und ein speziell erfahrener Kinderpsychologe zugezogen werden [85]. Bei umschriebenen Warzen ist eine Kryotherapie, bei disseminierten Warzen die Entfernung mit dem Elektrokauter oder Laser in Intubationsnarkose empfehlenswert. Der Laser erscheint wegen der geringeren Infektionsgefahr hierbei besser geeignet.

#### 4.7.13.3 **Immunsupprimierte Patienten**

Genitalwarzen treten meist disseminiert auf, rezidivieren oft trotz anfänglich erfolgreicher Therapie und können tumorös wachsen. Außerdem wird häufig eine Entartung zu spinozellulären Karzinomen beobachtet. Therapie der Wahl ist die operative Entfernung. Die Therapie mit dem Elektrokauter oder Laser ist nur bei histologischer Sicherung der Diagnose indiziert.

#### 4.7.13.4 **Therapie des Sexualpartners**

Der Partner einer Patientin mit Genitalwarzen oder HPV-assoziiertes VIN, VAIN oder AIN sollte klinisch untersucht und bei nachweisbaren sichtbaren Warzen oder HPV-assoziierten Läsionen entsprechend behandelt werden.

#### 4.7.13.5 **Subklinische HPV-Infektionen**

Bei eindeutig positiver Essigsäurereaktion ist eine Gewebeprobe erforderlich, bei nicht eindeutiger Reaktion ist die Wiederholung des Tests nach drei Monaten vorzunehmen. Notwendigkeit und Art der Behandlung ergeben sich aus dem histologischen Befund.

#### 4.8 HIV und VIN

Die zunehmende Inzidenz von intraepithelialen Neoplasien des unteren Genitaltrakts der Frau, vor allem bei HIV-infizierten Frauen, und die anhaltenden Schwierigkeiten bei der Diagnose und der Behandlung haben bisher ein effektives Management erschwert. Die erschwerte Frühdiagnose hat deshalb signifikant zur größeren Erkrankung dieser Population beigetragen. Das Gesundheitsresort „The Center of Disease and Prevention“ des amerikanischen Gesundheitsministeriums hat sogar die intraepitheliale Neoplasie als einen Teil der HIV-spezifischen Erkrankungen in ihre Klassifikation aufgenommen [178].

Die Inzidenz der VIN hat sich in den Jahren von 1973 bis 1987 nahezu verdoppelt [100]. In einer Studie wurde gezeigt, daß VIN 29 Mal häufiger bei Frauen mit HIV vorkommt, als bei Frauen, welche nicht mit dem HIV-Virus infiziert sind [2]. Weil nun durch neuere Therapieansätze Frauen mit HIV länger leben, besteht auch das zunehmende Risiko eine intraepitheliale Neoplasie oder sogar eine Transformation zum Plattenepithelkarzinom der Vulva unter der HIV-Infektion zu bekommen. Die Behandlungsmethode der VIN ist abhängig von der Lokalisation, der Ausdehnung und des Dysplasiegrades, sowie vom Nachweis koexistenter Faktoren. Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten der Behandlung; ein einheitlicher oder gar optimaler Behandlungsmodus wurde jedoch noch nicht gefunden. Die regelmäßigen Screeninguntersuchungen des unteren Genitaltrakts dürften mit Sicherheit der beste Weg sein, um eine nötige Behandlung durch die Früherkennung und ein richtiges Management zu gewährleisten.

Bei HIV-infizierten Frauen erscheint eine VIN oft multifokal, progressiv und vor allem mit häufigen Rezidiven behaftet [177].

Die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln hängt stark mit der Immunitätslage zusammen.

Da es sich bei der HIV-Infektion um eine sexuell übertragbare Erkrankung handelt, sollte bei diesen Frauen immer ein HPV-Screening erfolgen, da es sich hierbei auch um eine sexuell übertragbare Erkrankung handelt.

Wenn man über Immundefizit und intraepitheliale Neoplasie spricht sind meist verringerte CD4-Zellzahlen gemeint. Das Immundefizit beginnt ab einer CD4-Anzahl von  $<500/\mu\text{l}$ . Es hat sich gezeigt, dass ein deutlicher Anstieg der intraepithelialen Neoplasien bei Frauen mit CD4-Zellen unter  $200/\mu\text{l}$  auftreten [99]. Dies konnte in Studien mit dem Vergleich zu nicht infizierten Frauen gezeigt werden. In einer Studie von Wright et al. blieb keine Patientin, die CD4+ Zellzahlen  $<200/\mu\text{l}$  aufwies, trotz Behandlung rezidivfrei [178].

Die aktuelle Prävalenz für VIN bei HIV-seropositiven Frauen ist sehr schwer einzuschätzen, da die Zahlen in den verschiedenen Studien zwischen 5,6% und 37% schwanken. Nichts desto trotz scheint eine VIN sehr gut mit der Immunlage der Patientinnen zu korrelieren. So konnte gezeigt werden, daß bei 90% der Frauen mit VIN eine Immunsuppression im Sinne einer CD4-Zellzahlsenkung unter  $500/\mu\text{l}$  stattgefunden hat.

Die häufig zitierte hohe Rezidivhäufigkeit wurde in einer Studie bestätigt, bei der nachweislich bei 87% der immunsupprimierten Patientinnen innerhalb von 36 Monaten ein Rezidiv auftrat [55]. Es muss deshalb gefordert werden, daß die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen beim Frauenarzt eine Periode von sechs Monaten nicht überschreiten sollten. Dies ist jedoch oft nicht durchzuführen, da viele der Frauen nach einer oder mehreren Biopsien eine schlechte Compliance aufweisen und auf weitere Arztbesuche mit möglichen erneuten Biopsien verzichten [99]. Die Nachsorge bei immunsupprimierten Frauen sollten mit Kolposkopie und

Zytologie der Vulva und der Cervix erfolgen. Obgleich bei einer normalen Immunabwehrlage eine alleinige klinische Untersuchung mit Kolposkopie ausreichend erscheint. Wegen der häufigen Rezidive, vor allem nach Kryotherapiebehandlung sollte nach neuen effektiveren Wegen in der Behandlung der VIN bei HIV-positiven Frauen Ausschau gehalten werden. Insgesamt ergibt sich vielleicht eine bessere Lebensqualität bei HIV infizierten Frauen durch die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Die Hoffnung beruht dabei auf Substanzen, die sich gegen viruseigene Integrasen oder Chemokinrezeptoren richten oder aus dem Bereich der Antisense-Oligonukleotide stammen [54].



## 4.9 Differentialdiagnosen zur VIN

Um eine VIN zeitgerecht, d.h. in einem Stadium zu erkennen und sie auch zu behandeln, in dem die Behandlung nur wenig traumatisierend für die Patientin ist, muss man auch die möglichen Differentialdiagnose kennen. Vor allem um solche Patientinnen herauszufiltern, deren Läsionen ein echtes Risiko zur möglichen Entartung haben. Obwohl vielen Vulvaveränderungen die Potenz zur möglichen Entartung nachgesagt wird, ist dies jedoch nur für die VIN III bewiesen, die ein echter Vorläufer des Plattenepithelkarzinoms der Vulva zu sein scheint [40].

### 4.9.1 Hyperplasien

Bei der hyperplastischen Dystrophie kommt es zu einer Verdickung der weißen, keratinisierten Oberfläche mit einer Vergrößerung der Reteleiste und tiefen inflammatorischen Infiltraten. Es handelt sich hierbei um eine recht unspezifische Reaktion der Haut, die durch verschiedene Ursachen (meist exogen) ausgelöst werden kann. Als mögliche Ursachen können hier das Tragen von Kunstfaserunterwäsche, Verwendung von unverträglichen Sprays oder Deodorantien und mechanische Irritationen angeführt werden. Das Hauptsymptom ist hier der Juckreiz. Der Befall ist nicht immer symmetrisch [143].

#### **4.9.2 Entzündungen**

Primär entzündliche Veränderungen sind die bakteriellen und viralen Infektionen, Pilzinfektionen der Vulva und ihrer Anhangsgebilde, sexuell übertragene Erkrankungen (sexuell transmitted diseases, STD), aber auch Infektionen durch Parasiten (siehe Tab. 9). Die Vulva zeigt infektiologisch ein der Haut ähnliches bakterielles Spektrum und damit klinisch und morphologisch ein vergleichbares Bild. Meist sind es Staphylokokken, Streptokokken und *Escherischia coli*, die über die Infektion der Hautanhangsgebilde zur eigentliche Entzündung der Dermis führen. Daraus entsteht das klinische Bild einer Vulvitis [119].

Aus der Vielzahl möglicher gutartiger Vulvaprozesse sollen in diesem Rahmen die morphologischen Kriterien der entzündlichen und dystrophischen Krankheitsbilder erwähnt werden. Für den Kliniker sind dabei besonders die Veränderungen in der oberflächlichen, exfolierenden Plattenepithelschicht interessant. Fast alle diese Erkrankungen bewirken, zumindest zeitweise, eine Proliferationssteigerung des Epithels, was zu einer erhöhten Zellumsatzrate führt. Diese tritt als parakeratotische Verhornung in Erscheinung.

Akute Entzündungen zeigen meist eine besonders intensive Parakeratose sowie eine ausgeprägte subepitheliale granulozytäre Infiltration und verstärkte Vaskularisation. Gelegentlich lassen sich dabei die bakteriellen oder mykotischen Erreger nachweisen [119].

[Tab 10]: Unspezifische und spezifische Infektionen der Vulva

bakteriell	Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., C. tenuis, Neisseria gonorrhoeae
mykotisch	Candida spp., Trichophyton spp., Epidermophyton floccosum
venerisch	Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis L1-3, Calymmatobacterium granulomatis, Herpes simplex-Virus Typ 1/Typ 2, Papilloma-Virus
parasitär	Phthirus pubis, Sarcoptes scabiei
sonstige	Actinomyces israelii, Mycobacterium tuberculosis var. hominis

Hoyme UB; (modifiziert) Rationelle Diagnostik genitaler Infektionen – Teil 1  
Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: R181 – R200 [81a]

Chronische Entzündungen sind meist durch eine Verdickung der Hornschicht (Hyperkeratose) gekennzeichnet, die mit Para- oder Orthokeratose einhergehen kann. Papillomavirus-Infektionen führen zu akantholytischen Epithelreaktionen, die in Form sog. "Koilozyten" oder gelegentlich auch als gutartige Einzelzellverhornungen innerhalb des noch unverhornten Epithelverbandes in Erscheinung treten können. Der unverhornte Epithelanteil kann ebenfalls verbreitert sein (Akanthose). Subepithelial finden sich je nach Art der Infektion lympho- bzw. plasmazelluläre Infiltrate sowie bindegewebige Reaktionen (Granulations- oder Narbengewebe) [138].

Es können jedoch nicht nur Erreger für eine Vulvitis als Ursache in Frage kommen, sondern auch andere Noxen, welche beispielhaft in Tabelle 10 aufgeführt sind.

[Tab11]: Prädisponierende ätiologische Faktoren der Vulvitis

mechanisch	Kleidung, Vorlagen, Kohabitation, Masturbation, Rasur, Sport, psychogener Pruritus, Filzläuse, interstinale Parasiten
chemisch	Intimhygiene, intravaginale Antikonzeption, Kunstfaserwäsche, Verätzung
aktinisch	Radiatio
therapeutisch	Antibiotika, Immunsuppressiva, Zytostatika, Kortikoide, Ovulationshemmer?
mikrobiologisch	Harnwegsinfektion, Kolpitis, Zervizitis, AIDS
sonstige	Alter, genetische Faktoren, Erkrankungen (z. B. Psoriasis), Verwahrlosung

Hoyme UB; Rationelle Diagnostik genitaler Infektionen – Teil 1  
Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: R181 – R200 [81a]

### **4.9.3 Lichen sclerosus (LS)**

Der Lichen sclerosus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen der Vulva. Es sind immer noch viele Synonyma in der klinischen Umgangssprache zu finden, von denen aber kein Gebrauch mehr gemacht werden sollte: Lichen sclerosus et atrophicus, atrophische Leukoplakie, Crauroris vulvae, senile Atrophie, atrophische Vulvitis, usw.. Meist tritt der LS in der Postmenopause erstmals mit Jucken, Brennen und Schmerz auf. Es sind jedoch auch jüngere Patientinnen betroffen. Die Ursache des LS ist unbekannt. Pathogenetisch kommt es zu einer Verschmälerung der epithelialen Schicht mit Verlust der Reteleiste und einer homogenen subepidermalen Zone mit inflammatorischen Infiltraten in der Tiefe [30]. Das klinische Bild zeigt eine blasse, weißliche Farbe, wobei Hyperkeratosen vereinzelt vorkommen können. Meist aber ist die Vulvaoberfläche verdünnt und runzelig, wie Krepppapier (weißliches, dünnes, papierähnliches Aussehen). Die Veränderungen treten meist symmetrisch auf und können sich auf die gesamte Vulva erstrecken. Durch nachfolgende Schrumpfungsprozesse kann es zur Einengung des Introitus kommen [143, 115].

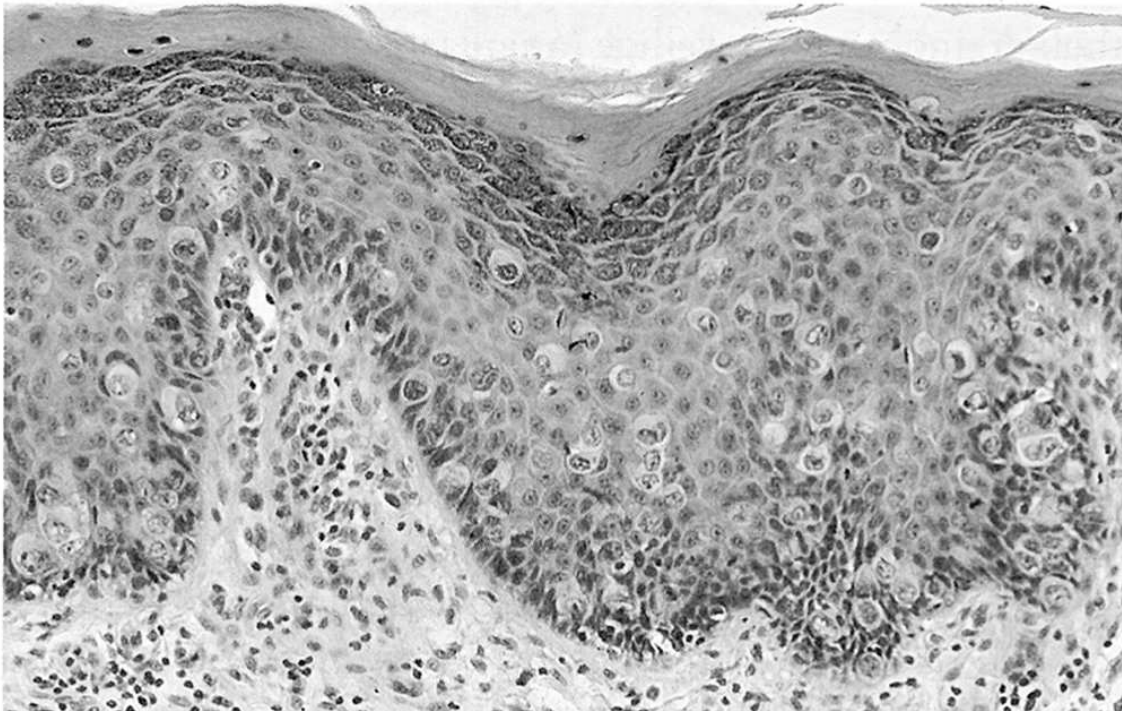
Es können auch subcutane Einblutungen mit Ekchymosen oder subcutane Hämatome gefunden werden, ebenso wie Fissuren, oberflächliche Ulzerationen oder Erosionen [16, 138, 115].

Üblicherweise werden die Vagina und die Urethra nicht befallen. In der Praxis hat sich gezeigt, dass der LS circa 10% des Besuchsgrund beim Arzt bei Vulvasymptomen ausmacht.

#### **4.9.4 Morbus Paget der Vulva**

Der Morbus Paget wird heute als eigenständige Erkrankung angesehen, wobei die extramammären Paget-Zellen ihren Ursprung vermutlich von apokrinen oder ekkrinen Schweißdrüsen nehmen [133]. Meist handelt es sich dabei primär um eine intraepitheliale Neoplasie. Diese kann ähnlich wie der Morbus Paget der Mamille in ein Paget-Karzinom übergehen [70, 111]. Seltener sind sekundäre Läsionen auf dem Boden eines adnexalen Adenokarzinoms. Charakteristisch sind dabei die großen und hellen Paget-Zellen. Sie liegen einzeln und zu kleineren Gruppen gelagert innerhalb eines normalen Epithelverbandes und zeigen immunhistochemisch, zusätzlich zu einem regelhaften Muzinnachweis, eine Expression von Creatinin-Kinase (CK) 18, CK19, EMA, CEA und HER2-neu. Demgegenüber weist die VIN eine Reaktion mit Antikörpern gegen plattenepitheltypische Keratine (CK13) auf [4].

Bei der mikroskopischen Untersuchung fallen die relativ großen, hellen "Paget-Zellen" mit ihren vergrößerten, prominenten Nukleolen auf.



[Abb.6]: Intraepithelialer Morbus Paget der Vulva  
 Die ballonierten Zellen entsprechen den Paget-Zellen  
 Anders S, Riethdorf L, Löning Th; Gynäkologe 2001; 34: 594

Die Zellen sind größtenteils in Gruppen in den basalen epidermalen Schichten gelagert, es finden sich jedoch auch immer versprengte Einzelzellen. Diese sind als Ausgangspunkt von Rezidiven anzusehen, auch wenn histologisch ein tumorfreier Absetzungsrand des Primärexzidats vorlag.

Der Morbus Paget zeigt klinisch ein charakteristisches Bild mit teils leukoplakischen, überwiegend jedoch erythroplakischen Hautveränderung. Er kann sich weit über die Grenzen der Vulvahaut ausbreiten, vielfach bis an das Perineum, die Perianalhaut, die Glutealhaut und die Leistenregion. Die Diagnostik zum Ausschluss konkomitierender Karzinome ist

obligatorisch. Eine isolierte Probeexzision und nachfolgende Oberflächentherapie der tumorösen Hauteffloreszenz ist dafür allerdings nicht ausreichend. Erst die Exzision auch tieferer Hautschichten und eine R<sub>0</sub>-Resektion, die auch makroskopisch weit im Gesunden erfolgen muss, vermeidet ein frühes Rezidiv und kann Karzinome benachbarter Strukturen ausschließen. Gelegentlich kann die Diagnose zytologisch durch den Nachweis typischer Paget-Zellen erfolgen. Histologisch zeigt die Pagetveränderung in der Epidermis aber auch im Epithel von Haarschäften charakteristische klarzellige Tumorzellen, die immunhistologisch angefärbt werden können. Die histologisch ähnlichen Melanomzellen sind Keratin- und CEA-negativ [4].



