

Aus der Frauenklinik
der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. Wolfgang Janni

VIN: Beobachtung eines Krankheitsbildes über
drei Dekaden

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Miriam Steiner

2011

*Ich widme meine Dr. Arbeit meinen großartigen Eltern
und meiner treuen Patentante.*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)	1
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	1
1.1.2 Klassifizierung	2
1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik	5
1.1.4 Diagnostik	5
1.1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung	5
1.1.4.2 Essigsäuretest	7
1.1.4.3 Histologie	7
1.1.5 Differenzialdiagnosen	8
1.1.6 Prävention und Früherkennung	9
1.1.7 Therapie	9
1.1.8 Prognose	11
1.2 Humane Papillomaviren (HPV) und VIN	11
1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie	11
1.2.2 Kategorien der HPV-Infektion	13
1.2.3 Klinik und Verlauf	13
1.2.4 Diagnostik	15
1.2.5 Therapie und Prophylaxe	16
1.3 Zielsetzung der Arbeit	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Erhebung der Daten	21
2.2 Patientenkollektivbildung und Ausschlusskriterien	21
2.3 Suchkriterien	21
2.4 Variablen und statistische Analysetests	23
3. Ergebnisse	24
4. Diskussion	34
5. Zusammenfassung	40
6. Danksagung	41
7. Literaturverzeichnis	42
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	46
9. Lebenslauf	47

1 Einleitung

1.1 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) ist die häufigste präinvasive Erkrankung der Vulva und wird als Präkanzerose des invasiven Plattenepithelkarzinoms der Vulva angesehen. Die Inzidenzrate hat seit den 70er Jahren deutlich zugenommen und wurde im Jahre 2006 von Hampl et al. auf 2,1 pro 100.000 Frauen pro Jahr geschätzt. Judson et al. beziffern den Anstieg der Inzidenz des Carcinoma in situ der Vulva in der Zeit von 1973 bis 2000 mit 411% (siehe Abb. 1). In der gleichen Periode erhöhte sich dagegen die Anzahl der Neuerkrankungen des invasiven Vulvakarzinoms nur um 20%. Dabei stieg sie beim Carcinoma in situ, wie auch beim invasiven Karzinom, vor allem bei jüngeren Frauen. Dieser beobachtete Anstieg, vor allem bei prämenopausalen Frauen, ist darauf zurückzuführen, dass es heutzutage durch verändertes Sexualverhalten zu steigenden HPV-Infektionen des unteren Genitaltraktes kommt. Des Weiteren lässt sich dieses Phänomen auch durch die größere diagnostische Trefferrate erklären (Sturgeon et al. 1992; Joura et al. 2000; Anders 2001; Ikenberg 2001; Jones et al. 2005; Anders 2006; Hampl et al. 2006; Judson et al. 2006).

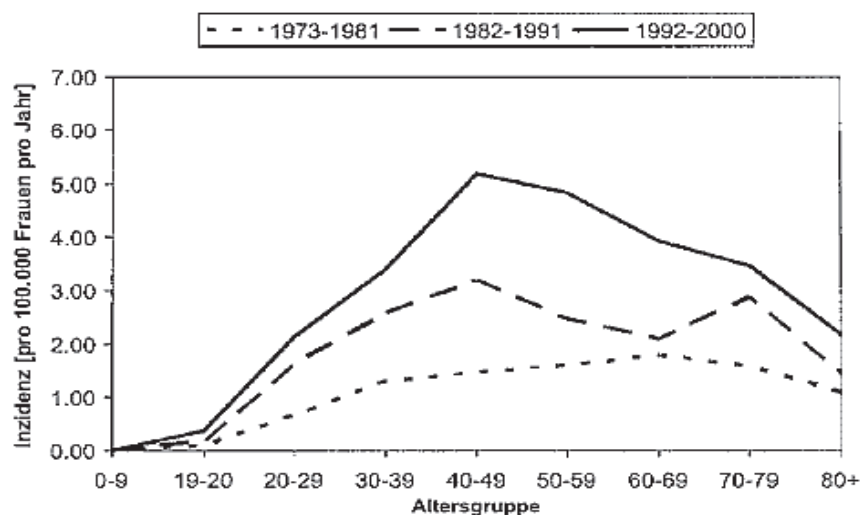


Abb.1: Inzidenz der VIN 3. Die Kurven zeigen Daten für verschiedene Beobachtungszeiträume und Altersgruppen. Die Inzidenz stieg zwischen 1973 und 2000 um 411% (Judson et al. 2006).

Als Risikofaktoren für das Auftreten von intraepithelialen Neoplasien werden vor allem die HPV-Infektion des unteren Genitaltrakts, Promiskuität und Zigarettenrauchen angesehen. Des Weiteren Bestrahlung, exogene und endogene systemische Immunsuppression und weitere genitale Infektionen wie Chlamydien, Gonorrhoe oder Genitalherpes. Auch Mangelernährung, unzureichende Hygiene und entzündliche Vulvaerkrankungen wie z.B. Vulvitis, Bartholinitis, Bartholinischer oder Labienabszess stellen Risikofaktoren dar (Wilkinson 1988; Hording et al. 1993; Kaufman 1995; Küppers et al. 1997; Anders 2001; Jones et al. 2005). Madeleine et al. beschreiben sogar eine Potenzierung des Risikos bei Frauen die zugleich HPV-16 positiv und Raucherinnen sind (Madeleine et al. 1997).