#### **4.9.5 Pigmentierte Vulvaveränderungen**

Die epidemiologische Basis für eine Bestimmung der Prävalenz pigmentierter Läsionen im weiblichen Genitalbereich ist schmal. Studien bezüglich der Prävalenz melanozytärer Nävi und anderer Pigmentläsionen sparen in der Regel den Genitalbereich aus. In den USA wurde eine Studie zur Bestimmung der Prävalenz pigmentierter Hautveränderungen der Vulva publiziert: 301 konsekutive, neue Patienten wurden im Rahmen der routinemäßigen gynäkologischen Untersuchung im Bezug auf pigmentierte Hautläsionen untersucht und dokumentiert. 12% der Patientinnen hatten pigmentierte Hautläsionen oder diffuse Hyperpigmentierungen [154, 155]. Am häufigsten kommen genitale Lentiginose bzw. die genitale Lentiginose vor, gefolgt von melanozytären Nävi und postinflammatorischen Hyperpigmentierungen. Die Differentialdiagnose pigmentierter Hautveränderungen im Genitalbereich ist allerdings breit, und die diagnostische Einordnung zielt vor allem auf den Ausschluss maligner Neoplasien oder Präneoplasien ab. In allen Zweifelsfällen ist eine diagnostische Abklärung durch eine Probebiopsie vorzunehmen [56].

Unter den nichtmelanozytären pigmentierten Hautveränderungen ist die postinflammatorische Hyperpigmentierung am häufigsten. Diese kann durch unterschiedliche entzündliche Prozesse ausgelöst werden, z. B. durch Traumata, Ekzeme usw. Es entstehen diffuse, fleckige Hyperpigmentierungen, die entsprechend dem vorangegangenen Krankheitsprozess unterschiedlich ausgedehnt sein können. Epitheliale Neubildungen und Kanzerosen können ebenfalls mit einer Hyperpigmentierung einhergehen.

Dies gilt vor allem für die VIN III, die ein intraepitheliales Plattenepithelkarzinom darstellt. Auch Basalzellkarzinome können eine Pigmentierung aufweisen.

Maligne Melanome der Vulva treten überwiegend an den Labia majora, gefolgt von den Labia minora und der Klitorisregion auf. Wichtig ist, dass ein relativ hoher Anteil der vulvären Melanome amelanotisch ist. In einer größeren Serie von 219 Fällen wurden 27% amelanotische Melanome beschrieben [56].

#### **4.9.6 Vulvakarzinome**

Das invasive Plattenepithelkarzinom ist mit einem Anteil von 95% der häufigste maligne Tumor der Vulva, zeigt seltener eine HPV-Assoziation und findet sich v. a. als solitäre Läsion bei älteren Frauen [131]. Die meisten invasiven Plattenepithelkarzinome dieser Altersgruppe weisen eine gute Differenzierung mit kompaktem Wachstumsmuster sowie eine Verhornung auf. Nicht selten findet sich ein benachbarter Lichen sclerosus. Hingegen treten HPV-positive basaloide und kondylomatöse Karzinome eher bei jüngeren Frauen in Erscheinung [43] und weisen eine Assoziation mit syn- oder metachromen squamösen vaginalen oder zervikalen Neoplasien sowie benachbarten squamösen Hyper- und Dysplasien auf.

[Tab 12]: Plattenepitheliale Neoplasien der Vulva

- Oberflächlich invasives (mikroinvasives) Plattenepithelkarzinom
- Invasives Plattenepithelkarzinom
- Basaloides Karzinom
- Kondylomatöses Karzinom
- Verruköses Karzinom (Riesenkondylom Buschke-Löwenstein)
- Basalzellkarzinom (Basaliom)

Ander S, Riethdorf L, Löning Th (2001):  
Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitale;  
Gynäkologie 2001; 34: 593

Unter den squamös differenzierten (Plattenepithel-)Karzinomen der Vulva werden zwei Gruppen unterschieden, von denen mehrere Varianten abzugrenzen sind.

Das oberflächlich invasive Plattenepithelkarzinom der Vulva ist durch eine maximale Invasionstiefe von 1 mm bei einem maximalen Durchmesser von 2 cm definiert (entspricht pT1a, FIGO Stadium IA). In diesem Stadium haben die Patientinnen noch eine sehr gute Prognose [173]. Die meisten Karzinome werden jedoch erst im Stadium III – IV diagnostiziert und behandelt [146]. Klinisch ist die Unterscheidung zu Läsionen, die einer VIN entsprechen, meist nicht möglich. Histologisch ist die bereits angesprochene Differenzierung durch den Nachweis isolierter oder in Nestern gelegener atypischer Zellen mit Verlust der palisadenartigen Anordnung der basalen Keratinozyten, einer desmoplastischen Stromareaktion und von Dyskeratosen und Hornperlen möglich.

Basaloide Karzinome der Vulva ähneln makroskopisch den invasiven Plattenepithelkarzinomen und werden besonders häufig von einer »klassischen« VIN flankiert. Der in Nestern und anastomosierenden Bändern wachsende Tumor besteht aus unreifen plattenepithelialen Zellen und zeigt nur abschnittsweise eine squamöse Differenzierung. Besser ausgereifte Zellen können sich, ebenso wie Verhornungen, in den Zentren größerer Tumornester finden, welche von einem dichten hyalinisierten Stroma umgeben sein können. Differentialdiagnostisch sind weiterhin Metastasen anderer plattenepithelialer Tumoren auszuschließen. Diese finden sich jedoch meist in tieferen Gewebeschichten und haben keine direkte Verbindung zum vulvären Epithel.

Das Basaliom besteht aus deutlicher abgegrenzten Zellverbänden. Dabei liegt zudem in der Regel die typische palisadenartige Stellung der peripheren Tumorzellen vor [37].

Kondylomatöse Plattenepithelkarzinome der Vulva weisen ein exophytisches Wachstum mit papillomatöser Oberfläche auf. Mikroskopisch findet sich ein hyperkeratotisches atypisches Epithel mit Koilozytosen und fibrovaskulärem Stroma innerhalb der Epithelwucherungen. An der Invasionsfront wächst der Tumor in irregulär geformten Nestern. Auf nukleärer Ebene zeigen sich vergrößerte, hyperchromatische Kerne mit irregulären Formen.

Differentialdiagnostisch muss das verruköse Karzinom (Riesenkondylom Buschke-Löwenstein) abgegrenzt werden, welches jedoch keine echten koilozytischen Atypien und keine fibrovaskulären Stromakerne aufweist und eher im höheren Lebensalter auftritt. Klinisch imponiert ein blumenkohlartiger, hyperkeratotischer Tumor, der eine beträchtliche Größe entwickeln kann [4, 59].

#### **4.9.7 Weitere Differentialdiagnosen**

Sind die oben aufgeführten Differentialdiagnosen relativ häufig, so handelt es sich bei der nachfolgenden Aufzählung um eher seltenere Differentialdiagnosen:

- Psoriasis
- Lichen ruber planus
- Pemphigus vulgaris
- Endometriose
- Hyperplasie
- Akanthosis nigricans
- Metastasen anderer Tumore.

In dieser Aufzählung sind sicherlich nicht alle bekannten und vor allem seltenen DDs aufgeführt, eine gute Einteilung findet sich aber in der Klassifikation für vulväre Auffälligkeiten durch die „World Health Organisation“, auf die in diesem Zusammenhang verwiesen werden darf.

#### **4.10 Prognosefaktoren / Biomarker**

Die in den vergangenen Jahrzehnten in den westlichen Industrienationen entwickelten Screeningmöglichkeiten zur Früherkennung des Vulvakarzinoms haben zu einer deutlichen Senkung der Morbidität und Mortalität dieser Tumorentität geführt. Dieser Erfolg konnte trotz einer im gleichen Zeitraum steigenden Inzidenz von Krebsvorstufen der Vulva erzielt werden. Er belegt eindrucksvoll den hohen klinischen Nutzen von Krebsfrüherkennungsverfahren.

Diese Verfahren beruhen im Wesentlichen auf der zytomorphologischen Beurteilung von Zellabstrichen oder histologischen Präparaten. Die histopathologische Analyse der Gewebeproben erlaubt die Beurteilung des Schweregrades und der Ausprägung der epithelialen Dysplasie und stellt den Entscheidungsparameter für das weitere Follow-up und die mögliche Therapie dar.

Obwohl das bisherige Screening effizient zur Reduktion der Mortalitätsraten beigetragen hat, weisen die verwendeten Verfahren eine Reihe von wesentlichen Mängeln und Limitierungen hinsichtlich der erreichten Sensitivität und Spezifität auf. So führen falsch-positive Ergebnisse zu einer erhöhten Rate weiterer unnötiger Untersuchungen mit entsprechender physischer und psychischer Belastung für die betroffene Patientin und erheblichen Kostenbelastung für das Gesundheitssystem.

Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität der konventionellen, rein auf morphologischen Parametern beruhenden Screening- und Diagnoseverfahren besteht ein zunehmendes Interesse an

der Einbeziehung von neuen Analysemethoden, die auf spezifischen Biomarkern basieren. Man hofft insbesondere, durch eine verbesserte Sensitivität und Spezifität modifizierter Screeningverfahren die Qualität zu verbessern und so zu einer deutlich besseren Kosteneffizienz beizutragen.

Neben der Verfügbarkeit von geeigneten Biomarkern, die eine objektivere Beurteilung und einen sensitiveren Nachweis von dysplastischen Läsionen in zytologischen und histologischen Präparaten ermöglichen, besteht ein klinischer Bedarf an weiteren Markern, die Auskunft über das Progressionspotenzial von bereits identifizierten hochgradigen Läsionen des Vulvaepithels geben können.

Zwischen fortschreitenden und persistierenden Läsionen kann jedoch mit den konventionellen histomorphologischen Analyseverfahren nicht differenziert werden.

Aus Sicherheitsgründen wird daher eine operative Entfernung der vulvären Dysplasie in allen Fällen hochgradiger Dysplasien (VIN III) angestrebt. Die Verfügbarkeit von klinisch validierten Biomarkern, die das Progressionspotenzial von hochgradig dysplastischen Läsionen anzeigen würden, könnte ggf. zu einer Reduktion der operativen Verfahren führen. Auf diese Weise ließe sich möglicherweise der Anteil der chirurgisch zu behandelnden Patientinnen verringern und dazu beitragen, dass die mit der Operation assoziierten iatrogenen Morbidität (z. B. Introitusstenose) reduziert werden könnte.

Idealerweise sollte ein Screeningverfahren eine hohe Sensitivität bezüglich einer bereits bestehenden Erkrankung haben oder aber Zustände anzeigen, die in einem hohen Maße zu einer gravierenden Erkrankung (z. B. Krebsvorstufen) führen. Gleichzeitig sollten negative Testergebnisse bedeuten, dass das Risiko für das Vorliegen einer Erkrankung sehr niedrig ist. Aufgrund des systematischen Screenings einer asymptomatischen Bevölkerung ist es zudem von besonderer Bedeutung, dass das Testverfahren nur zu einer sehr niedrigen Anzahl von falschpositiven Testergebnissen führt, um zu verhindern, dass eine große Anzahl von gesunden Frauen fälschlicherweise alarmiert und unnötig belastenden sowie kostengenerierenden Follow-up-Untersuchungen ausgesetzt werden.

Neben diesen klinischen Akzeptanzkriterien ist von Bedeutung, dass die neuen, auf dem Nachweis von Biomarkern basierenden, objektiveren Screeningverfahren technisch robust und möglichst ohne großen apparativen Aufwand angewendet werden können.

Im Folgenden wird eine Übersicht über neuere Entwicklungen in der Identifizierung und klinischen Evaluierung von Biomarkern gegeben, welche wesentlich zu einer Verbesserung der Qualität und Kosteneffizienz der gegenwärtigen Screening- und Diagnoseverfahren des Vulvakarzinoms und seiner Vorläuferstufen beitragen können.



#### **4.10.1 Tumorsuppressorgen p53**

Tumorsuppressorgene sind identifizierte Genanteile, welche ursprünglich als "Anti-Onkogene" oder "rezessive Onkogene" bezeichnet wurden. Sie kontrollieren in ihrer physiologischen Funktion zelluläres Wachstum und können klonales Wachstum (z.B. maligne Proliferation) unterbinden. Das derzeit am besten untersuchte Suppressionsgen ist das p53. Es wurde nach seiner Entdeckung, Ende der 70er Jahre, als Onkogen betrachtet, da sich sein Genprodukt überwiegend in menschlichen Tumoren oder Tumorzelllinien fand. Das auch als Suppressionsgen (RbG) bezeichnete p53 wurde erstmals 1971 von Knudson et. al. vermutet [172]. Es gilt seither als Prototyp der Suppressionsgene. Der Verlust dieser "supprimierenden Kontrolle" ist u.a. durch Mutationen oder durch Interaktionen zwischen den Suppressionsgenprodukten und zellulären oder viralen Proteinen möglich [113]. Spätere Untersuchungen zeigten, daß es sich hierbei um eine Mutante (mt-p53) des sogenannten Wild-Typs des p53 Proteins (wd-p53) handelte. Die oben beschriebene physiologische Funktion des p53-Proteins kann durch Mutationen des Gens derart verändert werden, dass das ursprüngliche Tumorsuppressionsgen zu einem potenten Onkogen wird. Das durch Mutation in seiner äußeren Form veränderte p53-Protein, kann die oben beschriebenen physiologischen Funktionen nicht mehr wahrnehmen. Die durch einen beliebigen Reiz geschädigte Zelle gelangt in einen Selektionsvorteil. Eine Überexpression des p53-Proteins ist immunhistologisch darstellbar und weist auf eine Mutation des p53-Genoms hin (mt-p53). Mt-p53 ist mittlerweile in Tumoren aller Gewebe nachgewiesen worden, z.B. in Tumoren des epithelialen, mesenchymalen, hämatopoetischen, lymphatischen und neuronalen

Gewebes. In gesunden und fetalen Geweben findet sich immunhistologisch so gut wie kein p53 [114, 102].

Kremer versuchte 1997 den Nachweis der Antigenexpression innerhalb der Gruppe der benignen, prämaligen und malignen Neoplasien der Vulva darzustellen, um eventuell eine Aussage über den möglichen Progress einer VIN zum vulvären Plattenepithelkarzinom zu erkennen [102].

Die zum Teil erstmalig durchgeführte immunhistologische Untersuchung einer p53-Protein-Expression zeigte diese in 55% der Kondylome, 0% der Dysplasien, 45% der In-Situ-Karzinome und in 48% der Vulvakarzinome. Eine Koexpression von p53 und HPV-Antigenen fand sich in 37% der Kondylome, 36% der In-Situ-Karzinome und 17% der Karzinome. Nach Auswertung der Ergebnisse erbrachte dieser Prognosefaktor, der bei anderen Tumoren gut mit dem Stadium korreliert, bei der Vulva nicht den gewünschten Prädilektionswert. Es ließ sich ferner keine Korrelation zwischen Erkrankungsalter und p53-Expression herstellen.

Weitere Mutationsuntersuchungen des p53-Gens, auch außerhalb der Exons 5-8, sowie Untersuchungen über Protein-Interaktionen innerhalb einer einzelnen Zelle (Lasermikrodissektion) könnten weiteren Aufschluss über Möglichkeiten einer Prädiktion bezüglich eines Progresses bringen.

#### 4.10.2 Zytokeratinexpression

Zytokeratine lassen sich in allen Epithelien nachweisen, sie sind wasserunlösliche Zytoskelettproteine, die zu den Intermediär-Filamentproteinen gehören. Bislang wurden 20 Zytokeratine beschrieben [10, 134]. Die Zytokeratine haben ein unterschiedliches Molekulargewicht und in Abhängigkeit von Ihrem pH-Wert werden sie in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt [108]:

1. Typ I – Zytokeratine, die einen pH-Wert haben der kleiner als 7 ist.
2. Typ II – Zytokeratine, die einen pH-Wert haben der kleiner oder gleich 7 ist.

Typ II	Typ I
1-8	9-20

Jeweils ein Typ der unterschiedlichen Zytokeratinegruppe wird in den verschiedenen Epithelarten exprimiert, so dass es in allen Epithelien eine Expression von Zytokeratinpaaren gibt. Diese Paare bestehen aus einem sauren und aus einem basischen/neutralen Anteil.

Die Expression des Zytokeratinpaares ist von folgenden drei Einflüssen abhängig:

1. vom Epithelzelltyp
2. von der Epitheldifferenzierung
3. von der Epithelzellproliferation

In dem normalen Epithel des Korioms und der Epidermis liegt ein spezifisches Verteilungsmuster vor [Tab. 10]. Treten Veränderungen auf, kann der Nachweis eines spezifischen Zytokeratinmusters im normalen, wie im neoplastisch transformierten Gewebe von diagnostischer Bedeutung sein [108].

[Tab 13]: Verteilungsmuster von Zytokeratinen im normalen Epithel

Typ I	TYP II	Organ
10	1/2	normale Epidermis
12	3	Kornea
13	4	Ösophagus
14/15	5	Keratinocyten der Epidermis
16	6	hyperproliferative Keratinocyten
17	7	reife Keratinocyten/ Zylinderepithel
18/19	8	Zylinderepithel

Küppers V, Koldovsky U, Somville T, Bender HG.  
 Pattern of various cytokeratins of normal vulva, vulvar intraepithelial  
 neoplasia (VIN) and vulvar carcinoma  
 Pathologie 1998; 19: 279-285

Das Modell der Zytokeratinverteilung im normalen Gewebe dient dazu, bei Zellveränderungen Rückschlüsse auf den Ursprung des Gewebes zu ermöglichen [10]. Das Muster der zylindertypischen Zytokeratine ist in der Regel stabil und unterliegt bei der malignen Transformation nur geringen Veränderungen. Die neoplastischen und präneoplastischen Veränderungen im unteren Genitaltrakt der Frau führen zu einer Alteration im Expressionsmuster der Zytokeratine. Ein tumortypisches Expressionsmuster in Tumoren der menschlichen Epidermis ist bisher noch nicht nachgewiesen worden. Es kann somit kein Rückschluß auf eine eventuelle Prognose des Entartungsrisikos für eine VIN daraus gezogen werden [105].