1.1.2 Klassifizierung

In der Vergangenheit wurden viele verschiedene Begriffe geprägt um Vorläufer-Läsionen des Vulvakarzinoms zu beschreiben. Bowen beschrieb z.B. 1912 die squamöse intraepitheliale Läsionen. Seither wurden unzählige klinische und histopathologische Begriffe geschaffen um die VIN zu beschreiben (Preti et al. 2005). Die VIN wurde entsprechend der cervicalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) in eine leichte (VIN 1), mittelschwere (VIN 2), sowie schwere intraepitheliale Neoplasie, gleichsinnig mit dem Carcinoma in situ (VIN 3, siehe Abb. 2 und 3) unterteilt (Hantschmann 2007; Schnürch 2008).



Abb. 2: Ausgedehnte pigmentierte multifokale VIN-3 – Läsionen.



Abb. 3: VIN-3 mit weißlichem Erscheinungsbild.

Da bisher nicht geklärt werden konnte, ob die verschiedenen Formen der VIN sequenziell ineinander übergehen, wie es z.B. bei der Adenom-Karzinom Sequenz des Kolonkarzinoms der Fall ist, und zudem nicht nachgewiesen werden konnte, dass VIN 1 eine Präkanzerose darstellt, hat die internationale Gesellschaft für vulvovaginale Erkrankungen (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease: ISSVD) im Jahre 2004 eine neue Nomenklatur geschaffen. Nach dieser entfällt der Begriff VIN 1, dafür haben sich die Beschreibungen flaches Kondylom oder HPV-Effekt etabliert. VIN 2 und 3 werden zu VIN zusammengefasst. Unter diesen neugeformten Begriff VIN fallen der

- "normale" VIN-Typ (früher: undifferenziert), der mit HPV assoziiert ist und in kondylomatös (warty) und basaloid unterteilt werden kann,
- der VIN differenzierte Typ (nicht HPV-assoziiert) und
- der seltene VIN unklassifizierte Typ "NOS" (non otherwise specified) der auch pagetoide Läsionen beinhaltet (siehe Tabelle 1).

Neoplastische präinvasive Erkrankungen der Vulva Neue Nomenklatur ISSVD 2004 (nach Sideri M 2005: J Reprod Med 50, 807-810)	
Squamöse Form	
alt	neu
VIN 1	flaches Kondylom, HPV- Effekt
VIN 2/ VIN 3	VIN mit neuer Unterteilung: • VIN normaler Typ (assoziiert mit HPV) warty, basaloid und Mischtypen • VIN differenzierter Typ (seltene Assoziation mit HPV) • VIN unklassifizierter Typ „NOS“ („non otherwise specified“)
Nicht squamöse Form	
Morbus Paget Melanoma in situ	

Tabelle 1: Klassifikation der VIN nach neuer Nomenklatur ISSVD 2004.

Alte, vorwiegend auf dem klinischen Erscheinungsbild beruhende Bezeichnungen für die intraepitheliale Neoplasie wie z.B.: Morbus Bowen, bowenoide Papulose oder Erythroplasie Queyrat sollten heute nicht mehr verwendet werden (Preti et al. 2005; Sideri et al. 2005; Hantschmann 2007; Schnürch 2008).

Da der größte Teil der gesammelten Datensätze dieser Arbeit nach der alten Nomenklatur erhoben wurde und in der Praxis heute auch immer noch die Einteilung VIN 1-3 gebräuchlich ist, wird im Folgenden weiter die alte Einteilung der VIN verwendet.

Der HPV- assoziierte, "klassische" VIN-Typ kommt vor allem bei jüngeren Patientinnen vor und neigt zu multizentrischem (an anderen Genitalorganen) und multifokalem (an anderen vulvären Lokalisationen) Auftreten. Histologisch wird er zum undifferenzierten, bowenoiden oder basaloiden Typ gerechnet. Jones et al. beschreiben, dass die Rezidivraten nach Behandlung hoch sind (Jones et al. 1997). HPV-induzierte Tumoren sind meist nichtkeratinisierende (warty/basaloid) Karzinome, die in den letzten Jahrzehnten scheinbar immer häufiger diagnostiziert werden (Hampl et al. 2008). Ihnen wird eine bessere Prognose als HPV-negativen Tumoren zugesprochen.

Im Gegensatz hierzu tritt der nicht HPV- assoziierte, differenzierte VIN-Typ eher bei älteren Frauen (um das 65. Lebensjahr) auf und ist normalerweise unifokal, unizentrisch. Dieser selten mit HPV-assoziierte, differenzierte VIN-Typ kann in ein keratinisierendes Plattenepithelkarzinom übergehen und ist häufig mit einer Vorgeschichte an nichtneoplastischen epithelialen Funktionsstörung wie Lichen sclerosus (siehe Abb. 4) oder Plattenepithelhyperplasie assoziiert.

Diese Dermatosen sind zwar keine Präkanzerosen, jedoch entwickeln 4% der Patientinnen mit einem Lichen sclerosus bzw. einer squamösen Hyperplasie ein Vulvakarzinom. Diese Vulvakarzinome und seine Vorstufen weisen häufig molekularbiologisch eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 auf (Jones et al. 1997; Küppers et al. 1997; Anders 2001; Ikenberg 2001; Fox and Wells 2003; Jones et al. 2005; van Seters et al. 2005; Anders 2006; Hampl et al. 2007; Hantschmann 2007).

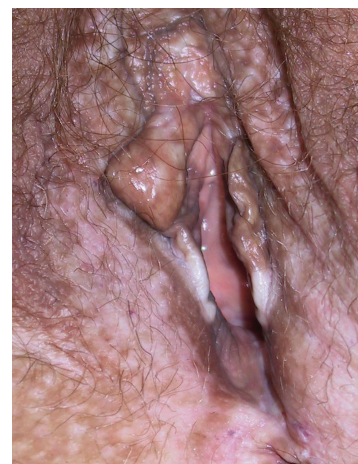


Abb. 4: Lichen sclerosus et atrophicus.

1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und Symptomatik

Bei der Inspektion der Vulva imponieren häufig Veränderungen der Hautfarbe und des Oberflächenreliefs. An Pigmentanomalien findet man von rötlicher über schwärzliche Hautfarbe bis hin zu Leukoplakien alles. Die Effloreszenzen können auch als Mischformen in Erscheinung treten. Makroskopisch finden sich flache oder leicht erhabene Läsionen. Die Oberfläche kann schuppige, psoriasis-ähnliche Hautveränderungen, oberflächliche Erosionen oder exophytäre, kondylomatöse Wucherungen zeigen (Gross 2001; Preti et al. 2005; Anders 2006).

Die Symptome der vulvären intraepithelialen Neoplasie sind nicht spezifisch und fehlen in ungefähr der Hälfte der Fälle völlig. Dadurch kommt es häufig durch nicht Bemerken bzw. Ignorieren des Befundes seitens der Patientinnen oder durch Fehlinterpretation des behandelnden Arztes zu einem Verschleppen der Erkrankung. Als unspezifische Symptome werden am häufigsten Pruritus vulvae, aber auch unklare Schmerzen und Wundgefühl mit Brennen, Stechen oder Nässen angegeben (Kaufman 1995; AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999; McNally et al. 2002; van Seters et al. 2005; Zawislak et al. 2006).

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die klinische Differenzialdiagnose der VIN ist vielfältig. Die VIN kann unterschiedlichste Bilder annehmen, ebenso können Hauterkrankungen, die die Vulva miteinbeziehen, ein großes Spektrum an Veränderungen aufweisen (Schnürch 2008). Anamnestisch können nur manchmal Symptome pathologischer Vulvaveränderungen eruiert werden. Pruritus, perineale Schmerzen, Brennen und Dysurie sind typisch, jedoch nur bei ca. der Hälfte der Patientinnen vorhanden. Auch das subjektive Erfassen von palpablen und sichtbaren Veränderungen sind weitere Symptome. Blutungen oder Fluor treten nur selten auf (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999).

Die gründliche Inspektion des klinischen Befundes ist unabdingbar. Bei vulvären HPV-assoziierten Neoplasien und Präkanzerosen muss mit einem multifokalen und multizentrischen Geschehen gerechnet werden. Bei Nachweis einer HPV-assoziierten Läsion (HPV- Nachweismethoden siehe 1.2.4) sollte eine sorgfältige Untersuchung der ganzen Anogenitalregion erfolgen, um Neoplasien in benachbarten Arealen rechtzeitig zu erkennen.

Besonderes Augenmerk ist auf eine syn- oder metachrone Entstehung plattenepithelialer Tumoren/Präneoplasien der Zervix zu legen. Die Inspektion kann durch Vulvoskopie und Kolposkopie (mit dem Essigsäuretest siehe 1.1.4.2) ergänzt werden, da es bei ca. 25-40% der Patientinnen mit VIN am äußeren Genitale auch gleichzeitig zu Veränderungen der Vagina bzw. der Portio kommen kann. Grundlage der Abklärungsdiagnostik ist ebenso die Palpation einschließlich der Leisten. Jeder auffällige Befund bedarf weiterer Abklärung durch Gewebeentnahme und histopathologische Untersuchung.

Auffällige Veränderungen sollten bezüglich ihrer Lokalisation, Anzahl und Verteilung, Größe, Begrenzung und Farbe beschrieben und dokumentiert werden. Hinsichtlich der Hauptlokalisationsorte von VIN kommen verschiedenste Studien zu verschiedensten Ergebnissen. Laut Anders et al. sind die häufigste Lokalisation von VIN die Labia minora (Anders 2006), in der Studie von Jones et al. wurden das Perineum, die Labia minora und der interlabiale Sulcus als Hauptlokalisationen angegeben (Jones et al. 2005). McNally beschrieb 2002 die VIN am häufigsten an den Labia majora, Labia minora und der hinteren Kommissur zu detektieren, gefolgt von Perineum, Klitoris, Mons pubis und perianal (McNally et al. 2002).

Rasche Größenprogredienz, Farbveränderung, unscharfe Begrenzung, asymmetrisches Erscheinungsbild, fehlende Abheilung unter konservativer Therapie, sowie Blutung stellen Hinweise für Malignität des Befundes dar. Ein pathognomonisches klinisches Erscheinungsbild existiert nicht. Es können verschiedene Erscheinungsbilder nebeneinander bei einer Patientin auftreten (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999; Gross 2001; Ikenberg 2001; Anders 2006; Hantschmann 2007).

1.1.4.2 Essigsäuretest

Bei erkennbaren Läsionen ist die vulvoskopische Beurteilung nach Anwendung einer 3-5%igen Essigsäurelösung hilfreich. Dieses Verfahren hilft die Ausdehnung der erkennbaren Läsion ersichtlich zu machen. Außerdem können so weitere suspekte Bezirke und subklinische Läsionen leichter detektiert werden und die Grenzen für die Therapie sichtbar gemacht werden.

Die Applikation erfolgt über ca. fünf Minuten, anschließend erfolgt die Inspektion mittels Lupe oder Kolposkop. Als „positive“ Reaktion können fleckförmige oder diskret erhabene weiße, aber auch weiß-gräuliche Färbung von Haut- bzw. Schleimhautbezirken gewertet werden. Scharfe Begrenzung, Gefäßpunktierungen oder Gefäße unterschiedlichen Kalibers durch Lupenvergrößerung können ebenfalls in Erscheinung treten. Falsch positive Ergebnisse sind möglich. Die Essigweißfärbung bei verschiedenen entzündlichen Dermatosen macht die Interpretation für das ungeübte Auge schwierig. Der Test sollte durch einen erfahrenen Arzt bewertet und eingeschätzt werden. Bei Unklarheit ist die Gewebeentnahme und histologische Untersuchung unabdingbar (Gross 2001; Hantschmann 2007).