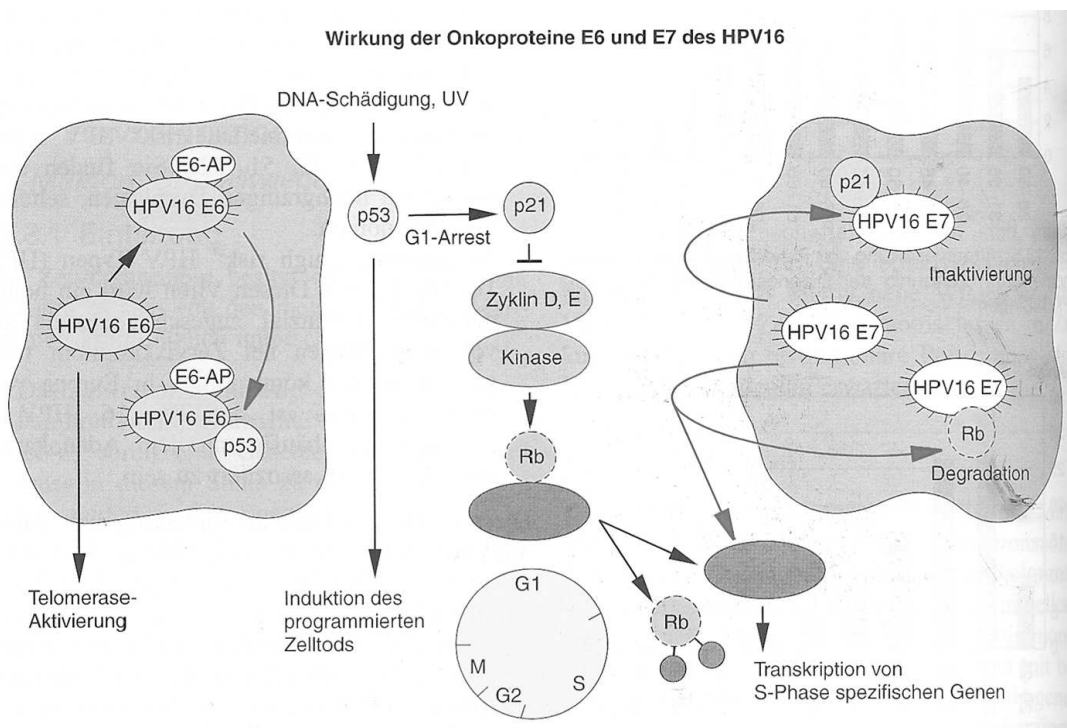
### 4.10.3 Allelenimbalance

Viele Studien haben bereits bewiesen, dass es beim Plattenepithelkarzinom der Vulva und seinen Vorläuferläsionen einige genetische Alterationen gibt. Pinto et. al. behaupteten, dass auch eine Allelenimbalance oder Mikrosatelliteninstabilität sowohl bei den HPV-positiven, wie –negativen VIN nachzuweisen sind. Hierzu wurden insgesamt 57 Patientinnen mit VIN, Lichen sclerosus oder Hyperplasie untersucht. In allen vulvären Auffälligkeiten konnte eine Genänderung auf wenigstens einem der elf untersuchten Gene nachgewiesen werden. Je höher der Grad der Veränderung (VIN>LS>Hyperplasie) war, desto häufiger fand sich eine Genveränderung im Sinne einer Allelenimbalance. Die Kombination aus VIN III und HPV-positiven Proben zeigte mit 67% die häufigsten Auffälligkeiten. Die Mikrosatelliteninstabilität war nur gelegentlich nachweisbar (10%) und das mit einer unspezifischen Verteilung [147]. Dagegen sahen Flowers et al. eine andere Häufigkeitsverteilung, denn hier zeigten die HPV-negativen vulvären Läsionen die höchste Inzidenz für diesen genetischen Defekt. Der Allelenverlust scheint hierbei ein frühes Ereignis in der Karzinogenese zu sein. [51] Die Schlussfolgerung ergibt, dass beim Nachweis einer Allelenimbalance ein höheres Risiko der Progression von VIN zum Plattenepithelkarzinom gegeben ist. Es wird nun versucht ein Modell zu erarbeiten, in dem diese Veränderungen leichter nachgewiesen werden können, um möglicherweise eine bessere Überwachung der Patientinnen mit VIN zu ermöglichen.

#### 4.10.4 Onkogenexpression E6/E7

HPV-Infektionen sind der wesentliche Faktor bei der Entstehung des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen bei jungen Frauen [171]. Das HPV-Genom besteht aus einem 8 Kilobasen (kb) großen ringförmigen Genom, auf dem sämtliche Gene des Virus kodiert sind. Die Erbinformation ist vollständig aufgeklärt. Die regulatorischen und strukturellen Funktionen der durch die Gene kodierten Proteine sind zum großen Teil bekannt. Diese Proteine werden nach ihren Expressionsphasen in frühe (early gens; E6-E7) und späte (late gens; L1, L2) Gene eingeteilt. Die Proteine der frühen Genen besitzen unter anderem regulatorische Funktionen und nehmen zum Beispiel Einfluss auf das menschliche Zellwachstum [128]. Zahlreiche in-vitro- und in-vivo-Studien zeigen das gentransformierende Potential dieser Viren. Zwei viralen Onkoproteinen, E6 und E7, kommen eine Schlüsselrolle zu. Ihre ursprüngliche Aufgabe ist es, die Virusreplikation in den ausdifferenzierten Superfizialzellen, in denen sonst keine DNA-Replikation mehr stattfindet, zu ermöglichen. Werden die viralen Onkogene E6 und E7 aber in Zellen exprimiert, die selber noch ihr Genom replizieren, führt dies zu einer hohen chromosomalen Instabilität der entsprechenden epithelialen Stammzellen. Das ist der erste Schritt zur malignen Transformation [44]. E7 interagiert mit Zellzyklus-regulierenden Proteinen wie z.B. pRB. Dies bewirkt eine Deregulation des G<sub>1</sub>/S Kontrollpunkt im Zellzyklus, es kann eine unkontrollierte Zellvermehrung folgen. E6 hingegen assoziiert mit zellulären Proteinen (z.B. p53), die primär für die Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität benötigt werden. Es inhibiert apoptotische Vorgänge und trägt zur genetischen Instabilität der Tumorzellen bei. Die Onkogene E6 und E7 der HPV-Typen 16 und 18 wurden bereits 1995 von der „International Agency for Research

on Cancer“ (IARC), einer Arbeitsgruppe der WHO, als Karzinogene eingestuft. Dies gilt nach neuesten Erkenntnissen auch für die E6- und E7-Gene weiterer sogenannter Hoch-Risiko-Typen [185].



[Abb.7]: Schematische Darstellung der Wirkung von E6 und E7-Onkoproteinen bei HPV 16.

Menton M, Wallwiener D

In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G. Hrsg.  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe; 2. Auflage, Berlin, New York  
De Gruyter Lehrbuch; 2003; S.494



Obwohl HPV ursächlich an der Tumorentstehung beteiligt ist, sind die einzelnen Schritte, die letztendlich einen malignen Phänotyp der Zelle zur Folge haben, noch nicht vollständig geklärt [102].

Zusätzlich zu diesen direkten Virus/Zell-Interaktionen stellen jedoch genetische Aberrationen eine weitere Ursache für die Tumorentstehung dar. Hier stehen vor allem Genverluste in einem engen Zusammenhang mit dem uneingeschränkten Teilungspotential von Tumorzellen [117].

Diese gesamten Erkenntnisse, die hauptsächlich für die Cervix uteri erforscht wurden, lassen sich zum großen Teil auf die Pathologie der Vulva übertragen.

Es konnte gezeigt werden, dass durch E6 oder E7 kodierte virale Proteine an menschlichen Tumorsuppressorgenen binden und diese inaktivieren können. Auch bei der differenzierten VIN III und den Plattenepithelkarzinomen der Vulva gelang der Nachweis dieser transformierten Proteine. Einen signifikanten Unterschied bezüglich der Bindungseigenschaften bei den supprimierten Zellen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Als Progressionsmarker der VIN zum Karzinom ist damit auch dieser Faktor nicht geeignet.

#### 4.10.5 Glycoprotein - CD44 - expression

CD44-Oberflächenglykoproteine sind definierte Glykoproteine in der Zellmembran die in zwei Gruppen eingeteilt werden.

1. das Standard CD44-Glykoprotein (= CD44s)
2. das variante CD44-Glykoprotein (=CD44v)

Alle CD44-Glycoproteine haben eine N-terminale extrazelluläre Domäne, eine Transmembrandomäne und einen zytoplasmatischen Anteil [105]. CD44v enthalten zusätzlich variante Aminosäuresequenzen im extrazellulären Proteinabschnitt nahe der Transmembrandomäne. Es gibt insgesamt zehn Varianten durch unterschiedliches Splicen auf der RNA-Ebene. Sowohl in Pankreastumorzellen, als auch in anderen malignen Tumoren wurden CD44v nachgewiesen. Diese metastasierten im Gegensatz zu CD44s wesentlich häufiger. Bei Mammakarzinom ließ sich das CD44v 6-Epitop bei ca. 70% der invasiv duktalem Mammakarzinome nachweisen. In der Cervix findet sich in normalem Gewebe auch CD44s, dessen Expression änderte sich jedoch im Verlauf der Karzinogenese und es kommt zur Expression des CD44v [38].

Das Epitop CD44v 7/8 ist in normalem Gewebe nicht nachweisbar, jedoch bei allen In-situ-Karzinomen und invasiven Karzinomen der bisher untersuchten Tumore. Deshalb wurden für die Vulva ebenfalls Untersuchung angestellt, um einen Nachweis von CD44-Epitopen zu erbringen. Das Ziel dieser Studien war es wiederum, einen Parameter zu isolieren, der eine Aussage über die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung machen zu können. Die Epitope CD44v 7/8 konnten auch in der VIN und im Vulvkarzinom nachgewiesen werden. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den beiden Geweben, so dass dieser

Faktor weder zur genaueren Unterscheidung dient, noch als Progressionsfaktor herangezogen werden kann [105].

#### **4.10.6 Endothelialer Vaskulärer Wachstumsfaktor**

Bereits 1971 behauptete Folkmann, dass das Tumorwachstum ab einer Größe von 2-3mm immer mit einer Angiogenese zur Ernährung des Tumors einhergeht. In späteren Untersuchungen (Guidi et al.) konnte für die CIN gezeigt werden, dass in allen Vorläuferläsionen des Cervixkarzinoms eine deutliche Erhöhung der Angiogenesemarker („vascular permeability faktor“= „vascular endothelial growth factor“ / mRNA-expression / epithelial-stromal vascular cuffing / microvessels density counts) nachweisbar waren [62]. Dobbs et al. konnten ebenfalls eine deutliche Korrelation zwischen den endothelialen vaskulären Wachstumsfaktoren und einem möglichen invasiven Karzinom der Cervix bzw. der Vorstufen (CIN III ) nachweisen [41]. Es wurde nun von Allan B. MacLean et al. versucht , diese Erkenntnisse auf die VIN und andere vulväre Auffälligkeiten zu übertragen. Hierzu erfolgte der immunhistologische Nachweis von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und des „platelet-derived endothelial cell growth factor“ (PDEC GF) in normaler Vulvahaut, in Lichen sclerosus, in der VIN und im Vulvakarzinom. Nach Auswertung der Ergebnisse zeigte sich eine deutliche Häufung des VEGF in der Mehrzahl der vulvären Plattenepithelkarzinome, jedoch nur in einer Minderheit bei der VIN. PDEC GF konnte in allen Läsionen nachgewiesen werden, ohne

signifikante Erhöhung in einer der untersuchten Gruppen. Als Schlussfolgerung bleibt nun, dass beim Nachweis von Wachstumsfaktoren im untersuchten Vulvagewebe mit einer möglichen Progression von der VIN zum Plattenepithelkarzinom (=SCC) zu rechnen ist [127]. Diese Tatsache könnte hilfreich sein, einen neuen und verlässlichen Prognoseparameter für diese Progression zu erhalten [12]. Es kann hieraus eventuell ein Therapieentscheid entwickelt werden, denn hätte man einen verlässlichen Parameter für die Prognose der Progression, würde dies zu einer Differenzierung der Radikalität der Therapie beitragen. Hierzu sind jedoch noch weitere Untersuchungen nötig, da die vorliegenden Studien sehr heterogene Ergebnisse lieferten. Denn Doldi et al. lieferten in ihrer Arbeit genau kontroverse Ergebnisse, bei denen der VEGF in VIN sehr oft gefunden wurde, im SCC jedoch kaum. [42]

#### **4.10.7 Rezeptorenexpression**

Über die Hormonabhängigkeit der Vulva ist wenig bekannt, ebenso wenig weiß man über mögliche hormonelle Ursachen und Wechselwirkungen der Vulvaerkrankungen. Dennoch stehen bei vielen Erkrankungen der Vulva, vor allem bei den nichtneoplastischen Epithelveränderungen, wie dem Lichen sclerosus und der Plattenepithelhyperplasie die hormonelle Therapie im Vordergrund. Das therapeutische Spektrum reicht dabei von lokal und systemisch applizierten Östrogenen (Östradiol: E2, Östriol: E3) über Gestagene (Progesteron als Salbe, vor allem bei Kindern) und Androgene (lokal als Testosteronpropionat-Salbe) bis hin zu Glukokortikoiden. Da sich einige der malignen Erkrankungen des weiblichen Genitale nach Erforschung der Rezeptorzusammenhänge gut therapieren lassen, wurde auch im Bereich der Vulva versucht, ein mögliches Konzept zur hormonellen Therapie der VIN aus den gewonnenen Ergebnissen zu entwickeln [21].

Insgesamt läßt sich in histologisch unauffälligem Vulvagewebe für Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) eine deutliche Abhängigkeit vom Alter bzw. Menopausenstatus nachweisen: Im basalen und parabasalen Plattenepithel und im subepithelialen Bindegewebe war die Expression von ER und PR prämenopausal höher als postmenopausal. Androgenrezeptoren (AR) wurden dagegen unabhängig vom Alter in allen Gewebekompartimenten exprimiert: Vor allem postmenopausal war die Expression von AR stärker als für ER und PR.

Zur Expression von Steroidhormonrezeptoren bei Neoplasien der Vulva wurden bisher fast nur biochemische Untersuchungen veröffentlicht, die insgesamt widersprüchlich sind. Die meisten dieser biochemischen Untersuchungen konnten keinen Zusammenhang zwischen dem

Malignitätsgrad des Tumors und der Rezeptorexpression feststellen. Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse der immunhistochemischen Studie von Braunger [21], dass die vulvären intraepithelialen Neoplasien mit zunehmendem Atypiegrad die Eigenschaft verlieren, Rezeptoren für Östrogene, Progesteron und Androgene zu exprimieren, was mit einer zunehmenden Entdifferenzierung zusammenhängen könnte. Den Ergebnissen entsprechend, exprimierte Vulvakarzinomgewebe keinerlei Hormonrezeptoren. Der intraindividuelle Vergleich des VIN-Gewebes mit dem benachbarten histologisch unauffälligen Vulvagewebe bestätigte diese Tendenz. Die neoplastischen Bereiche exprimierten generell weniger Rezeptoren als das histologisch unauffällige Vulvagewebe derselben Patientin. Karzinomgewebe exprimierte keine Steroidhormonrezeptoren. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der allgemeinen Beobachtung, dass Neoplasien der Vulva hormonell nicht beeinflussbar sind. Da in vielen pathologischen Instituten die Rezeptorbestimmung bei anderen Tumoren bereits Routineverfahren darstellen, sollten in groß angelegten Studien diese Ergebnisse überprüft werden. Sollte sich bestätigen, dass die fortschreitender Entdifferenzierung des Vulvagewebes einen Hinweis für die Progression geben kann, so hätte man mit dieser Methode einen guten Parameter für die Radikalität der operativen Maßnahme bzw. einen guten Parameter in der Nachsorge.

#### **4.10.8 Proliferationsmarkerexpression**

Anhand immunhistochemische Darstellung der proliferativen Aktivität von gesundem und pathologisch veränderter Gewebe der Vulva wurde untersucht, ob die Erkrankungen der Vulva mit Änderungen der Zellteilungsraten verbunden sind. Dahinter steht unter anderem die Frage, ob die proliferative Aktivität vulvärer Neoplasien mit den histopathologisch festgestellten Schweregraden der Veränderung (VIN I-III; invasives Karzinom) korreliert, und ob die rein histopathologische Einteilung in prognostisch unterschiedliche Gruppen eventuell durch immunhistochemische Darstellung des Proliferationsverhaltens verbessert werden kann [25]. In Anlehnung an andere präinvasive Läsionen des unteren Genitaltrakts der Frau, bei denen die Zunahme der Proliferationsmarker mit dem Ausmaß der Läsion übereinstimmt, wurde dies auch bei der Vulva untersucht [57].

#### **4.10.8.1 Nicht-Histon Antigen Ki-67**

Ki-67 ist ein mit der Zellproliferation verknüpftes Nicht-Histon-Antigen, das in den Zellen während der Proliferationsphase, also in allen Phasen des Zellzyklus, außer in der G<sub>0</sub>- und frühen G<sub>1</sub>-Phase, exprimiert wird.

MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der das Ki-67-Antigen in formalinfixierten Geweben erkennt. Somit kann in den untersuchten Geweben durch immunhistochemische Anfärbung des Ki-67-Antigens mit dem Antikörper MIB-1 der Anteil proliferativ aktiver Zellen dargestellt werden [33].

Im Vergleich zu den wenigen bisher veröffentlichten Studien über die Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 bei verschiedenen Erkrankungen der Vulva lieferte die Arbeit von Braunger 1999 [21] erstmals eine umfassende immunhistochemische Untersuchung der Ki-67-Expression bei histologisch unauffälligen Vulvageweben und bei den wichtigsten Vulvaerkrankungen. Danach ist der Proliferationspool in histologisch unauffälligen Vulvageweben auf die basalen und vor allem parabasalen Epithelschichten konzentriert, d.h. in höheren epithelialen Zellschichten normaler Vulvagewebe ließ sich keine Zellproliferation nachweisen. Der Lichen sclerosus weist in seinen epithelialen Anteilen ähnliche Ki-67-Färbeindizes wie histologisch unauffällige Vulvagewebe auf. Die Färbeindizes bei der Plattenepithelhyperplasie sind gegenüber histologisch unauffälligen Plattenepithelien leicht erhöht. Die neoplastischen Erkrankungen der Vulva weisen in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad (VIN I-III) eine zunehmende Expression von Ki-67 bis in die oberflächlichen Epithelschichten (VIN II und III) auf. Beim Vulvakarzinom lag eine im Verhältnis zu VIN III etwas erniedrigte Proliferationsrate vor [21].



Die durch Ki-67- bzw. MIB-I-Immunhistochemie messbare proliferative Aktivität des Plattenepithels der Vulva zeigte keine Abhängigkeit vom Alter bzw. Menopausenstatus.

Zu diskutieren wäre ein Einsatz des Proliferationsmarkers Ki-67 als Ergänzung zur histologischen Beurteilung bei der Diagnosestellung und Gradeinteilung vulvärer intraepithelialer Neoplasien. Bei den zervikalen intraepithelialen Neoplasien wurde bereits nachgewiesen, dass sich das Ki-67-Antigen als Marker zur Klassifikation dysplastischer Veränderungen eignet. So lassen sich durch immunhistochemische Färbung mit dem Proliferationsmarker Ki-67 die vulvären intraepithelialen Neoplasien gut von histologisch unauffälligem Vulvagewebe und von den nicht-neoplastischen Epithelveränderungen der Vulva abgrenzen. Darüber hinaus wäre eine gegenüber der alleinigen histopathologischen Klassifizierung verbesserte prognostische Einschätzung der vulvären intraepithelialen Neoplasien anhand der Expressionsraten von Ki-67 denkbar, je nach dem, ob die Ki-67 positiven Zellen verstärkt im unteren Drittel des Epithels (VIN I), in den unteren zwei Dritteln (VIN II) oder im gesamten Epithel nachweisbar sind (VIN III).

#### **4.10.8.2 Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)**

Bravo et al. bewiesen 1987, dass das im Zellkern lokalisierte Protein Cyclin (36 kD), dessen Syntheserate streng mit dem Proliferationsstatus der Zelle korreliert, mit dem seit 1978 bekannten Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) identisch ist. Die Cyclin/PCNA-Konzentration ist in "ruhenden" Zellen normalerweise niedrig, steigt hingegen kurz vor der DNA-Replikation um ein Vielfaches an.

PCNA wurde erstmals 1978 von Miyachi et al. [137] durch Immunpräzipitation im Serum autoimmunologisch erkrankter Patienten (SLE) nachgewiesen. Dieses Antigen stammte aus den Zellkernen proliferierender Zellen und wurde zunächst rein deskriptiv als "proliferating cell nuclear antigen" bezeichnet. Immunfluoreszenzuntersuchungen zeigten, dass die höchste Konzentration des Proteins während der frühen S-Phase vorliegt. Das PCNA-Protein liegt in zwei Fraktionen vor: gebunden und ungebunden. Die gebundene Form macht ca. 35% des gesamten PCNA-Pools aus [136]. Untersuchungen am PCNA-Protein nicht-prolierender humaner Keratozyten legen eine weitere Funktion des PCNA-Proteins nahe: Nach UV-Bestrahlung dieser Zellen stieg die PCNA-Konzentration deutlich an, durch Bildung eines DNA/PCNA-Komplexes kann sich die DNA nach erfolgreicher Reparatur erneut synthetisieren ohne einen direkten Proliferationsreiz erfahren zu haben. PCNA ist somit mit Proliferations- sowie mit DNA-Reparaturmechanismen assoziiert. PCNA hat nach der Entwicklung monoklonaler Antikörper als Proliferationsmarker, neben Ki67 bzw. MIB-1 1993, Eingang in die Routine-Immunhistologie gefunden. Im direkten Vergleich dieser beiden Proliferationsmarker u.a. an Tumoren der Mamma ließ sich eine gute Korrelation zwischen Ki-67 und PCNA nachweisen.