1.1.4.3 Histologie

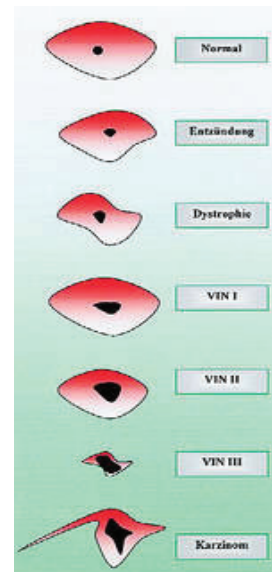
Hinsichtlich der klinischen Therapieplanung sowie der prognostischen Einschätzung ist eine histopathologische Differenzierung der präneoplastischen und neoplastischen Erkrankungen der Vulva unerlässlich (Anders 2006). Da die klinischen Bilder nicht zuverlässig einer Diagnose zugeordnet werden können, müssen alle suspekten Läsionen durch eine Biopsie und histologische Untersuchung abgeklärt werden. Eine Vulvazytologie weist bei unklarer Läsion eine zu geringe Sensitivität und Spezifität auf und reicht zur Abklärung nicht aus (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999; Hantschmann 2007; Schnürch 2008).

Charakteristisch für die histologischen Veränderungen der VIN sind eine gestörte Epithelschichtung und –ausreifung mit Para- oder Dyskeratose sowie Polaritätsverlust der atypischen Zellen. Die Zellkerne dieser atypischen Zellen zeigen sich pleomorph, irregulär begrenzt und hyperchromatisch mit vergrößerter Chromatinstruktur.

Des Weiteren können atypische Mitosen, Einzelzellverhornungen und intraepitheliale Pigmentansammlungen vorkommen.

Typische Zeichen der HPV-Infektion sind der Nachweis von Koilozyten, atypische Plattenepithelzellen mit balloniert wirkendem Zytoplasma und das Auftreten von Vielkernigkeit (Ikenberg 2001; Anders 2006).

Abb. 5: Para- bzw. Dyskeratosezellen bei unterschiedlichen Vulvaerkrankungen.



1.1.5 Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch ist die VIN vom intraepithelialen Morbus Paget, dem oberflächlich spreitenden Melanom und den Condyloma acuminata (Feigwarzen) abzugrenzen. Ein auffälliges solitäres Kondylom muss immer gegen eine VIN, beziehungsweise ein verruköses Vulvakarzinom abgegrenzt werden. Bei rötlichen Effloreszenzen muss der Lichen ruber planus, die Psoriasis inversa oder ein chronisches Ekzem in Erwägung gezogen werden, wohingegen bei weißlichen Effloreszenzen an Candida, Lichen sclerosus, Vitiligo oder Psoriasis und auch an ein Ekzem gedacht werden sollte.

Kondylome können mit anderen warzenartigen Formationen wie z.B. benignen Tumoren wie Fibromata pendulantes, Naevuszellnaevi, seborrhoischen Warzen, Hydradenomen und in seltenen Fällen mit Lymphangiomen verwechselt werden. Eine wichtige Differenzialdiagnose stellen die Condylomata lata dar. Diese stellen eine typische Manifestation des Sekundärstadiums der Syphilis dar. Ein Nachweis von Mollusca contagiosa im anogenitalen Bereich im Erwachsenenalter deutet immer auf eine schwere Immunschwäche hin. Eine HIV-Serologie sollte folglich angeschlossen werden (Gross 2001; Anders 2006).

1.1.6 Prävention und Früherkennung

Die Primärprävention stellt die Verhinderung einer HPV-Infektion, welche wiederum Ursache der VIN sein kann, dar (Hampl et al. 2006). Dies ist durch die prophylaktische Impfung gegen das HP-Virus möglich (siehe 1.2.5). Die Sekundärprävention besteht in der frühzeitigen Diagnostik und sanierenden Operation der präinvasiven vulvären intraepithelialen Neoplasie. Ein spezifisches Screening zur Detektion von VIN oder des Vulvakarzinoms existiert nicht. Die Früherkennung erfolgt durch Diagnose der vulvären Veränderungen im Rahmen der frauenärztlichen Krebsvorsorgeuntersuchung. Die Teilnahmerate an dieser jährlich durchzuführenden, gynäkologischen Untersuchung beträgt bei Frauen in Deutschland zurzeit unter 50%. Die Teilnahme älterer Frauen an der gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung ist leider sogar noch geringer (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999; Hampl et al. 2006).

1.1.7 Therapie

Die therapeutische Vorgehensweise bei VIN stellt oft eine große Herausforderung dar (Kaufman 1995; Jones 2001). Einige Aspekte sollten in die Erwägung einer Therapie miteinbezogen werden: VIN stellt ein Risiko dar, sich in ein potentiell lebensbedrohliches Vulvakarzinom zu entwickeln. Außerdem wird VIN immer häufiger in der jungen Population diagnostiziert (Preti et al. 2005).

Ziele der Therapie sind: Prävention des invasiven Vulvakarzinoms/Entfernung okkultes Frühkarzinome, Rezidivvermeidung, Symptombekämpfung, Erhalt der normalen Anatomie, sowie Funktion und Entfernung im Gesunden (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999).

Folgende Standard- Therapieverfahren stehen zur Verfügung:

- die lokale Exzision mittels Skalpell (nach Möglichkeit mit einem gesunden Randsaum von 5 mm) oder
- die Laserexzision, bei der das exstirpierte Gewebe erhalten bleibt und histologisch untersucht werden kann, und
- die Laservaporisation, bei der auf eine Therapietiefe von 2 mm in der nicht

behaarten und 4 mm in der behaarten Haut geachtet werden sollte, die Therapie der Hautanhangsorgane inbegriffen. Diese Methode hat sich vor allem bei multifokalen Läsionen bewährt (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999; Hantschmann 2007).