Diese Korrelation wird jedoch beispielsweise von Leonardi et al. [120] bestritten, die ebenfalls am Mammakarzinom diese beiden Proliferationsmarker verglichen. Der monoklonale Antikörper PC10 hat in der Routine-Diagnostik die größte Verbreitung erfahren. Insbesondere mit diesem Antikörper wurde eine PCNA-Reaktivität in verschiedenen benignen sowie malignen Neoplasien nachgewiesen, die eine Anhäufung von PCNA-Protein aufwiesen.

Das PCNA-Protein wurde in der Studie von Kremer et al. zum ersten Mal bei Vulva-Läsionen untersucht und fand sich in 92% der Kondylome, in 100% der Dysplasien, in 81% der In-Situ-Karzinome und in 68% der Vulvakarzinome. Diese Zahlen zeigen keine signifikante Korrelation zur histologischen Klassifikation. Die Untersuchung der PCNA-Expression eignet sich nach den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit von Leonardi et al. nicht zur Bestimmung der Proliferationsaktivität eines Gewebes. Eine Induktion der PCNA-Expression durch eine virale Infektion oder durch die zwei Formen des p53-Proteins erscheint möglich, konnte aber in der oben genannten Arbeit nicht bewiesen werden.[102]

#### **4.10.9 Expression von Retinoblastoma Proteinen**

Da die genaue Tumorbiologie der VIN oder des vulvären Plattenepithelkarzinoms immer noch nicht bekannt ist, hat die Arbeitsgruppe um Zamparelli 2001 [183] versucht, durch neue biologische Faktoren herauszufinden, ob eine Vorhersage der Tumorentwicklung möglich ist. Dazu wurden die Expression von zwei Zellzyklus-assoziierten Proteinen aus der Gruppe der Retinoblastomaproteine untersucht. Es wurden hierbei 51 Patientinnen mit einem normalen Vulvaepithel, einer VIN oder mit einem vulvären Plattenepithelkarzinom in das Studienkollektiv eingeschlossen. Das Ergebnis zeigte, dass in normalem Gewebe beide Proteine exprimiert werden, bei einer VIN nur noch in 57% und in einem Plattenepithelkarzinom sogar nur noch in 14%. Der Quotient aus beiden Proteine war dabei stets in einem nicht signifikanten unterschiedlichen Verhältnis. Die erhobenen Daten zeigten deutlich den Verlust der beiden Zellzyklusproteine im Karzinom gegenüber den anderen untersuchten Geweben. Diese Abnahme der Proteine von normaler Vulva über die VIN bis zum Karzinom legt die Vermutung nahe, dass sowohl pRB2/p130 als auch CKI p27kip1 als Tumorsuppressorgene im normalen Zellzyklus fungieren. Die Bestimmung dieser beiden Proteine scheint aber als Prognosefaktor nicht geeignet, da bei hohem Aufwand die Aussagekraft zu gering ist [183].

#### **4.10.10 Lectinvorkommen**

1998 wurde in zwei Studien von Naik et al. [139] mit Hilfe der Lectinexpression in der Vulva versucht, einen Aussageparameter über die Veränderungen im Umfeld von VIN oder eines Vulvakarzinoms zu erforschen. Die Studiengruppe erhoffte sich damit, eine Aussage treffen zu können, ob ein zunächst unauffälliges Vulvagewebe mit Hilfe der Lectinkonzentration identifiziert werden kann, welches eventuell zu einer Präkanzerose werden kann. Hierzu wurde das umliegende, bisher unauffällige Vulvagewebe bei Patientinnen mit VIN und Vulvakarzinom untersucht und der jeweilige Lectingehalt bestimmt. Der Gehalt an Lectin im unauffälligen Gewebe war dabei unabhängig vom Alter, Menopausenstatus, Menstruationsphase oder einer vordiagnostizierten CIN. Die T-Zell-Antigen-Expression, bestimmt durch das Lectin PNC, war in dem zur VIN benachbarten Vulvagewebe im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei unauffälligen Frauen deutlich erhöht. Diese Erkenntnis wurde als ein klares Zeichen einer lokalen Umfeldänderung bei VIN oder Vulvakarzinom gewertet. Ob diese Veränderung im T-Zell-Gehalt jedoch nicht eine Folge einer Begleitentzündung ist, konnte nicht ausgeschlossen werden.

Eine unterschiedliche Expression von Lectinen konnte in den Untergruppen der VIN (I-III) nicht gefunden werden. Es zeigte sich jedoch in allen Proben die deutliche Überexpression von Lectinen gegenüber normalen Vulvagewebe.

Da nicht geklärt werden konnte, ob die Umgebungsreaktion, nämlich die vermehrte Expression von Lectinen in der Umgebung von VIN oder Vulvakarzinom, primär vorhanden war oder erst Folge der beiden Erkrankungen ist, konnten keine Rückschlüsse über die Aussagekraft der Lectinexpression in unauffälligen Vulvagewebe getroffen werden [139].

#### **4.10.11 Kollagenase-Nachweis**

Kollagenase 3 ist eine humane Metalloproteinase, welche spezifisch in invasiven Tumorzellen bei Plattenepithelkarzinomen am Kopf und am Nacken gefunden wurde. Johannson et al. versuchten nun, ob es möglich war, diese Kollagenase 3 auch im invasiven Plattenepithelkarzinom der Vulva oder bei der VIN nachzuweisen. In neun von zwölf Vulvakarzinomen konnte die Kollagenase 3 nachgewiesen werden, jedoch kein einziges Mal in einem unauffälligen Vulvagewebe. Ein signifikanter Nachweis von Kollagenase 3 in VIN konnte nicht erbracht werden. Daraus zog die Studiengruppe um Johannson den Schluss, dass bei Vorkommen von Kollagenase 3 in untersuchten Vulvagewebe mit einem invasiven Karzinom zu rechnen ist und deshalb eine umso genauere histologische Begutachtung erfolgen muss [89].

#### **4.10.12 TPA (tissue polypeptide antigen) -Nachweis**

Eine Arbeitsgruppe um Hefler versuchte herauszufinden, ob es für den klinischen Alltag sinnvoll sei, den Zytokeratin-Tumormarker TPA (tissue polypeptide antigen) in Vulvakarzinomen und vulvären Präkanzerosen zu bestimmen. Hierbei wurden 41 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom, 17 mit einer VIN und 40 Patientinnen mit normalen Vulvagewebe untersucht. Nach der Serumkonzentrationbestimmung von TPA wurde dabei keine signifikanten Unterschiede in den drei obengenannten Kollektiven gesehen. Die Schlussfolgerung war auch hier, dass die Zytokeratinexpression, welche durch TPA repräsentiert wird, nicht als klinisch tauglicher Marker für einen Progress von der VIN zum Vulvakarzinom herangezogen werden kann [69].

## 4.11 Therapie

Wenn über eine mögliche Therapie der VIN gesprochen wird, so sei die dringende Notwendigkeit einer Behandlung an dem „New Zealand“-Experiment gezeigt, das von Jones und Rowan 1994 [90] dokumentiert wurde. Bei diesem Experiment gingen 113 Frauen mit einer VIN III in die Beobachtungsreihe ein. Von 105 behandelten Frauen entwickelten 4 Frauen (3,8%), im Zeitraum von 7 –18 Jahren nach Behandlungsende ein invasives Vulvakarzinom. Von den acht unbehandelten Patientinnen entwickelten jedoch sieben, innerhalb von acht Jahren ein invasives Vulvakarzinom. Bei der achten Patientin zeigte sich eine Spontanremission. [90] Diese sehr hohe Progressionsrate ist nahezu unvorstellbar und wahrscheinlich für ein Normalkollektiv auch nicht repräsentativ. Denn einige dieser Frauen waren bereits wegen eines Cervixkarzinoms mit einer Radiatio vorbehandelt. Wie jedoch die genauen natürlichen Verläufe der VIN III sind wird man aus ethischen Gründen nicht herausfinden können, da sich selbstverständlich Experimente dieser Art aus eben diesen Gründen verbieten.

Bei der Diagnostik intraepithelialer Neoplasien des unteren Genitaltraktes darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass das Erscheinungsbild der präneoplastischen Befunde der Vulva vielfältig ist, vielfältiger etwa als das der Zervixpathologie, so dass nicht selten Fehldiagnosen gestellt werden [106]. Dies ist insofern gravierend, als bei fortgeschrittenem Stadium des Vulvakarzinoms zumeist ausgedehnte operative Behandlungsformen erforderlich werden, die zu einer nicht unerheblichen Morbidität und zu einer großen psychosozialen Belastung der Patientin führen [5,135]. Allerdings bedarf es bei der nicht selten multifokalen Ausdehnung der Befunde oft einer großen operativen Erfahrung um organerhaltend operieren zu können. Die alternativ zur operativen Behandlung



durchzuführenden Maßnahmen bedürfen wegen der Progressionsgefahr zum Vulvakarzinom, insbesondere bei jungen Patientinnen einer besonders strengen Indikationsstellung [19]. Im Folgenden werden die üblichen Therapieverfahren bei Präneoplasien der Vulva beschrieben.

#### **4.11.1 Operative Maßnahmen**

Die Behandlung der VIN sollte - insbesondere bei jüngeren Patientinnen - so schonend wie möglich erfolgen. Es sollte das Ziel sein, die Anatomie und die sexuelle Funktion der Vulva zu erhalten. Das aktuelle, weitgehend anerkannte Therapiekonzept lässt sich so umschreiben, dass die Behandlung darauf gerichtet sein muss, mit minimalen invasiven Operationstechniken eine maximale Effektivität in Kombination mit einer minimalen postoperativen Morbidität zu erreichen [106]. Das hatte zur Folge, dass in den letzten Jahren die meisten Patientinnen, die an einer VIN erkrankt waren, organerhaltend d.h. durch eine lokale Exzision mit dem Skalpell oder mit dem CO<sub>2</sub>-Laser behandelt wurden.

Auch wenn die Organerhaltung als klares Ziel der Behandlung formuliert wurde, ist es erforderlich, dass die Ausdehnung und die Tiefeninfiltration des Tumors eine besondere Berücksichtigung erfahren [14, 96, 107, 160]. Bei einer notwendigen operativen Behandlung bietet sich bei umschriebenen Veränderungen der Vulva die lokale Exzision und bei selteneren ausgedehnten Veränderungen das Prinzip der "skinning vulvectomy" an. Beide Behandlungsmaßnahmen können mittels des Skalpells durchgeführt werden.

Immer häufiger jedoch wird in Zentren bei der Behandlung der vulvären intraepithelialen Neoplasie die Operation mit dem Skalpell durch die

CO<sub>2</sub>-Lasertherapie verdrängt. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass bei der Behandlung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser unter kolposkopischer Sicht das Gewebe geschnitten, aber auch verdampft werden kann. Die Arbeitsweise des Lasers ermöglicht es dem Operateur, Veränderungen der Vulva auf zweierlei Arten zu entfernen: entweder durch Exzision oder durch Vaporisation. Welcher Behandlung der Vorzug gegeben wird, hängt sowohl von der Lokalisation, als auch von der Ausdehnung der Veränderungen ab. Aber auch der kolposkopische und der histologische Befund trägt zur Entscheidungsfindung bei [106, 163].

Sowohl bei der konventionellen chirurgischen Therapie, als auch bei der Lasertherapie muss die Entfernung der VIN bis ins Korium durchgeführt werden. Die Abtragungstiefe beträgt in der nicht behaarten Region der Vulva etwa 2 mm; in der behaarten Region ist bis zu einer Tiefe von etwa 4 mm abzutragen, wobei Hautanhangsgebilde mitgenommen werden müssen. Zusätzlich muß eine mindestens 5mm breite Hautmanschette des gesunden Gewebe mitreseziert werden [179], so dass die Entfernung des Gewebes demnach allseits im Gesunden erfolgt. Eine derart subtile operative Vorgehensweise ist insbesondere bei VIN III erforderlich.

Die beiden oben genannten Behandlungsmethoden, die mittels des Skalpells oder Lasers, sind zwar insgesamt als gleichwertig anzusehen, [172, 97] der Vorteil der Arbeit mit dem Laser gegenüber anderen Maßnahmen ist jedoch ersichtlich. [97] Er besteht insbesondere darin, dass mittels der Vaporisation selbst ausgedehnte Befunde ohne eine verstümmelnde Operation entfernt werden können. Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, dass genitale intraepitheliale Neoplasien durch die Vaporisation mittels des CO<sub>2</sub>-Lasers selbst an ungünstig gelegenen Stellen, wie der Klitoris, paraklitoral oder perianal relativ problemlos abgetragen werden können. Zudem kommt es zu einer geringeren

Funktionsbeeinträchtigung und zu einer weniger stark ausgeprägten Narbenbildung [149].

Die nach Vaporisation entstandenen Wundflächen müssen nicht durch adaptierende Nähte oder Verschiebelappen verschlossen werden. Sie werden bei komplikationslosem postoperativen Verlauf im Allgemeinen zwischen der 3. und 6. Woche nach der Laserbehandlung komplett mit meist gutem kosmetischem Ergebnis reepithelialisiert. Bei ausgedehnten Veränderungen der Vulva ist es - zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen - ratsam, mehrzeitig zu behandeln. Wenn die Wundflächen der behandelten Hautareale abgeheilt sind, sollten weitere operative Eingriffe erfolgen.

Zur Förderung der Wundheilung und zur Verhinderung einer Wundinfektion sollten ab dem 2. postoperativen Tag Sitzbäder mit Kamillosan oder Tannolact und Spülungen mit Oxoferin durchgeführt werden. Bei stark nässenden Wundflächen kann zusätzlich eine lokale Behandlung mit Methylviolettlösung (0,25%ig) erfolgen. Die Wundflächen müssen trockengehalten werden, nötigenfalls sind sie zu fönen [106].

Intra- und postoperative Komplikationen treten insgesamt selten auf. Intraoperativ auftretende Blutungen können in der Regel mit defokussiertem Laserstrahl gestillt werden. 12-24 h nach dem Eingriff tritt - insbesondere im Bereich der kleinen Labien, eine Exsudation und eine Ödembildung auf. Bei Eingriffen am Urethralwulst muss zur Verhinderung einer Harnabflussstörung ein transurethraler Dauerkatheter gelegt und zumindest bis zum 2. postoperativen Tag belassen werden. Auch bei großflächigen Veränderungen der Vulva sollte zur Verhinderung von Wundheilungsstörungen ein solcher Dauerkatheter gelegt werden, auch damit postoperativ auftretende Schmerzen verhindert werden können.

Die Indikationsstellung zur Laservaporisation einer VIN muss besonders sorgfältig erfolgen, denn nach der Vaporisation ist die histologische Beurteilung des entfernten Gewebes nicht mehr möglich. Sie setzt zudem eine ausreichende Erfahrung des Operateurs in der kolposkopischen Diagnostik voraus, damit nicht kleine invasive Karzinome übersehen und nachfolgend unzureichende Therapiemaßnahmen ergriffen werden, mit der Folge, dass sich leicht Rezidive entwickeln können. Zum Ausschluss eines malignen Geschehens müssen deshalb präoperativ in dem zu operierenden Hautareal Mehrfachbiopsien erfolgen [106]. Um Wundheilungsstörungen vorzubeugen, sollte man die Vaporisation erst nach Abheilung der durch die Gewebeproben entstandenen Wundflächen erfolgen.

Auf eine Vaporisation ist zugunsten einer Messer- oder Laserexzision zu verzichten, wenn Veränderungen der Vulva vorliegen, die zum Ausschluss eines frühinvasiven Tumorwachstums einer subtilen histologischen Abklärung bedürfen [163].

Die laserchirurgische Exzision einer VIN erfolgt - wie die Laservaporisation - unter kolposkopischer Sicht. Sie kann bei umschriebenen Befunden ohne eine Vaporisation mit dem CO<sub>2</sub>-Laser, bei ausgedehnten Befunden zusammen mit ihr durchgeführt werden. Bei weniger großen Befunden sollte eine spannungsfreie Adaption der Wundränder mit Einzelknopfnähten versucht werden, so dass keine offenen Wundflächen verbleiben.

Bei einer Laserexzision mit primärem Wundverschluss treten Wundheilungsstörungen seltener auf als bei der Laservaporisation. Ist eine spannungsfreie Adaption der Wundränder durch Einzelknopfnähte nicht möglich, sollten die nach der Laserexzision entstandenen Wundflächen postoperativ so versorgt werden wie die nach einer Laservaporisation. In der Regel ist ein Wundverschluss durch Verschiebelappen nicht notwendig.

Komplikationen bei der Laserexzision sind jedoch insgesamt - ähnlich wie bei der Laservaporisation - selten [77]. Intraoperative Blutungen treten etwas häufiger auf als bei der Laservaporisation. Bei älteren Patientinnen muss im Einzelfall entschieden werden, ob bei einer ausgedehnten flächenhaften Ausdehnung oder einem multifokalen Sitz der VIN nicht die einfache Vulvektomie den oben beschriebenen Therapieformen vorgezogen wird.

Bei der Behandlung darf die zu erwartende Rezidivrate nicht unberücksichtigt bleiben. Rezidive sind bei der VIN, unabhängig von der durchgeführten Behandlungsmethode, nicht selten. In Studien unterschiedlicher Arbeitsgruppen [11, 124, 152, 175] wurden Werte zwischen 10 und 50% angegeben.

Auf die Problematik der operativen Behandlung der VIN gingen Wright und Chapman [176] genauer ein. Sie beobachteten, dass nach einer Operation der intraepithelialen Neoplasie des unteren Genitaltraktes die Mehrzahl der rezidivierenden Befunde nicht an der Zervix oder der Vagina, sondern an der Vulva festzustellen waren. Zwei jüngst veröffentlichte Studien weisen unabhängig voneinander darauf hin, dass einerseits in einer Gruppe von 16 und andererseits in einer von 114 primär operierten Patientinnen mit einer VIN die Hälfte der Frauen ein Rezidiv entwickelten [72, 73]. Eine ähnliche Rezidivrate wurde von Hording et al. [78] angegeben.

#### **4.11.2 Photodynamische / 5-ALA Therapie**

Die Photodynamische Therapie (PDT) ist eine relativ neue Technik, die aufgrund ihrer einzigartigen Möglichkeiten sehr attraktiv für die Behandlung oberflächlicher Epithelveränderungen ist [75]. In einer Studie von Hillemanns et al. wurde die klinische Ansprechrate bei Patientinnen mit einer VIN I-III, die mit einer PDT und gleichzeitiger Photosensibilisierung mit 5-Aminolävulin-Säure (5-ALA) behandelt wurden, untersucht. Die Behandlung bestand in einer Sensibilisierung durch lokale Auftragung von 10ml 20% 5-ALA und anschließend unterschiedlich langer Lasereinwirkung (635nm / 100 J/cm<sup>2</sup>). Insgesamt zeigte sich eine komplette Remission bei 52% der Patientinnen. Bezogen auf die einzelnen Erkrankungsbilder waren die Ansprechraten sehr unterschiedlich. Bei VIN I und unifokaler VIN I-III lagen die Remissionsraten bei 100%. Dagegen zeigten die Patientinnen mit einer multifokalen VIN III nur eine Ansprechrate von 27%. Außerdem zeigten sich stark pigmentierte und hyperkeratotische Läsionen resistenter gegenüber der Therapie. Die Schlussfolgerung ergibt, dass diese Therapieform gut eingesetzt werden kann, da sie leicht durchzuführen ist, bei nur geringen Nebenwirkungen (z.B. Wundheilungsstörungen) und exzellenten kosmetischen Ergebnissen. Bei multifokaler, stark pigmentierter und hyperkeratotischer VIN scheint die Behandlung jedoch schwierig zu sein [75].

Ähnliche Beobachtungen machten Abdel-Rady et al. [1], die eine Remissionsrate von 30% erzielen konnten. Der schlechte Therapieerfolge bei high-risk HPV-Infektionen wurde bestätigt.

Fehr et al. [49] berichteten 2001 über gute Therapieerfolge (11 von 15 Patientinnen waren in einem acht Wochen follow-up VIN frei) bei guten kosmetischen und funktionellen Ergebnissen.

Kurwa et al. [112] untersuchten ebenfalls die Anwendung von PDT unter 5-ALA und deren Remissionsraten, bzw. Rezidivraten. In dieser Studiengruppe konnten keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden. Dies lag wahrscheinlich daran, dass nur eine einmalige Anwendung erfolgte.

#### **4.11.3 Medikamentöse Therapie**

Es wird natürlich, wie bei HPV induzierten anogenitalen Warzen auch, eine lokale Therapie mit immunmodulierenden Substanzen, wie Imiquimod versucht. Seters et al. konnten in einer Pilotstudie mit 15 Patientinnen, welche an einer multifokalen VIN III erkrankten, zeigen, dass die lokale Auftragung von 5%iger Imiquimod-Creme eine mögliche Behandlungsform der VIN darstellt. In dieser Studie zeigte sich bei 27% der Patientinnen eine komplette und bei 60% eine zumindestens teilweise Remission [162]. Ähnliche Beobachtungen machten auch Jayne et al. [88] Es muss jedoch daraufhingewiesen werden, dass noch keine Ergebnisse über ein Langzeit-followup oder gar über eine Rezidivquote vorliegen.

#### **4.11.4 Adjuvante Therapie**

Da sich häufig nach lokal operativer Behandlung der VIN Rezidive entwickeln [78, 110], wird unter bestimmten Voraussetzungen die operative Therapie durch eine lokale oder systemische medikamentöse Behandlung ergänzt. Schon früh hat De Bersaques [39] über eine solche adjuvante lokale Behandlung mit Retinoiden berichtet.

Obwohl dem Interferon die Fähigkeit beigemessen wird, die Zellproliferation, den Zellmetabolismus, die Hormonstimulation, die Immunitätslage und das Tumorwachstum zu beeinflussen, hat die primäre Interferonbehandlung insgesamt eher enttäuschende Behandlungsergebnisse gezeigt. Heute wird deshalb Interferon in der Regel für die adjuvante Therapie bevorzugt [66, 151, 164]. Ursprünglich wurde die Therapie von VIN mit Interferon begonnen, weil von verschiedenen Arbeitsgruppen die Meinung vertreten wurde, dass in der Primärtherapie von HPV-assoziierten Veränderungen des Genitaltraktes der Frau relativ gute Ergebnisse in der Behandlung erzielt werden könnten [50, 67, 68].

Da die alleinige Anwendung von Interferon jedoch nicht die erhofften Erfolge brachte, wurde später eine Kombinationstherapie entwickelt. Beta Interferon und Retinoide wurden gemeinsam bei der Condylomata acuminata und VIN angewendet [161] und die Wirksamkeit überprüft. Retinoide haben die Eigenschaft, Karzinomzellen zur Differenzierung anzuregen. Über die Wirksamkeit der topischen Anwendung bei der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) berichten Meyskens et al. [129]. Studien über die Anwendung von Retinoiden bei der VIN liegen bislang nicht vor.

Außerdem wurden Patientinnen einer adjuvanten Behandlung mit Interferon alpha und Isotretinoin zugeführt. In dieser Versuchsgruppe



zeichnet sich die Tendenz ab, dass sich das rezidivfreie Intervall verlängert. Keine der adjuvant mit dieser Kombinationstherapie behandelten Patientinnen blieb jedoch rezidivfrei. In Anbetracht des nicht unerheblichen Nebenwirkungsspektrums muss nach dem Vorliegen der Ergebnissen an einer größeren Fallzahl geklärt werden, ob eine solche adjuvante Kombinationsbehandlung im Einzelfall bei besonders häufig rezidivierenden Befunden in die Therapieempfehlungen der VIN aufgenommen werden sollte.

#### **4.12 Rezidivhäufigkeit**

Der Verlauf der VIN und ihre Rezidivhäufigkeit ist aus vielen Studien bekannt. So beschreibt Campino 1988 eine Rezidivhäufigkeit der in-situ-Erkrankungen von 10 – 20% bei eindeutig tumorfreien Resektionsrändern. Die jeweilige Rezidivhäufigkeit war dabei vom Alter der Patientin, von der Ausdehnung der Läsion und von der gewählten Therapieform abhängig [29].

Wichtigster Faktor für die Rezidiventstehung war dabei auch eine Tumorpersistenz in den Resektionsrändern [78]. Bei nachweislich befallenen Resektionsrändern wurde eine Rezidivrate von über 50% beschrieben. Bei denen die Resektionsränder tumorfrei waren, trat dies bei 36% auf. Trotz dieser eindeutigen Zahlen wird die Bedeutung der Tumorfreiheit an den Rändern immer wieder kontrovers diskutiert [157].

Langzeit-follow-up-Studien haben gezeigt, dass das Risiko, nach einer entsprechenden Behandlung, an einem Vulvakarzinom zu erkranken, bei

etwa 3-5% liegt [34]. Ein geringer Prozentsatz der Patientinnen mit einer VIN III entwickelten dabei trotz intensiver Nachsorge und regelrechter Behandlung ein Plattenepithelkarzinom der Vulva (SCC = squamosa cell cancer). Dies unterstreicht nochmals die Notwendigkeit einer lebenslangen sorgfältigen Überwachung einer therapierten VIN III-Patientin. Da die Entstehung der VIN eng mit dem Vorkommen von HPV-DNA verknüpft ist, wurden auch in diesem Zusammenhang Studien durchgeführt.

In einer Studie von Junge et al. konnte gezeigt werden, dass Rezidive signifikant häufiger bei Patientinnen gesehen wurden, die gleichzeitig auch an einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie erkrankt waren. 89% der primären VIN-Rezidive traten bei HPV-positiven Patientinnen auf, 78% davon waren wiederum HPV-Typ-16 positiv. In nahezu allen Rezidiven, bis auf zwei, fand sich der gleiche HPV-Typ wie in der primären Läsion. Schweregrad und histologischer Typ der VIN sowie der HPV-Typ spielten dabei nur eine geringe Rolle bei der Rezidiventstehung [94].

## 5. Diskussion

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) ist die häufigste prä maligne Erkrankung der Vulva. Die Inzidenzrate ist seit Mitte der 70er Jahre deutlich steigend und hatte sich in den 80er Jahren bereits verdoppelt [166]. War in früheren Jahren der Erkrankungsgipfel bei einem Alter von circa 65 Jahren, so sind jetzt auch zunehmend prämenopausale Frauen betroffen [87]. Gründe dafür können sowohl in einer steigenden Infektionsrate mit Humanen Papillomaviren (HPV) als auch in einer größeren diagnostischen Trefferrate anlässlich von Vorsorgeuntersuchungen gesehen werden. Derzeit ist mit einer Inzidenz von 7:100.000 Frauen zu rechnen.

Die 1993 erstellte Klassifikation und histologischen Einteilung der VIN durch die »International Society for the Study of Vulvar Disease" (ISSVD) hat bis heute Gültigkeit. Entsprechend dieser Einteilung werden leichte bzw. mäßige Dysplasien als VIN I bzw. VIN II bezeichnet. Sie wurden von der schweren Dysplasie bzw. dem Carcinoma in situ, die zu der VIN III zusammengefasst werden, abgegrenzt. Veränderungen, die früher als "hyperplastische Dystrophie mit Atypie" oder "gemischte Dystrophie mit Atypien" bezeichnet wurden, werden nun unter der Bezeichnung VIN subsumiert. Diese Einteilung definiert für alle Fachgebiete eine klar nachvollziehbare Nomenklatur, wobei die enge Verknüpfung mit therapeutischen Empfehlungen von einigen Klinikern kritisiert wird. Ein individualisiertes Vorgehen sei dadurch doch sehr eingeschränkt.

Das klinische Bild der VIN ist dabei sehr variabel. Bei den Symptomen stehen Juckreiz und Brennen an der Vulva im Vordergrund. Am häufigsten wird die Diagnose einer VIN aber bei Vorsorgeuntersuchungen als Zufallsbefund gestellt.

Der Prädilektionsort sind die Labia minora, wobei in den meisten Fällen eine Multifokalität nachzuweisen ist. Makroskopisch finden sich flache oder leicht erhabene Läsionen von rötlicher oder weißlicher Färbung. Pigmentierte Läsionen entsprechen häufig einer VIN III [8].

Die Graduierung der VIN wird in Abhängigkeit vom Ersatz des normalen Plattenepithels durch proliferative atypische Zellen vorgenommen. Charakteristisch ist eine gestörte Epithelschichtung und -ausreifung mit Para- oder Dyskeratose sowie ein Polaritätsverlust der atypischen Zellen. Diese weisen pleomorphe, irregulär begrenzte und hyperchromatische Zellkerne mit vergrößerter Chromatinstruktur auf. Atypische Mitosen, Einzelzellverhornungen sowie intraepitheliale Pigmentansammlungen können vorkommen. Kennzeichnend für eine HPV-Assoziation ist der Nachweis von Koilozyten und atypischen Plattenepithelzellen mit balloniert wirkendem Zytoplasma. Im Fall der VIN I beschränken sich die atypischen Zellen auf das untere Drittel des Epithels, während sie sich bei der VIN II bis in das mittlere Drittel erstrecken. Die VIN III zeigt einen vollständigen Ersatz des Plattenepithels durch atypische Zellen. Histologisch kann die VIN III verschiedene Differenzierungen aufweisen. Es wird eine "klassische" HPV-positive von einer "differenzierten" HPV-negativen VIN unterschieden.

Zur "klassischen" VIN III gehören der basaloide und der kondylomatöse Typ.

Der basaloide Typ der VIN ist durch ein verbreitertes Epithel mit relativ glatter Oberfläche und einem nahezu vollständigen Ersatz durch atypische Zellen des parabasalen Typs gekennzeichnet.

Der kondylomatöse Typ zeigt eine unregelmäßig konturierte (papillomatöse) Oberfläche mit ausgeprägter Para- und Hyperkeratose. Das Epithel weist in aller Regel eine atypische Ausreifung auf.

Der "differenzierte" Typ (so genannter "Simplextyp") der VIN ist durch eine basale Atypie der unteren zwei bis drei epithelialen Zellschichten bei erhaltener Ausreifung und nur leichter nukleärer Atypie des oberflächlichen Epithels gekennzeichnet. Nicht selten bilden sich Hornperlen aus. Jedoch läßt der Grad der Kernatypie des „differenzierten“ Typs in der Regel eine Abgrenzung gegenüber der ebenfalls auf die basalen Zellen beschränkten VIN I zu.

Differentialdiagnostisch ist die VIN vom intraepithelialen Morbus Paget, dem oberflächlich spreitenden Melanom und den Condyloma acuminata abzugrenzen. Die großen und hellen Paget-Zellen liegen einzeln und zu kleineren Gruppen gelagert innerhalb eines normalen Epithelverbandes und zeigen immunhistochemisch einen regelhaften Muzinnnachweis. Condyloma acuminata wachsen exophytisch unter Ausbildung von papillomatösen oder verrukösen Mustern und zeigen im Allgemeinen keine nukleären Atypien. Eine Ausnahme stellt das meist mit HPV-Viren der High-risk-Gruppe assoziierte atypische Kondylom dar. Zudem ist auf die mögliche Koexistenz eines Kondyloms und einer VIN zu achten.

HPV-Infektionen spielen offensichtlich auch eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Neoplasien des unteren Genitaltrakts. Aufgrund deutlich geringerer Fallzahlen und des Fehlens zytologischen Routinevorsorgeuntersuchung ist die Bedeutung von HPV für die Läsionen an der Vulva weniger klar als an der Zervix [180].

Es scheint in Studien bestätigt, dass eine Vulvakarzinom zu 90% mit einer HPV-positive VIN verbunden ist [83].

In einer seroepidemiologischen Studie wurde bestätigt, dass der Antikörpernachweis gegen HPV-16-VLP mit einem erhöhten Risiko von VIN und Basaloid- und Warty-Vulvakarzinomen verbunden ist [98].

So fand auch van Beurden HPV häufiger in multifokalen und multi-zentrischen Läsionen, die in der Mehrheit (92%) rezidierten [20, 79].

Dies unterstützt das Konzept, dass die Mehrzahl der VIN III und eine definierte Gruppe der Vulvakarzinome HPV-assoziiert sind. Solche Tumoren sind häufig mit weiteren HPV-positiven Läsionen des unteren Genitaltrakts assoziiert. Eine generalisierte HPV-Infektion des unteren Genitales im Sinne eines sogenannten Feldeffekts hat hier gemeinsame ätiologische Bedeutung.

Ein erhebliches und bisher ungelöstes Problem bei der VIN stellt die hohe Rezidivquote dar. Diese variiert zwischen 10% und 50% in den einzelnen Studien, wobei hier jeweils verschiedenen Auswahlkriterien zugrunde liegen. Wichtigster Faktor für die Rezidiventstehung war ein Befall der Resektionsränder. Während nur 9% von 61 Patientinnen mit VIN I-III und tumorfreien Rändern ein Rezidiv hatten, trat dies bei 36% der Frauen auf, bei denen die Resektionsränder nicht frei waren. In nahezu allen Rezidiven fand sich der gleiche HPV-Typ wie in der primären Läsion. Schweregrad und histologischer Typ der VIN sowie HPV-Typ spielten eine geringe Rolle bei der Rezidiventstehung [94]. Rezidive wurden signifikant häufiger bei Patientinnen gesehen, die auch eine CIN hatten [78].

Immunsuppression wurde auch an der Vulva als ein wesentlicher Kofaktor bei der Entstehung von HPV-assoziierten Neoplasien beschrieben [144]. Genitalwarzen von HIV-positiven Patientinnen enthielten nicht nur

häufiger Hochrisiko-HPV-Typen, sondern wiesen in Einzelfällen auch hochgradig dysplastische Anteile auf [24, 84].

Genetische Veränderungen (allelische Imbalancen in mikrodissezierten Geweben) wurden nicht nur in Vulvakarzinomen, sondern auch in etwa der Hälfte der VIN (HPV-assoziiert und nicht HPV-assoziiert), sowie der Hälfte nicht atypischer Hyperplasien und Lichen sclerosus-Arealen gefunden [147]. Dies spricht für ein Mitwirken dieser Läsionen bei der Entstehung des Vulvakarzinoms.

Bei der Diagnostik intraepithelialer Neoplasien des unteren Genitaltraktes darf nicht unberücksichtigt bleiben, dass das Erscheinungsbild der präneoplastischen Befunde der Vulva vielfältig ist, so dass nicht selten Fehldiagnosen gestellt werden. Dies ist insofern gravierend, als bei fortgeschrittenem Stadium des Vulvakarzinoms zumeist ausgedehnte operative Behandlungsformen erforderlich werden, die zu einer nicht unerheblichen Morbidität und zu einer großen psychosozialen Belastung der Patientin führen [5, 135].

Im Vordergrund der Früherkennungsmaßnahmen präneoplastischer Veränderungen der Vulva steht die sorgfältige Inspektion. Diese sollte vom Geübten mit Hilfe eines Kolposkops durchgeführt werden. Allerdings fehlt im Vorsorgeprogramm die Empfehlung, eine kolpokopische Untersuchung des unteren Genitaltraktes routinemäßig durchzuführen. Die zytologische Untersuchung hat wegen der oftmals schwierigen Interpretation nicht den gleichen Stellenwert wie bei der Abklärung zervikaler Läsionen. Suspekte Veränderungen, insbesondere persistierende pigmentierte und nicht-pigmentierte Hyperkeratosen sowie Ulzerationen sollten großzügig zum Ausschluss einer Präneoplasie oder einer Neoplasie durch eine Biopsie histologisch abgeklärt werden. Das routinemäßige Screening auf

HPV-DNA verbessert nach den bislang vorliegenden Erkenntnissen die Krebsfrüherkennungsdiagnostik nicht [109].

Bei der erweiterten klinischen Diagnostik kann das Auftragen von Essigsäure an den unverhornten Bereichen der Vulva in Einzelfällen hilfreich sein, es treten jedoch häufig unspezifische essigweiße Reaktion beim nicht erkrankten Gewebe auf. Die Toluidinblauprobe (Collins-Test) wird im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen wegen der bei Para- und Dyskeratosen des Epithels häufig unspezifisch blauen Reaktion eher zurückhaltend angewandt. Zudem ist bei der Interpretation des Collins-Testes zu berücksichtigen, dass das unverhornte Epithel des Introitus vaginae sowie alle Epitheldefekte (Erosionen, Rhagaden) nach Auftragen der Toluidinblaulösung eine blaue Reaktion zeigen. Einige Autoren wenden den Collins-Test auch präoperativ an, da sich mögliche Resektionsränder leichter erkennen lassen.

Es wurden noch einige andere diagnostische Maßnahmen entwickelt, welche die Unterscheidung zwischen einer VIN und einem invasiven Karzinom erleichtern sollten, beziehungsweise Hinweise geben sollten, welche vulväre Präneoplasie die Potenz zur Entartung besitzt. Die Expression des Tumorsuppressorgens p 53 wird in diesem Zusammenhang kontrovers diskutiert. So sah Kremer [102] oder Magie et al. [125] keinen Zusammenhang zwischen der p53-Expression und einer möglichen Entartung, ebensowenig wie die vermehrte oder verminderte Expression bei HPV-positiven oder HPV-negativen VIN. Crook et al. machten dagegen eine gegensätzliche Beobachtung. Sie fanden einen signifikanten p53-Verlust in invasiven Geweben, mit einem deutlichen Unterschied unbeachtet ob HPV-DNA nachgewiesen werden konnten oder nicht [36]. Unabhängig davon, welches der Studienergebnisse man zu Rate zieht,



ergibt sich hier kein eindeutiger Hinweis auf einen möglichen Progressionfaktor von der VIN zum vulvären Karzinom. Auch ein gewünschter Therapieentscheid (radikal oder lokal) kann daraus nicht gewonnen werden.

Auch bei den meisten anderen Prognosefaktoren, bei denen die Expression von spezifischen Parametern untersucht wurden, wie die der Zytokeratine, Onkogene E6/E7, Glycoprotein CD 44, PCNA, Retinoblastomantigen, Lectine, Kollagenasen oder die Serumkonzentration von TPA konnte kein eindeutiges Ergebnis bezüglich einer sichereren Prognosestellung gefunden werden.