- die Skinning Vulvektomie bei großflächigen Läsionen und
- die konservative Therapie mit dem Immunmodulanz Imiquimod.

Je nach Lokalisation und Größe der Läsionen wird die entsprechende Behandlungsmodalität gewählt, um somit eine möglichst vorsichtige, organ- und funktionserhaltende Therapie der Vulva zu gewährleisten (Kaufman 1995; Küppers et al. 1997). Die klassische Vulvektomie wird nicht mehr zu den Standardverfahren gerechnet, da sie große, irreversible Folgen wie sexuelle Dysfunktion oder psychologische Probleme für die Patientinnen aufweist. Dennoch wird nach wie vor die Entfernung aller sichtbaren Läsionen zum Ausschluss eines okkulten invasiven Plattenepithelkarzinoms empfohlen. Van Seters et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rezidiven nach Vulvektomie, partieller Vulvektomie, lokaler Exzision und Laserevaporisation (van Seters et al. 2005).

Die photodynamische Therapie und die Anwendung von Imiquimod sind bislang nicht ausreichend geprüft, um als Standardmethoden eingesetzt zu werden (Hantschmann 2007).

Jayne et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Imiquimod nach sorgfältiger Abwägung und Ausschluss eines invasiven Plattenepithelkarzinoms durchaus als Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden kann (Jayne and Kaufman 2002). Während beim undifferenzierten, HPV-assoziierten Typ der VIN 3 in der Regel bei fehlender histologischer R0-Exzision die klinische und vulvoskopische Kontrolle als ausreichend beschrieben wird, ist bei der differenzierten VIN 3 eine Entfernung in sano anzustreben (Hantschmann 2007).

Patientinnen mit rezidivierenden VIN sollten minimal invasiv chirurgisch behandelt werden, mindestens für zwei weitere Jahre beobachtet und alle drei Monate zur kolposkopischen Untersuchung einbestellt werden (Küppers et al. 1997).

1.1.8 Prognose

Die VIN rezidiert in ca. 30% der Fälle (Jones et al. 2005; Schnürch 2008). Die Rezidivrate scheint laut Küppers et al. bei höhergradigen VIN-Läsionen größer zu sein. Außerdem scheint es ebenfalls eine Korrelation mit Multifokalität zu geben. Dies lässt sich dadurch erklären, dass während operativer Behandlungen bei Patientinnen mit multifokalen Läsionen einige durch die Kolposkopie nicht detektiert werden. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Rezidentstehung ist ein Befall der Resektionsränder. Komorbiditäten wie CIN (cervikale intraepitheliale Neoplasie) oder VAIN (vaginale intraepitheliale Neoplasie), die synchron oder metachron auftreten können und mit denselben oder unterschiedlichen HPV-Subtypen infiziert sind, führen laut Hampl et al., Küppers et al. und Hillemann et al. auch zu höheren Rezidivraten (Küppers et al. 1997; Ikenberg 2001; Hillemanns and Wang 2006; Hampl et al. 2007).

Jones et al. vermuten außerdem, dass einige Rezidive eher persistierende als wieder auftretende Läsionen repräsentieren, vor allem wenn diese in den ersten Jahren nach Behandlung auftreten. Es werden aber auch Fälle von spontaner Regression einer VIN 2/3 beschrieben. Diese können vor allem bei jungen Frauen mit multiplen, pigmentierten Läsionen auftreten (Jones 2001; Fox and Wells 2003; Jones et al. 2005).

1.2 Humane Papillomaviren (HPV) und VIN

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Humanpathogene Papillomaviren (HPV) sind kleine stabile, wirtsspezifische, unbehüllte DNA-Viren. Ihr Genom besteht aus ringförmiger, geschlossener Doppelstrang-DNA und umfasst circa 8000 Basenpaare. Bislang konnten circa 100 verschiedene Genotypen dieses Virus identifiziert werden, wovon circa 30 am weiblichen Genitale vorkommen. Genitoanale HPV-Infektionen gehören neben Infektionen durch Chlamydien und Herpes simplex Viren zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen. Die Viren werden entsprechend ihrer Zuordnung zu den Krankheitsbildern und Onkogenität in low- und high-risk Typen unterteilt. Tabelle 2

zeigt eine Einteilung der HPV-Typen und die zugehörigen Krankheitsbilder, die von ihnen verursacht werden.

HPV-Genotypen			
		HPV-Hochrisikotypen/High-risk 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	HPV-Typen mit niedrigem Risiko/ Low-risk 1, 2, 3, 4, 6 , 7, 8, 10, 11 , 16, 17, 20
Klinisches Erscheinungsbild an	Vulva	Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) I bis III, Vulvakarzinom durch HPV 16, 18, 31, 33 sowie 45	Condylomata acuminata et plana, VIN I, Buschke Löwensteintumoren durch HPV 6 und 11
	Vagina	Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN) I bis III bis hin zum Vaginalkarzinom durch HPV 16, 18, 31 sowie 45	Condylomata acuminata, VAIN I durch HPV 6 und 11
	Zervix	Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) I bis III sowie Zervixkarzinome durch HPV 16, 18, 31 sowie 45	Condylomata acuminata, CIN I durch HPV 6 und 11
	Sonstigen Organen	Perianale (PAIN) und anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) bis hin zum invasiven Karzinom durch HPV 16, 18 (selten: 31, 33 und 45)	Anogenitale Warzen, intraepitheliale Neoplasien Grad I durch HPV 6 und 11 Benigne Hautwarzen durch HPV 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 17, 20, 27
		Viruswarzen des Penis fast ausschließlich durch HPV 16, Peniskarzinome auch durch HPV 33	Benigne Tumoren des Kopf- und Halsbereiches durch HPV 2, 6, 7, 11, 16; kindliche Larynxpapillome vor allem durch 6 und 11