Zur besseren Differenzierung und dadurch exakteren Diagnose der einzelnen vulvären Auffälligkeiten bietet sich nach den jetzigen Erkenntnissen die immunhistochemische Färbung mit dem Proliferationsmarker Ki-67 an. So lassen sich durch immunhistochemische Färbung mit dem Proliferationsmarker Ki-67 die vulvären intraepithelialen Neoplasien gut von histologisch unauffälligen Vulvageweben und von den nicht-neoplastischen Epithelveränderungen der Vulva abgrenzen. Darüber hinaus wäre eine gegenüber der alleinigen histopathologischen Klassifizierung verbesserte prognostische Einschätzung der vulvären intraepithelialen Neoplasien anhand der Expressionsraten von Ki-67 denkbar, je nachdem, ob die Ki-67 positiven Zellen verstärkt im unteren Drittel des Epithels (VIN I), in den unteren zwei Dritteln (VIN II) oder im gesamten Epithel nachweisbar sind (VIN III).

Als mögliche Progressionsmarker für das Fortschreiten der VIN zum Karzinom konnten die endothelialen Wachstumsfaktoren und der Steroidrezeptorverlust in den einzelnen Geweben isoliert werden. Es bedarf jedoch auf beiden Gebieten noch einer weiterführenden Forschung, um die gewonnenen Erkenntnisse auch in die Praxis umzusetzen.

Die vielversprechendsten Ansätze sowohl für die Diagnostik, als auch für die Therapie dürften hierbei in den molekulargenetischen Untersuchungen, wie der Allelenimbalance oder anderen genetischen Auffälligkeiten liegen. Die Behandlung der VIN sollte -insbesondere bei jüngeren Patientinnen - so schonend wie möglich erfolgen. Es sollte das Ziel sein, die Anatomie und die sexuelle Funktion der Vulva zu erhalten. Das aktuelle, weitgehend anerkannte Therapiekonzept lässt sich so umschreiben, dass die Behandlung darauf gerichtet sein muss, mit minimalen invasiven Operationstechniken eine maximale Effektivität in Kombination mit einer minimalen postoperativen Morbidität zu erreichen. Das hat beispielsweise zur Folge, dass man in den letzten Jahren die meisten Patientinnen, die an einer VIN erkrankt waren, einer organerhaltend durchgeführten lokalen Exzision mit dem Skalpell oder einer entsprechenden CO<sub>2</sub>-Laserbehandlung unterzogen hat.

Dabei ist es erforderlich, dass die Ausdehnung und die Tiefeninfiltration des Tumors eine besondere Berücksichtigung erfahren [14, 107, 160]. Bei einer notwendigen operativen Behandlung bietet sich bei umschriebenen Veränderungen der Vulva die lokale Exzision und bei selteneren ausgedehnten Veränderungen das Prinzip der "skinning vulvectomy" an, Behandlungsmaßnahmen, die beide mittels des Skalpells durchgeführt werden können.

Immer häufiger jedoch wird bei der Behandlung der intraepithelialen Neoplasie der Vulva die Operation mit dem Skalpell durch die CO<sub>2</sub>-Lasertherapie verdrängt. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass bei der Behandlung mit dem CO<sub>2</sub>-Laser unter kolposkopischer Sicht das Gewebe geschnitten, aber auch verdampft werden kann. Welcher Behandlung der Vorzug gegeben wird, hängt sowohl von der Lokalisation als auch von der Ausdehnung der Veränderungen ab. Aber auch der

kolposkopische und der histologische Befund tragen zur Entscheidungsfindung bei. Die Entfernung des Gewebes muß in jedem Fall allseits im Gesunden erfolgen.

Die beiden Methoden der Behandlung, die mittels des Skalpell oder des Lasers, sind zwar insgesamt als gleichwertig anzusehen [97, 172]. Der Vorteil der Arbeit mit dem Laser gegenüber anderen Maßnahmen ist jedoch ersichtlich. Er besteht insbesondere darin, dass mittels der Vaporisation selbst ausgedehnte Befunde ohne eine verstümmelnde Operation entfernt werden können. Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, dass intraepitheliale Neoplasien durch die Vaporisation mittels des CO<sub>2</sub>-Lasers selbst an ungünstig gelegenen Stellen, wie der Klitoris, paraklitoridal oder perianal relativ problemlos abgetragen werden können. Zudem kommt es zu einer geringeren Funktionsbeeinträchtigung und zu einer weniger stark ausgeprägten Narbenbildung.

Die Indikationsstellung zur Laservaporisation einer VIN muss besonders sorgfältig erfolgen; denn nach der Vaporisation ist die histopathologische Beurteilung des entfernten Gewebes nicht mehr möglich. Zum Ausschluss eines malignen Geschehens müssen deshalb präoperativ repräsentative Mehrfachbiopsien erfolgen.

Bei der Behandlung der VIN gibt es aber neben den klassischen oben genannten Verfahren auch Bestrebungen zur Durchführung neuerer Therapie. Als Beispiel sei die photodynamische Therapie mit einer Sensibilisierung durch 5-ALA genannt, welche bisher recht gute kurzfristige Ergebnisse erbrachte. Auch die Versuche, multifokale VIN mit Imiquimod zu behandeln, ließen erste gute Kurzzeitergebnisse erkennen [162]. Bei diesen neuen Verfahren muss jedoch sicher kritisch angemerkt werden, dass bisher sowohl weder Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen vorliegen, noch etwas über die Rezidivhäufigkeit ausgesagt werden kann.

In einigen Fällen geht auch die Radiatio der VIN in die Überlegungen ein, hierzu gibt es aber noch keine Studien und nur wenige Einzelfallbeschreibungen, die aber keine Aussage über dieses Verfahren erlauben.

Einigen Behandlungsstrategien sind bei jüngeren Frauen mit multifokaler VIN sicherlich auf die Koexistenz von HPV ausgerichtet. Dazu zählt auch eine weitere interessante therapeutische Möglichkeit mit small molecular drugs (antisense RNA, Zink-Bindungs-Inhibitoren oder Peptid Aptamere) mit deren Hilfe die Expression viraler Gene oder deren Funktion blockiert werden können. Einige dieser Verbindungen haben sich in Zellkulturexperimenten als hoch wirksam erwiesen. Eine Herausforderung an die Zukunft wird sein, Wege zu finden, mit denen diese Substanzen effizient und spezifisch in die Zielzellen eingeschleust werden können [45].

Bei der Behandlung darf die zu erwartende Rezidivrate nicht unberücksichtigt bleiben. Rezidive sind bei der VIN, unabhängig von der durchgeführten Behandlungsmethode, nicht selten. In früheren Studien unterschiedlicher Arbeitsgruppen [11, 124, 152, 175] wurden Werte zwischen 10% und 50% angegeben. Auf die Problematik der operativen Behandlung der VIN gingen Wright und Chapman [176] genauer ein. Sie beobachteten, dass nach einer operativen Behandlung der intraepithelialen Neoplasie des unteren Genitaltraktes die Mehrzahl der rezidivierenden Befunde nicht an der Zervix oder der Vagina, sondern an der Vulva festzustellen waren. Zwei jüngst veröffentlichte Studien weisen unabhängig voneinander darauf hin, dass einerseits in einer Gruppe von 16 und andererseits in einer von 114 primär operierten Patientinnen mit einer VIN die Hälfte der Frauen ein Rezidiv entwickelten [72, 73].

Eine ähnliche Rezidivrate wurde von Hording et al. [78] bei Patientinnen mit einer VIN III angegeben. Da sich häufig nach lokal operativer

Behandlung der VIN Rezidive entwickeln [78, 110], wird unter bestimmten Voraussetzungen die operative Therapie durch eine lokale oder systemische medikamentöse Behandlung ergänzt. Schon früh hat De Bersaques [39] über eine solche adjuvante lokale Behandlung mit Retinoiden berichtet. Heute wird in der Regel eine adjuvante Therapie mit Interferon bevorzugt [66, 151, 164], das von zahlreichen Arbeitsgruppen auch in der Primärtherapie von HPV-assoziierten Veränderungen des weiblichen Genitaltraktes eingesetzt wird [50, 67, 68].

Als zukünftige Therapieoption oder mögliche Prophylaxe erscheint eine Impfung gegen HPV immer näher zu rücken.

Sowohl die bedeutende Rolle humanpathogener Papillomviren bei der Entstehung von Präkanzerosen und Karzinomen, als auch die mit der Infektion verbundene Morbidität läßt die Suche nach geeigneten prophylaktischen und therapeutischen Impfstoffen sinnvoll erscheinen. Für die Immunprophylaxe werden DNA-freie Viruspartikel (VLP) entwickelt, die bereits im Tierversuch erprobt wurden. Da VLPs hochspezifisch wirken, müssen verschiedene HPV Typen in eine effiziente Prophylaxe eingeschlossen werden. Zur Therapie bereits bestehender Läsionen können Impfstoffe verwendet werden, die das Immunsystem zur Abstoßung HPV-positiver Zellen anregen. Derzeit sind verschiedene Impfstoffe in der präklinischen oder klinischen Entwicklung. Es wird jedoch noch einige Jahre dauern bis der erste HPV-Impfstoff auf dem Markt ist.

Für die Zukunft könnte uns also mit der HPV-Impfung ein gutes Werkzeug bei der Therapie oder besser Propylaxe der klassischen VIN an die Hand gegeben werden.

Es müsste meiner Meinung nach aber auch eine Methode gefunden werden, mit welcher ein effektiveres Screening an der Vulva durchgeführt werden könnte. Wenn aber jetzt bereits von den Gesundheitsbehörden erwogen

wird, die etablierte Vorsorgeuntersuchung für das Zervixkarzinom aus Kostengründen zu streichen, dürfte es für jede noch so effektive Methode der Vorsorge an der Vulva schwer sein, in die tägliche Praxis eingeführt zu werden.

Bis ein besseres Konzept, welches auch bezahlbar und in der Praxis anwendbar erscheint, eingeführt ist, müssen wir uns mit den altbekannten und bisher praktizierten Methoden, wie die Inspektion, kolposkopische Untersuchung und gegebenenfalls der Biopsie behelfen.

## **6. Zusammenfassung**

Die Intention dieser Arbeit war die deutliche Zunahmen der Diagnosen an vulvären intraepithelialen Neoplasien in der täglichen klinischen Arbeit. Hierfür wurde die Aufgabenstellung mit dem Entwurf eines Gesamtbildes konzipiert und durch die Methodik festgelegt. Zur Materialgewinnung wurden die Artikel nach oben angeführten Suchkriterien, vor allem der MEDLINE, durchsucht und in ein Gesamtbild zusammengefügt.

Es wurde mit der Nomenklatur begonnen, welche sich nach der Klassifikation der „International Society for Study of Vulvar Disease“ von 1993 richtet.

Epidemiologisch zeigen sich nach den derzeitigen Erkenntnissen zwei Arten der VIN. Die erste betrifft vornehmlich jüngere Patientinnen, diese ist oft mit einem HPV-DNA-Nachweis verbunden und tritt meist multifokal oder multizentrisch auf. Eine zweite Gruppe zeigt einen Erkrankungsgipfel zwischen dem sechzigsten und siebzigsten Lebensjahr. Diese VIN ist meist HPV-DNA negativ und unifokal.

Als Risikofaktoren gelten eine HPV-Infektion, Nikotinabusus, vorangehende Strahlenbehandlungen, geringe Sexualhygiene und häufig wechselnde Geschlechtspartner. Klinisch zeigt die VIN ein buntes Bild, wobei die Hauptsymptome der Juckreiz, Brennen und Schmerzen sind. Das histologische Bild ist trotz der eindeutigen pathologischen Kriterien nicht immer eindeutig beurteilbar. In der Literatur wurden große Differenzen in der Beurteilung der VIN durch verschiedene Pathologen gefunden.

In weiteren Kapiteln wurde die allgemeine Vulvadiagnostik und die speziellen Verfahrensweisen bei HPV-Infektionen an der Vulva beschrieben. Aufgrund der entscheidenden ätiologischen Bedeutung der

HPV-Infektion wurde sehr ausführlich auf den Zusammenhang zwischen VIN und den humanen Papillomaviren eingegangen.

Da die VIN immer häufiger bei immunsupprimierten Patientinnen vorkommt, wurden die Zusammenhänge zwischen der VIN und einer HIV-Infektion beschrieben.

Differentialdiagnostisch konnten neben dem vulvären Plattenepithelkarzinom auch noch der Lichen sclerosus, der Morbus Paget, entzündliche Veränderungen, Hyperplasien und pigmentierte Veränderungen näher beleuchtet werden.

Es erfolgte die Beschreibung und Zusammenfassung neuester Erkenntnisse sowohl über mögliche Progressionsmarker von der VIN zum Vulvakarzinom, als auch über Faktoren, die zur besseren Unterscheidung der einzelnen vulvären Auffälligkeiten beitragen könnten.

Bei der Therapieevaluierung wurden die klassischen operativen Verfahren, wie die Messerexzision und „skinning vulvektomie“ den neueren Verfahren mit Laserchirurgie und Photodynamischer Therapie gegenübergestellt. Bei der Behandlung einer begleitenden HPV-Infektion ergeben sich noch weitere Möglichkeiten durch die Selbsttherapie.

Abschließend erfolgte eine zusammenfassende Darstellung der gewonnenen Erkenntnisse und eine Gegenüberstellung der erhobenen Forschungsergebnisse in der Diskussion. Es erfolgte außerdem ein kritischer Ausblick auf die weiteren Forschungsvorhaben und mögliche wünschenswerte Projekte wurden diskutiert.



## 7. Anhang: Leitlinien VIN – Kurzfassung

### Klassifikation (ISSVD 1990, 1993)

Nicht-neoplastische Störungen der Vulvahaut und -schleimhaut

- Lichen sclerosus (früher Lichen sclerosus et atrophicus)
- Plattenepithelhyperplasie (früher: hyperplastische Dystrophie)
- sonstige Dermatosen

VIN (vulväre intraepitheliale Neoplasie)

- VIN I        leichte Dysplasie
  - VIN II       mittelgradige Dysplasie
  - VIN III      schwere Dysplasie (Entartungsrisiko: gering)
- Carcinoma in situ

Intraepitheliale Neoplasien, die nicht vom Plattenepithel ausgehen.

- Morbus Paget
- Melanoma in situ

### Diagnostik

#### Kolposkopie

nativ, Essigsäure, Jod, Toluidinblauprobe = Collinstest (unspezifisch)

#### Zytologie

Zellentnahme durch Holzspatel oder scharfes Abschaben (Skalpell).

Im Introitus vulvae oder Fornicis vulvae ist ein angefeuchteter Watteträger (NaCl Lösung) zu empfehlen.

### Biopsie/Histologie

Stanzbiopsie: empfohlen bei multifokalen oder großflächigen Herden (Knipsbiopsie, loop-excision, Skalpell ...)

bei unifokalen Herden sollte primär die Entfernung des atypischen Herdes in toto angestrebt werden.

### Zusatzmethoden

statische DNA-Zytometrie

HPV-Typisierung bei bowenoider VIN

### Therapie

VIN I / II	Oberflächendestruktion (Laservaporisation) unter kolposkopischer Sicht
VIN III	Exzision im Gesunden (loop-excision, Skalpell) ausgedehnte Areale: Skinning Vulvektomie, einfache Vulvektomie
Frühinvasives Vulvakarzinom	Exzision in der Tiefe bis auf die Fascie mit 1 cm freiem Randsaum ohne Lymphadenektomie. Bei einer Tiefeninfiltration über 1 mm und lateralem Sitz einseitige Lymphadenektomie. Bei medialem Sitz an Clitoris oder hinterer Kommissur doppelseitige Lymphadenektomie.

## **Nachsorge**

Inspektion, Palpation (Leistenlymphknoten)

Vulvoskopie, Sonografie

Im ersten Jahr vierteljährlich, weiter halbjährlich

## **Virusassoziierte VIN**

### **Diagnostik**

Inspektion (nativ und nach Essigsäureeinwirkung)

- kondylomatöse Veränderungen

Kolposkopie (nativ, Essigsäure, Jod)

- subklinische flache Papillome

- abgestuft essigweiße und jodhelle Areale

- Satellitenherde außerhalb der Transformationszone

Zytologie

- Koilozytose

### **Virustypisierung**

Indikationen (generell nicht empfohlen)

- zweifelhafte zytologische Befunde (Pap III, IIID)

- intraepitheliale Neoplasien I und II persistierend

- nach Therapie einer virusassoziierten Neoplasie
- erhöhtes individuelles Risiko (HIV, STD)

Generell gilt: Nachweis von high-risk Viren: kürzere Beobachtungszeiten, Trend zur ablativen Therapie, insbesondere in der Altersgruppe > 30 Jahre.

### **Therapie**

entsprechend dem Grad der intraepithelialen Neoplasie.

## 8. Literaturnachweis

- [1] Abdel-Rady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, Kitchener HC, Hampson IN.  
Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy.  
Cancer Res 2001; 61: 192-196
- [2] Abercrombie P, Korn A.  
Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) in HIV-infected women [abstract FC2209].  
In: Prognosis and abstracts of HIV Infection in Women:  
Setting a New Agenda Conference. Washington, DC, 1995: 59
- [3] Anastasiadis P, Skaphida P, Koutlaki N, Boli A, Galazios G, Liberis V.  
Trends in epidemiology of preinvasive and invasive vulvar neoplasias. 13 year retrospective analysis in Thrace, Greece.  
Arch Gynecol Obstet 2000; 264: 74-9
- [4] Ander S, Riethdorf L, Löning Th  
Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitale;  
Gynäkologie 2001; 34: 590-598
- [5] Andersen BL, Hacker NF  
Psychosexual adjustment after vulva surgery;  
Obstet Gynecol 1983; 62: 457
- [6] Andreasson B, Bock JE  
Intraepithelial neoplasia in the vulvar region.  
Gynecol Oncol 1985; 21: 300-305
- [7] Apgar BS, Cox JT  
Differentiating normal and abnormal findings of the vulva.  
Am Fam Phys 1996; 53: 1171-1180
- [8] Audisoi T, Zarazaga J, Vainer O  
A classification of vulvosopic findings for clinical diagnosis.  
J Lower Genital Tract Dis 1999; 3: 7-18
- [9] AWMF online: Leitlinien der deutschen STD-Gesellschaft  
Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre. Verfügbar unter:  
URL: [http:// www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/std-001.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/std-001.htm)
- [10] Azumi M, Czernobilsky B  
Immunohistochemistry  
In: Blausteins Pathology of the femal tract  
Springer New York 1994: 1131-1159

- [11] Baggish MS, Dorsey JH  
CO<sub>2</sub>-laser for the treatment of vulvar carcinoma in situ.  
Obstet Gynecol 1981; 57: 371
- [11a] Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM, Offringa R, Hickling JK, Dobson J, Roberts JS, Latimer JA, Moseley RP, Coleman N, Stanley MA, Sterling JC.  
Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia.  
Clin Cancer Res. 2003; 9:5205-13.
- [12] Bamberger ES, Perrett CW  
Angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions  
Anticancer Res 2002; 22: 3853-3865
- [13] Basta A, Adamek K, Pitynski K.  
Intraepithelial neoplasia and early stage vulvar cancer. Epidemiological, clinical and virological observations.  
Eur J Gynaecol Oncol 1999; 20: 111-114
- [14] Bender HG  
Voraussetzungen und Möglichkeiten der Funktionserhaltung bei der Therapie des Vulvakarzinoms.  
Gynäkologe 1988; 21: 289.
- [15] Bergeron C, Ferenczy A, Richart RM, Guralnick M  
Micropapillomatosis labialis appears unrelated to HPV.  
Obstet Gynecol 1990; 76: 281-286
- [16] Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Burns DA  
Lichen sklerosus et atrophicus – a review in 15 cases of young girls.  
Clin Exp Dermatol 1991; 16: 14-17
- [17] Beurden van  
VIN III, Aspects of etiology, diagnostics and treatment.  
Amsterdam 1998; 11-12
- [18] Beurden M van, Kate FJW ten, Smits HL, Berkhout RJM, Craen AJ de, Vange N  
Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus.  
Cancer 1995; 75: 2879-84.
- [19] Beurden M van, Vange N, ten Kate FJ, Craen AJ de, Schilthuis MS, Lammes  
Restricted surgical management of vulvar intraepithelial neoplasia 3: Focus on exclusion of invasion and on relief of symptoms  
Int J Gynecol Cancer 1998; 8: 73-77

- [20] Beurden M van, Kate FW ten, Hung SP, Craen AJ de, Vange Nvan der, Lammes FB, Schegget J ten  
Human papillomavirus DNA in multicentric vulvar intraepithelial neoplasia.  
Int J Gynecol Pathol 1998; 17:12-16
- [21] Braunger CB  
Expression von Östrogen- Progesteron und Androgenrezeptoren sowie des Proliferationsmarkers Ki-67 in normalen und pathologisch veränderten Gewebe der Vulva  
Dissertation 1999: 44-62
- [22] Bollag W, Peck R, Frey JR.  
Inhibition of proliferation by retinoids, cytokines and their combination in four human transformed epithelial cell lines.  
Cancer Lett 1992; 62: 167-72
- [23] Brinton LA, Nasca PC, Malin K, Baptiste MS, Wilbanks GD, Richardt RM  
Case-control study of cancer of the vulva  
Obstet Gynecol 1990; 75: 859-866
- [24] Bryan J T, Stoler MH, Tyring SK, McClowry T, Fife KH, Brown DR  
High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus.  
J Med Virol 1998; 54: 69-73
- [25] Bulten J, van der Laak JA, Gemmink JH, Pahlplatz MM, Wilde PCM de, Hanselaar AG  
MIB1, a promising marker for the classification of cervical intraepithelial neoplasia.  
J Pathol 1996; 178: 268-273
- [26] Buscema J, Nahashfar Z, Sawada E  
The predominance of human papillomavirus typ16 in vulvar neoplasia;  
Obstet Gynecol 1988; 71: 601
- [27] Campion MJ, Hacker NF  
Vulvar intraepithelial neoplasia and carcinoma.  
Semin Cutan Med Surg 1998; 17: 205-212
- [28] Campion MJ, McCane DJ, Cuzick J  
Progressiv potential of mild cervical atypia: Prospektive cytological, colposkopie and virologic study;  
Lancet 1986; 2: 237-240
- [29] Campion MJ, Singer A  
Surgical management of vulvar diseases,  
In: Ridley NI : The Vulva. London, UK, Churchill Livingstone Press, 1988: 334

- [30] Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC  
Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, casecontrol, and  
investigational study with historical perspective implications for chronic  
inflammation and sclerosis in the development of neoplasia.  
Hum Pathol 1998; 29: 932-948
- [31] Caschetto S, Caragliano L, Cassaro N, Consalvo P, Bianca G, Garozzo G.  
Screening strategies for vulvar preneoplastic and neoplastic lesions  
Minerva Ginecol 2000; 52: 491-495
- [32] Cattaneo A, De Magnis A, Botti E, Piciocchi L, Carli P.  
Principles of the clinical evaluation of the vulvar region  
Minerva Ginecol 1996; 48: 429-33
- [33] Cattoretti G, Becker MHG, Key G, Duchrow M, Schlüter C, Galle J  
Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and  
MIB 3) detect proliferating cells in microwaved processed formalin-fixed paraffin  
sections.  
J Pathol 1992; 168: 357-363
- [34] Chafee NV, Fertisoti K, Wilkinson EJ  
Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): Principles of surgical therapy.  
Colpo Gynecol Surg 1988; 4: 125-136
- [35] Costa S, Syrjanen S, Vendra C, Chang F, Guida G, Hippelainen M, Terzano P,  
Tervahauta A, Yliskoski M, Syrjanen K.  
Human papillomavirus infections in vulvar precancerous lesions and cancer.  
J Reprod Med 1995; 40: 291-298
- [36] Crook T, Wrede D, Tidy JA, Mason WP, Evans DJ  
Clonal p53 mutations in primary cervical cancer  
Lancet 1992; 339: 1070-1073
- [37] Cruz-Jimenez PR, Abell MR  
Cutaneous basalcell carcinoma of the vulva  
Obstet Gynekol 1984; 36: 1860-1886
- [38] Dall P, Haider KH, Sinn HP  
Comparison of immunohistochemistry and RT-PCR for detection of CD44v-  
expression, a new prognostic factor in human breast cancer.  
Int J Cancer. 1995; 60: 471-477.



- [38a] Davidson EJ, Boswell CM, Sehr P, Pawlita M, Tomlinson AE, McVey RJ, Dobson J, Roberts JS, Hickling J, Kitchener HC, Stern PL.  
Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins.  
Cancer Res. 2003; 63: 6032-41.
- [39] De Bersaques J  
Vitamin A acid in the topical treatment of warts.  
Acta Derm Venereol (Suppl) 1975; 74: 169
- [40] Disaia PJ, Creasman WT  
Clinical Gynaecologic Oncology.  
St. Louis: C.V. Mosby Company 1989: 36.
- [41] Dobbs SP, Hewett PW, Johnson IR  
Angiogenesis is association with vascular endothelial growth factor expression in cervical intraepithelial neoplasia.  
Br J Cancer 1997; 76: 1410-1415
- [42] Doldi N, Origomi M, Bassan M, Ferrari D, Rossi M, Ferrari A  
Vascular endothelial growth factor. Expression in human vulvar neoplastic and nonneoplastic tissues.  
J Reprod Med 1996; 41: 844 – 848
- [43] Downey GO, Ogakaki TO, Ostrow RS, Clark BA  
Condylomatous carcinoma of the vulva with special references to human papillomavirus DNA  
Obstet Gynecol 1988; 72: 68-73
- [44] Duensing S, Munger K  
Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression  
Biochim Biophys Acta 2001; 1471: M81-M88
- [45] Dürst M  
Wege der Onkogenes durch HPV und wie man sie blockieren kann.  
In HPV 2001: Neue Perspektiven – Neue Standards  
Edition Medizin & Wissenschaft 2001; 44: 12
- [46] Dyck Knight R van  
Bowen's disease of the vulva.  
Am J Obstet Gynecol 1943; 46: 514-524.
- [47] Elmar A, Harald Zeisler, Alexander Löscher, Michael O, Silvia Müllauer-Ertl  
Differentiating Vulvar Intraepithelial Neoplasia from Nonneoplastic Epithelial Disorders. The Toluidine Blue Test  
J Reprod Med 1998; 43: 671-674

- [48] European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)  
Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale  
ESIDOG Journ 2001; 4+5/1: 1-12
- [49] Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, Simeon R, Haller U, Wyss P.  
Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia 111 using topically applied 5-aminolevulinic acid.  
Gynecol Oncol 2001; 80: 62-66
- [50] Ferenczy A  
Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1331
- [51] Flowers LC, Wistuba JJ, Seurry J, Muller C, Ashfaq R, Miller D, Minna J, Gazdar  
Genetic changes during the multistage pathogenesis of human papillomavirus positive and negative vulvar carcinomas.  
J Soc Gynecol Investig 1999; 6: 213-221
- [52] Franco EL  
Epidemiology of anogenital warts and cancer.  
Obstet Gynecol Clin North Am 1996; 23: 597-623
- [53] Friedrich EG, Wilkinson EJ, Fu YS:  
Carcinoma in situ of the vulva: A continuing challenge.  
Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 880
- [54] Friese K  
Humane Papillomaviren  
In: Friese K, Schäfer A, Hof H Hrsg, Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe 1. Auflage; Berlin, Heidelberg, New York; Springer 2003; 101-108
- [55] Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A  
Multiple recurrences of CIN in HIV-infected women  
Obstet Gynecol 1996; 86: 338-344
- [56] Garbe C  
Differentialdiagnosen pigmentierter Hautveränderungen und Melanombehandlung am unteren Genitaltrakt der Frau;  
Gynäkologe 2001; 34: 634-640
- [57] Garzetti GG, Ciavattim A, De Nictolis M, Lucarine G, Goteri G, Romanini C  
MIB 1 immunostaining in cervical intraepithelial neoplasia: prognostic significance in mild and moderate lesions  
Gynecol Obstet Invest 1996; 42: 261-266.

- [58] Gismann L  
Vakzination gegen HPV – Prophylaxe und Therapie.  
In HPV 2001: Neue Perspektiven – Neue Standards  
Edition Medizin & Wissenschaft 2001; 44: 16
- [59] Greif C, Bauer A, Wigger-Alberti W, Elsner P  
Giant condylomata acuminata (Buschke-Löwenstein tumor)  
Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 962-964
- [60] Gross G, Krogh von G.  
Therapy of anogenital HPV-induced lesions.  
In: Orth G, Jablonska S (eds) Papillomaviruses: part two.  
Clinics in Dermatology 1997 15: 457-470
- [61] Grubert TA, Friese K.  
Impfung gegen HPV  
Gynäkologe 2003; 36: 313-322
- [62] Guidi AJ, Abu-Jawdenden G, Berse B  
Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression  
and angiogenesis in cervical neoplasia.  
J Nat Cancer Inst 1-2, 1995; 87: 1237-1245
- [63] Guo L, Zhang L, Lian L.  
Clinicopathological features of human papilloma virus associated squamous cell  
carcinomas of the vulva  
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 1996; 31: 551-554
- [64] Hadzic B, Djurdjevic S, Hadzic M, Jerant-Patic V,  
Morphologic manifestations of human papillomavirus infection in the vulvar and  
anogenital region  
Med Pregl 1998; 51: 265-270
- [65] Hart WR  
Vulvar intraepithelial neoplasia: Historical aspects and current status.  
Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 16-30
- [66] Hatch KJ  
Treatment of human papillomavirus.  
Obstet Gynecol Rep 1989; 1: 192
- [67] Hatch KJ  
Clinical appearance and treatment strategies for human papillomavirus:  
a gynecologic perspective.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1340

- [68] Heaton CL  
Clinical manifestations and modern management of Condylomata acuminata: a dermatologic perspective.  
Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1344
- [69] Hefler L, Tempfer C, Frischmuth K, Maenner G, Concin N, Sliutz G, Reinthaller A, Leodolter S, Kainz C.  
Serum concentrations of tissue polypeptide antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer.  
Tumour Biol 2000; 21: 98-104
- [70] Helwig EB, Graham JH,  
Anogenital Paget disease;  
Cancer 1963; 16: 387-403
- [71] Henson Djarone R  
An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina and vulva based on the third National Cancer Survey in the United States.  
Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 525-532
- [72] Herod JJ, Shafti MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesly DM:  
Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow-up of treated and untreated women;  
Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 446
- [73] Higgins CR, Charnok M, Millard P, Wojnarowska:  
Vulval intraepithelial neoplasia: the clinical spectrum;  
Br J Dermatol 1995; 133 (Suppl 45): 21
- [74] Hillard GD, Massey FM, O'Tool RV  
Vulval neoplasia in the young;  
Int J Gynaeco Obstet 1979; 135: 185-188
- [75] Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Prove F, Korell M.  
Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid.  
Int J Cancer 2000 ; 85: 649-653
- [76] Hinselmann H  
Verbesserungen der Inspektionsmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio.  
Münch Med Wochenschr 1925; 72: 1733
- [77] Hoffmann MS, Pinelli DM, Finan M, Roberts WF, Fiorica JV, Cavanaugh D  
Laser vaporisation for vulvar intraepithelial neoplasia III.  
J Reprod Med 1992; 37: 135-137

- [78] Hording U, Junge J, Poulsen H, Lundvall F  
Vulvar intraepithelial neoplasia III: a viral disease of undetermined progressive potential.  
Gynecol Oncol 1995; 56: 276 - 279
- [79] Hording U, Daugaard S, Iversen AK, Knudsen J, Bock JE, Norrild B  
Human papillomavirus type 16 in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, and associated cervical neoplasia.  
Gynecol Oncol 1991; 42: 22-26
- [80] Hording U, Daugaard S, Junge J, Lundvall F.  
Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia.  
Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 230-234
- [81] Hording U, Daugaard S, Iversen AK, Knudsen J, Bock JE,  
HPV in vulvar squamous cell carcinoma and in normal vulva tissue: A search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis  
Int J Cancer 1993; 55: 394-396
- [81a] Hoyme UB  
Prädisponierende Faktoren für eine Vulvitis  
Rationelle Diagnostik genitaler Infektionen – Teil I  
Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: R181 – R200
- [82] Hudelo, Oury, Cailliau.  
Dyskeratose erythroplasiiforme de la muqueuse vulvaire.  
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1922; 139-142.
- [83] Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen E, zur Hausen H,  
Human papillomavirus type 16 related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papilloma.  
Int J Cancer 1983; 32: 563-565
- [84] Ikenberg H, Göppinger A, Hilgarth M, Pfisterer J, Müller U, Hillemanns HG, Pfeleiderer  
Human papillomavirus type 16 DNA in multicentric anogenital neoplasia associated with idiopathic pancytopenia. A case report  
J Reprod Med 1993; 38: 820-822
- [85] Ingram L; Everett VD, Lyma PR  
Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated for sexual abuse.  
Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 945-950
- [86] Ivanova R, Veselinova T, Marinov E, Gorchev G, Tsetkov C, Lalov S.  
Extra-neoplastic epithelial changes in cancer of the vulva  
Akush Ginekol 1999; 38: 35-37

- [87] Japaze H, Garcia-Bunvel R, Woodruff JD  
Primary vulva neoplasia a review of in situ and invasive carcinoma 1935-1972;  
Obstet Gynecol 1977; 49: 404-411
- [88] Jayne CJ, Kaufman RH  
Treatment of VIN II/III with imiquimod  
J Reprod Med 2002; 47: 395-398
- [89] Johansson N, Vaalamo M, Grenman S, Hietanen S, Klemi P, Saarialho-Kere U,  
Kahari VM  
Collagenase-3 (MMP-13) is expressed by tumor cells in invasive vulvar squamous  
cell carcinomas  
Am J Pathol 1999; 154: 469-480
- [90] Jones RW, Rowan DM  
Vulvar intraepithelial neoplasia III. A clinical study of outcome in 113 cases with  
relation to later development of invasive vulvar carcinoma.  
Obstet Gynecol 1994; 84:741-745
- [91] Josey WE, Nahmias AJ, Naib ZM.  
Viruses and cancer of the lower genital tract.  
Cancer 1976; 38: 526-533
- [92] Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker G, Leodolter S.  
Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial  
neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women.  
J Reprod Med 2000; 45: 613-615
- [93] Joura EA, Zeisler H, Losch A, Sator MO, Mullauer-Ertl S  
Differentiating vulvar intraepithelial neoplasia from nonneoplastic epithelial  
disorders. The toluidine blue test.  
J Reprod Med 1998; 43: 671-674
- [94] Junge J, Poulsen H, Horn T, Hording U, Lundvall F  
Prognosis of vulvar dysplasia and carcinoma in situ with special reference to  
histology and types of human papillomavirus (HPV).  
APMS 1995; 103: 501-510
- [95] Kagie MJ  
Aspects of malignant progression of vulvar epithelial disorders  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 80: 1-3
- [96] Karlsson, Jonsson M, Edlund  
Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human  
papillomavirus-infection: a population based study.  
Sex Transm Dis 1995; 22 : 119-126

- [97] Kaufman RH  
Vulvar intraepithelial neoplasia;  
Gynecol Onkol 1995; 56: 8-21
- [98] Kohlberger PD, Kirnbauer R, Bancher D, Gitsch G, Reinthaller A, Leodolter S, Tschachler E, Kainz C, Breitenecker G  
Absence of p53 protein overexpression in precancerous lesions of the vulva.  
Cancer 1998; 82: 323-327
- [99] Korn AP, Abercrombie PD, Foster A  
Vulvar intraepithelial neoplasia in HIV 1-infected women.  
Gynecol Oncol 1998; 61: 384-386
- [100] Korn AP, Aury M, DeRemer PA  
Sensitivity of Papanicolaou smear in HIV-infected women.  
Obstet Gynecol 1994; 83: 401-404
- [101] Koutsky L  
Epidemiology of genital human papillomavirus infection  
Am J Med 1997; 102 (5A) : 3 -8
- [102] Kremer M  
Expression von p53, PCNA und HPV in intraepithelialen Neoplasien der Vulva  
Dissertation 1997; 11-21 / 72-73
- [103] Krogh von G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A  
European Course on HPV-Associated Pathology: Guidelines for the diagnosis and management of anogenital warts.  
Sex Transm Infect 2000; 76 : 162 - 168
- [104] Kühn, Pickartz  
Klinische Pathologie des weibliche Genitale;  
Thieme Verlag Stuttgart / New York 2000; 97-114
- [105] Küppers V  
Vulväre intraepitheliale Neoplasie. Experimentelle und klinische Untersuchung zu aktuellen Therapiestrategien.  
Habilitationsschrift Düsseldorf 1999; 34-68
- [106] Küppers V  
Behandlung der Präneoplasien von Vulva und Vagina  
Gynäkologe 2001; 34: 603-607
- [107] Küppers V, Bender HG  
Grundzüge der operativen Behandlung des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen  
Gynäkologe 1993; 26 : 293

- [108] Küppers V, Koldovsky U, Somville T, Bender HG.  
Pattern of various cytokeratins of normal vulva, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and vulvar carcinoma  
Pathologe 1998; 19: 279-285
- [109] Küpper V, Scheuring S, Somville T, Bender HG, Kodolvsky U  
Vorstellung zur Rolle des HPV-Nachweises bei der Diagnostik der präneoplastischen und neoplastischen Veränderungen der Vulva;  
Geburtshilfe Frauenheilkd 1997; 57: 447
- [110] Küppers V, Stiller M, Somville T, Bender HG  
Risk factors for recurrent VIN: role of multifocality and grade of disease.  
J Reprod Med 1997; 42: 140
- [111] Kurmann RJ, Norris HJ, Wilkinson E,  
Atlas of Tumor pathologie. Tumors of the cervix, vagina and vulva  
AFIP Washington 1992; 432
- [112] Kurwa HA, Barlow RJ, Neill S  
Single-episode photodynamic therapy and VIN III resistant to conventinal therapy  
Br J Dermatol 2000; 143: 1040 - 1042
- [113] Lane DP.  
p53, guardian of the genome.  
Nature 1992; 358: 15-16.
- [114] Lane DP .  
p53 and human cancers.  
Br Med Bul 1994; 50: 582-599.
- [115] Lawrence WD  
Non-neoplastic epithelial disorders of the vulva: historical and current perspectives;  
Ann Pathol 1993; 28: 23-51
- [116] Leckie GB, Cotton RE.  
Simultaneous in situ carcinoma of the cervix, vulva and perineum after immunosuppressive therapy for renal transplantation.  
Br J Obstet Gynaecol 1977 ; 84:143-148.
- [117] Lee YY, Wilczynski P, Chumakov A, Chih D, Koeffler HP.  
Carcinoma of the vulva: HPV and p53 mutations.  
Oncogene 1994; 9: 1655-1659.
- [118] Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Barracco M  
The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women  
Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 1135-1139.