Tabelle 2: Einteilung der humanen Papillomaviren (HPV). Die am häufigsten vorkommenden Typen sind hervorgehoben (Bjorge et al. 1997; Fenton and Lowndes 2004; Löning 2006; Wheeler et al. 2006; Hengge 2008).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau in ihrem Leben eine HPV-Infektion durchmacht beträgt circa 70%. Bei sexuell aktiven Frauen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr lassen sich im Verlauf in bis zu 50% Infektionen mit einem oder mehreren genitalen HPV-Typen nachweisen. Circa 15 % haben eine aktuelle Infektion, wobei sich bei 50-75% dieser Frauen high-risk-HPV-Typen nachweisen lassen. Bei circa 1 % findet man benigne Warzen des Genitoanalbereiches, sogenannte Condylomata acuminata. In über 90 % der Fälle werden sie durch die low-risk HPV-Typen 6 oder 11 hervorgerufen (Koutsky 1997; Gross 2001; zur Hausen 2002; Friese K. 2003; Petersen 2003; Hengge 2004; Villa et al. 2005; Naud et al. 2006; Hampl 2006 a; Hampl 2007 a; Hengge 2008).

Die high-risk HPV-Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68), die Sequenzen mit onkogener Aktivität aufweisen, können in cervikalen intraepithelialen Neoplasien und in Zervixkarzinomen zu annähernd 100% nachgewiesen werden. In vulvären intraepithelialen Neoplasien und invasiven vulvären Karzinomen, wenn auch in geringerem Maße, spielt die HPV-Infektion als Risikofaktor ebenfalls eine

bedeutende Rolle. Mehrere Studien zeigten, dass in 64-92% der high-grade VIN (2/3), aber vor allem in den Carcinoma in situ der Vulva HPV-DNA enthalten ist (van Beurden et al. 1995; Goffin et al. 2006; Hampl et al. 2006; van der Avoort et al. 2006; Garland et al. 2009).

Die wichtigsten HPV-Typen, die mit VIN in Verbindung gebracht werden sind HPV-Typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, aber am häufigsten HPV-Typ 16. Auch mit Vaginalkarzinomen, Peniskarzinomen, Analkarzinomen und 20 % oropharyngealer Karzinome werden vor allem HPV 16 und 18 in Verbindung gebracht (Franco 1996; Petry et al. 1996; Bjorge et al. 1997; Gross 2001; Ikenberg 2001; zur Hausen 2002; Engelman et al. 2003; Fox and Wells 2003; Fenton and Lowndes 2004; Villa et al. 2005; Löning 2006).

1.2.2 Kategorien der HPV-Infektion

Infektionen des weiblichen Genitaltrakts mit HPV lassen sich in drei unterschiedliche Gruppen einteilen:

1. Die asymptomatische (latente) HPV-Infektion, welche keine morphologischen Veränderungen verursacht. Sie ist ausschließlich virologisch bzw. molekularbiologisch durch DNA- Nachweis identifizierbar.
2. Die subklinische HPV-Infektion, bei der durch Kolposkopie (unter Anwendung von 3-5%iger Essigsäure) bzw. Vulvoskopie charakteristische Oberflächenveränderungen oder mikroskopische Befunde zu erkennen sind.
3. Die klinisch sichtbaren Manifestationen wie genitale Warzen, sowie intraepitheliale und invasive Neoplasien (Gross 2001; Hampl 2006 a).

1.2.3 Klinik und Verlauf

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen asymptomatisch, Infektionen durch HPV-Hochrisikotypen zumeist subklinisch. Es findet sich keine begleitende Entzündungsreaktion und das angeborene Immunsystem wird bei einer akuten HPV-Infektion nicht bzw. erst spät auf den pathogenen Erreger aufmerksam (Hengge 2004). Falls Frauen eine Symptomatik mit persistierendem, therapieresistentem Juckreiz oder Schmerzen sowie Dyspareunie angeben, sollte an dieses oft

übersehene Krankheitsbild gedacht werden. Kommt es zum Auftreten von Warzen (die Latenz zwischen Erstinfektion und klinischer Manifestation beträgt bis zu 20 Monaten) kann es ebenfalls zu Beschwerden wie Juckreiz, Blutungen und Begleitinfektionen kommen. Die Warzen stellen keine lebensbedrohliche Erkrankung dar, jedoch sind sie für die betroffenen Frauen (und Männer) häufig ein kosmetisches und psychologisches Problem (siehe Abb. 6). Da sie als unästhetisch empfunden werden, stören sie das Selbstbewusstsein sowie das Sexualleben. Sind zahlreiche Warzen vorhanden, kommt es durch Konfluenz zur Ausbildung von beefförmigen Formationen (Gross 2001; Hampl 2006 a).

Von den Hochrisiko-HPV-positiven Frauen entwickeln 5-30% zytologische Auffälligkeiten (www.esidog.com).

Die Prävalenz nachweisbarer HPV-Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die HPV-Ausheilungsrate beträgt bei jungen Frauen im Alter von ≤ 25 Jahren mehr als 80 %. Sie erfolgt bei einem Großteil der Patientinnen innerhalb von 12-18 Monaten, da das körpereigene Immunsystem die Infektion in Schach hält.



Abb. 6: Condylomata acuminata.

Ein für die Krebsentstehung erforderlicher Einbau der Virus-DNA in die Erbsubstanz der infizierten Frau wird somit verhindert.

Lediglich bei 10 % wird eine Persistenz oder Progredienz der Virusinfektion beobachtet. Besteht eine HPV-Infektion im unteren Genitaltrakt über mehrere Jahre fort, kann sich eine Krebsvorstufe (Dysplasie, intraepitheliale Neoplasie) an Zervix, Vulva, Vagina oder im perianalen Bereich entwickeln. Die häufigste Lokalisation dieser Veränderung ist die Zervix. Garland SM et al. gehen davon aus, dass der Zeitrahmen zwischen der Erstinfektion mit dem Virus bis zur Entstehung einer schweren Dysplasie der Zervix ungefähr fünf Jahre beträgt (wobei es in ca. 70 % der Fälle zum Spontanregress kommt). Dann dauert es weitere zehn Jahre, bis sich aus circa einem Drittel der schweren Dysplasien ein manifestes Zervixkarzinom ausbildet (Castellsague et al. 2002; Garland 2002; Petersen 2003; Hampl 2006 a;

ESIDOG 2007; Hampl 2007 a). Während es gute Untersuchungen und Daten zur Entstehung und Entwicklung der cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) und des Zervixkarzinoms gibt, ist die Datenlage und der zeitliche Ablauf bei der Entwicklung einer VIN/eines Vulvakarzinoms deutlich geringer. Die Progressionsrate einer VIN 3 zum invasiven Karzinom wird mit ca. 10% angegeben (Jones et al. 2005; van Seters et al. 2005).

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose einer vulvären HPV-Infektion wird primär anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt. Bei Verdacht auf VIN erfolgt die Biopsie und gegebenenfalls ein HPV-DNA-Nachweis. Ein einfacher Abstrich liefert meist wenig Zellmaterial und DNA. Als günstiger haben sich ein Exprimieren der Läsion in den Tupfer oder die Untersuchung von Zellabschabungen oder kleinen Biopsaten herausgestellt (Frieze K. 2003). Therapieresistenz, rasche Größenzunahme und rezidivierende „Genitalwarzen“ sind Indikationen für die Entnahme einer Gewebeprobe im Bereich der Vulva. HPV-Infektionen können durch verschiedene direkte und indirekte Verfahren nachgewiesen werden. 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 Sensitivität serologischer Antikörperbestimmung erreicht bei HPV-DNA positiven Patienten nur 50-60% und ist daher zur Routinediagnostik ungeeignet.

Folgende Methoden haben sich etabliert:

- Nachweis der viralen DNA durch DNA-Hybridisierung: Mit einem kommerziellen Testsystem können insgesamt 18 HPV-Typen nachgewiesen werden. Die Differenzierung in low- bzw. high-risk HPV-Typen erfolgt unter Verwendung von zwei Sondengemischen. Eine Identifikation des exakten HPV-Typs ist mit diesem Verfahren jedoch nicht möglich und erfolgt über den digene hybrid capture test 2. Das kommerzielle Testsystem besitzt für den HPV-Nachweis in hochgradig dysplastischen Läsionen mit hoher Viruslast eine Sensitivität von ca. 97%.
- Amplifikationsverfahren: Das für den HPV-DNA- Nachweis überwiegend eingesetzte Amplifikationsverfahren ist die PCR (Polymerasekettenreaktion).

Im Vergleich zu den Hybridisierungsverfahren erreicht der HPV-DNA-Nachweis mittels PCR eine noch höhere Sensitivität. Allerdings sind die Befundabweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien teilweise erheblich. Die Analyse kann in verschiedenen Materialien (Abstrich- und Gewebeproben) durchgeführt werden.

Wichtig ist ebenso die Ausschlussdiagnostik anderer sexuell übertragbarer Krankheiten (Gross 2001; Hengge 2004).

1.2.5 Therapie und Prophylaxe

Genitale HPV-Infektionen sind übertragbar. Der Hauptübertragungsweg für das Virus ist Geschlechtsverkehr, selten wird das Virus über Sekrete, digital oder perinatal übertragen. Auch orale Übertragungswege, sowie die Infektion durch Autoinokulation werden diskutiert. Sie können zu benignen Feigwarzen, aber auch zur Entwicklung von Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinomen von Zervix, Vulva, Vagina, der perianalen Haut sowie des Analkanals führen. Daraus ergibt sich die Dringlichkeit einer umgehenden Behandlung. Auch die Untersuchung und gegebenenfalls Mitbehandlung des Partners (bei nachgewiesenen Läsionen) sollte erfolgen. Therapieziel ist die vollständige und rezidivfreie Abheilung durch medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen (Gross 2001; Hengge 2008).

Da das HP-Virus fast ausschließlich durch Geschlechtsverkehr übertragen wird, ist die HPV-Erst-Infektion eine Erkrankung von Frauen und Männern im jugendlichen Alter. Die Morbiditätsziffern an HPV-assoziierten gutartigen Erkrankungen (Condylomata acuminata, subklinische HPV-Infektionen, Dysplasien der Zervix und Vulva) und die Mortalitätszahlen der HPV-induzierten Karzinome (Zervix-, Vulva- und Analkarzinome) der jungen Frauen und Männer könnten drastisch zurückgehen, wenn man die Infektion mit dem HP-Virus effektiv z.B. mit einer Impfung verhindern würde. Kondome bieten einen relativen, jedoch nicht zuverlässigen Schutz vor HPV-Infektionen.