- [119] Leibowitch M, Molinie V.  
Vulvar dermatoses and intra-epithelial neoplasia. Classification, criticism and suggestions.  
Ann Pathol 1996; 16: 334-342
- [120] Leonardi E, Girlando S, Serio G, Mauri FA, Perrone G, Scampini S, Dalla Palma P, Barbareschi M.  
PCNA and Ki67 expression in breast carcinoma: correlations with clinical and biological variables.  
J Clin Pathol. 1992; 45: 416-419.
- [121] Leonhardt H  
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen  
Thieme Verlag Stuttgart, New York 1986; 307
- [122] Leuchter RS, Townsend DE, Hacker NF, Pretorius RG, Lagasse LD, Wade ME  
Treatment of vulvar carcinoma in situ with the CO<sub>2</sub>-laser.  
Gynecol Oncol 1984; 19: 314-322
- [123] Levine TS, Rolfe KJ, Crow J, Styles S, Perrett CW, Maclean AB, Reid WM.  
The use of cytopsin monolayer technique in the cytological diagnosis of vulval and anal disease.  
Cytopathology 2001; 12: 297-305
- [124] Lobraico RV  
The use of CO<sub>2</sub>-laser in vulvovaginal neoplasia.  
Gynecologic laser surgery. Plenum Press. 1981  
In: Bellina J (ed) New York, London 1981
- [125] Magie MJ  
Aspect of malignant progression of vulvar epithelial disorders  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 80: 1-3
- [126] Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K  
Association between HIV-infection and cervical neoplasia: Implications for clinical care of women with risk for both conditions  
AIDS 1992; 6: 173-178
- [127] McLean A, Reid WM, Rolfe KJ, Gammel SJ, Puck HE, Gammell SJ  
Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions  
J Reprod Med 2000; 8: 609-612
- [128] McMurray HR, Ngyen D, Westbrook TF, McCane DJ:  
Biology of human papillomavirus.  
Int J Exp Pathol 2000; 82: 15-33

- [129] Meyskens FLjr, Surwit ES, Moon TE, Childers JM, Davis JR, Dorr RT, Johnson TS, Alberts DS  
Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II (moderate dysplasia) with topically applied all-trans-retinoic acid: A randomized trial.  
J Natl Cancer Inst 1994; 86: 539
- [130] Micheletti L, Preti M, Bocci C, Bogliatto F, Condello V, Chieppa P.  
Vulvar lesions caused by HPV  
Minerva Ginecol 2000; 52:197-200
- [131] Milde-Langosch K, Albrecht K, Joram S, Schlechte H, Giesing M, Löning T  
Presence and persistence of HPV-infection and p53 mutation in cancer of the cervix uteri and the vulva:  
Int J Cancer 1995; 63: 639-645
- [132] Mojana G, Carinelli S, Borroni R, Buonaguidi A, Luzzu A, Milesi M.  
The diagnosis and therapy of HPV-associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment  
Minerva Ginecol 1995; 47: 31-37
- [133] Moll I, Moll R  
Cells of extramammary Paget's disease express cytokeratins different of those of epidermal cells  
J Invest Dermatol 1985; 84: 3-8
- [134] Moll R, Lowe A, Laufer A, Franke WW  
Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies.  
Am J Pathol. 1992 Feb;140(2):427-447.
- [135] Month I, Andreasson B, Jensen SB, Bock JE  
Sexual function and somatopsychic reaction after vulvectomy;  
Dan Med Bull 1983; 30: 27
- [136] Morris GF, Mathew MB  
Regulation of proliferating cell nuclear antigen during the cell cycle.  
J Biol Chem. 1989; 264: 13856-13864.
- [137] Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM.  
Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells.  
J Immunol. 1978;121: 2228-2234.
- [138] Nauth HF  
Vulvazytologie – Kolposkopie, Histologie und Zytologie an der erkrankten und normalen Vulva;  
Thieme Verlag Stuttgart – New York 1986; 2-63

- [139] Naik R, Cross P, de Barros Lopes A, Robson P, Monaghan J  
Lectins in the vulva I. Normal vulva epithelium and epithelium adjacent to vulvar intraepithelial neoplasia and squamosa cell carcinoma  
Int J Gynecol Pathol 1998; 17: 154-170
- [140] Nolte S Hanjani P  
Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract.  
Semin Oncol Nurs. 1990; 6: 181-9. Review.
- [141] Nowak-Markwitz E, Kedzia W, Olejnik M, Spaczynski M.  
Non-neoplastic epithelial disorders associated with vulvar carcinomal  
Ginekol Pol 1998; 69: 349-352
- [142] Origoni M, Ferrari A  
Clinicopathologic analysis of 370 cases of vulvar intraepithelial neoplasia  
J Reprod Med 1996; 41: 665-670
- [143] Petersen EE  
Erkrankungen der Vulva, Differentialdiagnosen im Bild;  
Thieme Verlag Stuttgart – New York 1992; 1-93
- [144] Petry KU, Köchel H, Bode U, Schedel I, Niesert S, Glaubitz M, Maschek H, Kühnle H  
Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid highgrade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women.  
Gynecol Oncol 1996; 60: 30-34
- [145] Petry KU, Kochel H, Bode U, Schedel I, Niesert S, Glaubitz M, Maschek H, Kuhnle H.  
Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty . and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women.  
Br J Cancer 1997; 76: 1400 - 1405
- [146] Pettersson F.  
Annual report on the results of treatment in gynaecologic cancer.  
Int J Gynecol Obstet 1990; 12: 450-451
- [147] Pinto AP, Lin MC, Sheets EE, Muto MG, Sun D, Crum CP  
Allelic irnbalance in lichen sclerosus, hyperplasia, and intraepithelial neoplasia of the vulva.  
Gynecol Oncol 2000; 77: 171-176
- [148] Preti M, Mezzetti M, Robertson C, Sideri M.  
Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study.  
BJOG 2000; 1107: 594-599

- [149] Reid R  
Superficial laser vulvektomie: A new surgical technique for appendence-conserving ablation of refractory condylomas and vulvar intraepithelial neoplasia.  
Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 504-509
- [150] Reid R, Elfont RA, Zirkin RM  
Superficial laser vulvektomie;  
Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 261
- [151] Reid R, Greenberg MD, Pizzuti DJ, Omoto KH, Rutledge LH, Soo W  
Superficial laser vulvectomy. Surgical debulking is enhanced by adjuvant systemic interferon.  
Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 815
- [152] Rettenmaier MA, Berman ML, DiSaia PJ  
Skinning vulvectomy for the treatment of the multifocal vulvar intraepithelial neoplasia.  
Obstet Gynecol 1987; 69: 247
- [153] Rettenmeier AW, Gordon WP, Barnes H, Baillie TA  
Studies on the metabolic fate of valproic acid in the rat using stable isotope techniques.  
Xenobiotica. 1987; 17: 1147-1157.
- [154] Rock B  
Pigmentet lesions of the vulva;  
Dermatol Clin 1992; 10: 361-370
- [155] Rock B, Hood AF, Rock JA:  
Prospective study of vulvar nevi.  
J Am Acad Dermatol 1990; 22: 104-106
- [156] Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P, Castaigne  
Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinoma  
Gynecol Oncol 2001; 81: 414-419
- [157] Rutledge F, Sinclair IH:  
Treatment of intraepithelial neoplasia of the vulva, skin excision and graft  
Am J Obstet Gynecol 1968; 102: 806-812,
- [158] Schatz P, Bergeron C, Wilkinson EJ, Arseneau J, Ferenczy A  
VIN-skin appendage involvement  
Obstet Gynecol 1989; 74: 769-774
- [159] Schiller W  
Über Frühstadien des Portiocarcinoms und ihre Diagnose.  
Arch Gynäkol 1928; 133: 211-283

- [160] Schnürch HG, Küppers V  
Therapie bei präinvasiver Vulvaneoplasie – standardisiert oder individuell.  
Zentralbl Gynäkol 1996; 118: 345
- [161] Schreiner T, Brzoska J, Fierlbeck G  
Topical application of tretinoin, interferon beta and their combination in the  
treatment of flat warts.  
J Dermatol Treat 1995; 6: 17
- [162] Seter M van, Fons G, Beurden M van  
Imiquimod in the treatment of multifokal VIN II/III  
J Reprod Med 2002; 47: 701-705
- [163] Sideri M., Spinaci L., Spolti DN, Schettino F  
Evaluation of CO<sub>2</sub> Laser Excision or Vaporization for the Treatment of Vulvar  
Intraepithelial Neoplasia  
Gynecol Oncol 1999 ; 75: 277-281
- [164] Slotman BJ, Helmerhorst TJM, Wijermans PW, Calarne JJ  
Interferon-alpha in treatment of intraepithelial neoplasia of the lower genital  
tract: a case report.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 27: 327
- [165] Stern BD, Kaplan L.  
Multicentric foci of carcinomas arising in structures of cloacal origin.  
Am J Obstet Gynecol 1969; 104:255-266.
- [166] Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RL  
In situ and invasive vulva cancer incidence trends (1973-1987).  
Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1482-1485
- [167] Taussig FJ.  
Cancer of the vulva. An analysis of 155 cases (1911-1940).  
Am J Obstet Gynecol 1940; 40:764-779.
- [168] Toki T, Kurman RJ, Park JS, Kessis T, Daniel RW, Shah KV  
Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in  
older women: a clinicopathologic study using in situ hybridization and  
polymerase chain reaction.  
Int J Gynecol Pathol. 1991;10(2):107-125.
- [169] Vassilakos P, de Marval F, Munoz M, Broquet G, Campana A  
Human papillomavirus (HPV) DNA assay as an adjunct to liquid-based Pap test in  
the diagnostic triage of women with an abnormal Pap smear.  
Int J Gynaecol Obstet 1998; 61, 45-50

- [170] Villiers EM  
Toxinomic classification of papillomaviruses.  
Papillomavirusreport 2001; 12: 57-63
- [171] Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX:  
Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide;  
J Pathol 1981; 189: 12-19
- [172] Wallwiener D, Rimbach S, Schmid H, Sohn C, Depierreux A, Diel I,  
Kaufmann M, Bastert G.  
Laser in gynecology. Palliative laser treatment in genital and breast cancers  
Rev Fr Gynecol Obstet. 1995; 90: 329-334.
- [173] Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK.  
Microinvasive carcinoma of the vulva.  
Int J Gynecol Pathol 1982; 1:29-39.
- [174] Wilkinson EJ  
Premalignant and malignant tumors of the vulva,  
Kurman R J in: Blaumenstein's Pathologie of the female genital tract  
NY-Springer Verlag 1994: 93-97
- [175] Wolcott HD, Gallup DG  
Wide local excision in the treatment of vulva carcinoma in situ: a reappraisal.  
Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 695
- [176] Wright VC, Chapman W  
Intraepithelial neoplasia of the lower female genital tract: Etiology, investigation  
and management.  
Semin Surg Oncol 1992; 8: 788
- [177] Wright TC, Koulos J, Schnoll F,:  
Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human  
immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision.  
Gynecol Oncol 1994; 55: 253-258.
- [178] Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Dole P  
Cervical disease in HIV-infected women: Prevalence, incidence, risk factors,  
detection and use of loop electrosurgical excision for treatment.  
HIV Infect Women Conf 1995; 59
- [179] Wright VC, Riopelle MA.  
CO<sub>2</sub> laser surgery for intraepithelial neoplasia of the vulva and adjacent sites. In:  
Wright VC, Riopelle eds. Gynaecologic Laser Surgery-A Practical Handbook for  
Lower Genital Disease. (2nd Edn)  
Houston: Biomedical Communications, 1991: 1211-1228

- [180] Yang B, Hart WR  
Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression.  
Am J Surg Pathol 2000; 24: 429-441
- [181] Yoon H, Liyanarachchi S, Wright FA, Davuluri R, Lockman JC, de la Chapelle A, Pellegata NS.  
Gene expression profiling of isogenic cells with different TP53 gene dosage reveals numerous genes that are affected by TP53 dosage and identifies CSPG2 as a direct target of p53.  
Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:15632-15637
- [182] Zaki I, Dalziel KL, Solomonsz FA, Stevens A.  
The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva.  
Clin Exp Dermatol 1996; 21: 334-337
- [183] Zamparelli A, Maseiullo V, Bovicelli A, Santini D, Ferrandina G, Minimo C, Terzano P, Costa S, Cinti C, Ceccarelli C, Maneuso S, Seambia G, Bovicelli L, Giordano A.  
Expression of cell-cycle-associated proteins pRB2/p130 and p27kip in vulvar squamous cell carcinomas.  
Hum Pathol 2001; 132(1): 4-9
- [184] zur Hausen H  
Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer.  
Virology. 1991; 184: 9-13
- [185] zur Hausen H  
Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cells control in early events in carcinogenesis;  
J Natl Cancer Inst 2000; 92: 690-698
- [186] zur Hausen  
Papillomavirus in anogenital cancer: the dilemma of epidemiologic approaches.  
J Natl Cancer Inst. 1989 Nov 15;81(22):1680-1682.
- [187] zur Hausen H  
Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application.  
Nat Rev Cancer 2002; 2: 342-350

## 9. Tabellenverzeichnis

- [Tab 1] Klassifikation der vulvären intraepithelialen Neoplasie  
Eigenerstellung
- [Tab 2] ISSVD-Klassifikation von 1976  
Heinrich J  
Leitlinien in Kurzfassung VIN I-III und frühinvasiven Vulvakarzinome:  
Internet AWMF-Richtlinien
- [Tab 3] ISSVD-Klassifikation von 1989  
Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ  
Report of the ISSVD Terminology Committee:  
J Report Med 1986; 31: 973-974
- [Tab 4] WHO-Klassifikation der VIN  
Leitlinien der vulvären intraepithelialen Neoplasie.  
Frauenarzt 2000; 41: 1257-1259
- [Tab 5] Risikofaktoren für VIN  
Eigenerstellung
- [Tab 6] Histologische Veränderungen bei der VIN  
Feige, Rempen, Würfel, Jawny, Caffier  
Frauenheilkunde (2. Auflage)  
Urban & Fischer Verlag Seite 668
- [Tab 7] Histologische Subtypen bei der VIN  
Ander S, Riethdorf L, Löning Th  
Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitale;  
Gynäkologie 2001; 34: 592
- [Tab 8] Deskriptive Möglichkeiten bei der vulvären Befunddokumentation  
Nauth HF  
Vulvazytologie – Kolposkopie, Histologie und Zytologie an der erkrankten  
und normalen Vulva:  
Thieme Verlag Stuttgart-New York 1986; S.11
- [Tab 9] Vergleich Selbsttherapie und ärztliche Therapie  
Eigenerstellung
- [Tab 10] Unspezifische und spezifische Infektionen der Vulva  
Hoyme UB  
Rationelle Diagnostik genitaler Infektionen – Teil I  
Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: R181 – R200



- [Tab 11] Prädipostionierende Faktoren für eine Vulvitis  
Hoyme UB  
Rationelle Diagnostik genitaler Infektionen – Teil1  
Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: R181 – R200
- [Tab 12] Plattenepitheliale Neoplasien der Vulva  
Ander S, Riethdorf L, Löning Th (2001):  
Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitale;  
Gynäkologe 2001; 34: 593
- [Tab 13] Verteilungsmuster der Zytokeratine im normalen Epithel  
Küppers V, Koldovsky U, Somville T, Bender HG.  
Pattern of various cytokeratins of normal vulva, vulvar intraepithelial  
neoplasia (VIN) and vulvar carcinoma  
Pathologe 1998; 19: 279-285

## 10. Abbildungsverzeichnis

- [Abb. 1] Präkanzeröse Dermatose bei jungen Mann  
 Beurden v.M  
 In: VIN III, Aspects of etiology, diagnostics and therapie  
 Habilitationsschrift 1998: S. 11-12
- [Abb. 2] Normales Vulvaepithel  
 Sobotta, Hammersen  
 In: Histologie (3. Auflage) 1985  
 Urban&Schwarzenberg München / Jena; Seite 51
- [Abb. 3] Schematischer Aufbau des mehrschichtig verhornten Plattenepithels  
 Leonhardt H  
 In: Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen  
 Thieme Verlag Stuttgart, New York s. 307
- [Abb. 4] Vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad III  
 In: Feige, Rempen, Würfel, Jawny, Caffier, Hrsg  
 Frauenheilkunde (2. Auflage) 2000  
 Urban&Schwarzenberg München / Jena Seite: 667
- [Abb. 5] Parakeratose im schematischen Bild  
 Jaques Jenny  
 In : Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der Praxis  
 Huber-Verlag, Bern 1993; S. 147
- [Abb. 6] Intraepithelialer Morbus Paget der Vulva  
 Anders S, Riethdorf L, Löning Th  
 Gynäkologie 2001; 34: 594
- [Abb. 7] Zervixkarzinom / Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren  
 Menton M, Wallwiener D  
 In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G. Hrsg.  
 Frauenheilkunde und Geburtshilfe; 2. Auflage, Berlin, New York  
 De Gruyter Lehrbuch; 2003; S.494

## 11. Abkürzungsverzeichnis

AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
ALA	5-Aminolävulinsäure
AR	Androgenrezeptoren
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
CK	Creatinin Kinase
CVLP	Chimärische virus-like particles
DNA	Desoxyribonucleinsäure
ER	Östrogenrezeptoren
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d`Obstetrique
HC II	Hybrid capture (microplate assay) Test II
HPV	Humane Papillomaviren
HSV	Herpes simplex Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
ISSVD	International Society for Study of Vulvar Disease
LS	Lichen sclerosus
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
PCR	Polymerase cain reaction
PDECGF	platelet-derived endothelial cell growth factor
PR	Progesteronrezeptoren
STD	Sexual transmitted disease
TPA	tissue polypeptide antigen
VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie

VEGF	vascular endothelial growth factor = Vasoendothelialer Wachstumsfaktor
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
VLP	virus-like particles
WHO	World Health Organisation

## 12. Dankvermerk

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof Dr. Dr. E.R. Weissenbacher für die freundliche Überlassung des Themas und die begleitende Unterstützung während der ganzen Zeit.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Prof Dr. H. Spitzbart für seine unermüdliche und vorbildliche Betreuung, die er mir mit großer fachlicher Kompetenz und menschlicher Wärme zuteil werden ließ.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner gesamten Familie, meiner Frau Romana und den Kindern Lukas und Lea, welche mich in dieser Zeit stets unterstützten und mir die Zeit für diese Arbeit großzügig gewährten.

Meinen Eltern, die mir immer zur Seite standen und durch die mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglicht wurde.

## 13. Lebenslauf

**Angaben zur Person**

Name, Vorname	Sandl Jörg
Geburtsdatum	09.01.1970
Geburtsort	84028 Landshut
Wohnort	84030 Ergolding
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder (1993, 2000)

**Schulbildung**

1976 – 1980	Volksschule Seligenthal
1980 – 1989	St. Michaels Gymnasium Metten

**Wehrdienst**

1989 – 1991	Soldat auf Zeit
-------------	-----------------

**Studium**

1991 - 1997	Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1997 – 1998	Praktisches Jahr am Klinikum Landshut und an der Universitätsklinik in Innsbruck
1998 – 1999	AIP im Klinikum Landshut Chirurgische Klinik

**Approbation:**

15.Juni 1999	Durch das bayerische Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit.
--------------	--

**Facharztausbildung:**

seit Juni 1999	Städtisches Krankenhaus Landshut Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians- Universität München, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe Chefarzt: Prof. Dr. med R. Strigl
----------------	--