Da die Behandlung oft langwierig, teuer und schmerzhaft ist und Rezidive häufig auftreten, sollte die Impfung der jungen Mädchen (und Jungen) vor Aufnahme des ersten Sexualkontaktes erfolgen, um ihnen ein belastendes Krankheitsbild zu

ersparen. Auch eine Boosterung HPV-infizierter Frauen zur Rezidivvermeidung ist ein denkbarer Einsatz für die Impfstoffe. Ein therapeutischer Effekt des Impfstoffes konnte nicht nachgewiesen werden, d.h. Frauen mit bereits bestehenden Zellveränderungen können nicht geheilt werden; jedoch kann die Aktivierung des zellulären Immunsystems (Zerstörung des Pathogens mittels cytotoxischer T-Lymphozyten (CTL)) bereits bestehende, manifeste Läsionen zur Regression bringen und bestehende HPV-Infektionen kontrollieren. (AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom 1999; Petersen 2003; Villa et al. 2005; Hampl 2006 a; Garland et al. 2007; Jaura et al. 2008; Harper 2009).

Da Karzinome der Zervix und der Vulva zum Großteil durch den HPV-Typ 16/18 induziert werden, könnte ein gegen HPV 16/18 gerichteter Impfstoff einen großen Anteil (70%) der Zervixkarzinome, circa die Hälfte aller Vulvakarzinome (v.a. der jungen Frauen) und ungefähr zwei Drittel weiterer intraepithelialer Läsionen im unteren Genitaltrakt verhindern.

Die Impfstoffe bestehen aus leeren Virushüllen (VLP's, virus-like particles) ohne infektiöse DNA, so dass die HPV-Impfung keine Infektion auslösen kann. Die VLP's sind hoch immunogen und lösen eine Antikörperbildung aus, die ein vielfaches der Titer nach einer natürlichen Infektion betragen (Villa et al. 2005; Jaura et al. 2008; Paavonen et al. 2009).

Koutsky et al. führten im Jahr 2002 eine Phase II Doppel-Blind-Studie mit 2392 jungen 16-23-jährigen Frauen durch, wobei in der zweiten Phase, der Effektivitätsanalyse, nach Ausschluss einiger Probandinnen, 800 Frauen drei Injektionen eines monovalenten HPV-16 L1-VLP Impfstoffes und 793 Probandinnen Placebo erhielten. In einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren konnte nachgewiesen werden, dass keine der geimpften Frauen eine HPV-16 Infektion oder eine cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN-Läsion) entwickelte. Eine Wirksamkeit des Impfstoffes von 100% wurde erreicht. Dagegen traten in der Placebogruppe 41 persistierende HPV-16 Infektionen mit der Entwicklung von fünf CIN 1 und vier CIN 2-3 Läsionen auf (Koutsky et al. 2002; Garland et al. 2007; Jaura et al. 2008).

Villa et al. testete einen quadrivalenten Impfstoff in einer Phase II Studie im April 2005. Es konnte eine 90% Reduktion der Erkrankungsrate von HPV 16, 18, 6 und 11 Infektionen und Läsionen erreicht werden (Villa et al. 2005).

Durch die breitere Auslegung des quadrivalenten Impfstoffes können nicht nur die 70% der durch HPV 16 und 18 induzierten Zervixkarzinome und schweren CIN verhindert werden, sondern auch 98% der unangenehmen Condylomata acuminata (Garland et al. 2007; Joura et al. 2008). Eine weitere Phase II Studie von Harper et al. 2004 konnte die Wirksamkeit eines bivalenten HPV-Impfstoffes nachweisen. Es zeigte sich eine 95,1% Effizienz des Impfstoffes gegen bereits persistierende cervikale Infektionen mit HPV 16/18 und 92,9 % gegen zytologische Veränderungen mit HPV 16/18 (Harper et al. 2004).

Es wurden schließlich zwei Impfstoffe zugelassen:

1. **Gardasil®:**

Gardasil® ist ein quadrivalenter rekombinanter HPV-Impfstoff (d. h. er enthält Antigene der vier HPV-Typen 6, 11, 16 und 18), der im September 2006 zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs und seinen -vorstufen, die mit den HPV-Typen 16 und 18 assoziiert sind, von der EMEA (Europäische Arzneimittelagentur) zugelassen wurde. Olsson et al. beschreiben in ihrer Studie von 2009, dass die Antikörper, die nach einer HPV Infektion auf natürlichem Wege gebildet werden wahrscheinlich keinen kompletten Schutz über die Zeit bieten. Die Immunreaktion auf den quadrivalenten HPV- Impfstoff scheint die Reinfektionen und Reaktivierung des Virus (Typ 6/11/16/18) zu verhindern (Olsson et al. 2009).

2. **Cervarix®:**

Cervarix® ist ein bivalenter HPV-Impfstoff gegen die Typen 16 und 18. Er wurde von der EMEA im Juli 2007 zur Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs und -vorstufen, die mit den HPV-Typen 16 und 18 assoziiert sind, zugelassen (RKI 2009).

Bei beiden Impfstoffen sind drei Impfungen nötig (Cervarix: Monat 0,1,6 und Gardasil: Monat 0,2,6). Beide Impfstoffe werden gut vertragen und bieten in über 90% Schutz vor höhergradigen CIN. Die Effektivität von Gardasil gegen CIN liegt bei 98%, auch gegen VIN und Warzen bei 98-100% (Garland et al. 2007; Joura et al. 2008). Die Effektivität von Cervarix wird je nach Auswertung mit 92-95% angegeben (Paavonen et al. 2009). Daten zur Vulva gibt es bei Cervarix nicht. Die

Antikörpertiter sind bei Cervarix aufgrund des Adjuvanzes höher als bei Gardasil. Die klinische Wirksamkeit von Gardasil ist durch fallende Titer aufgrund der induzierten B-Zell-Immunität und eines immunologischen Gedächtnisses weiter bei nahezu 100% (Olsson et al. 2009).

Eine Studie hat die Impfstoffe Cervarix™ (GlaxoSmithKline) und Gardasil® (Merck), miteinander verglichen:

Einstein et al. stellten fest, dass nach der ersten Impfung alle Frauen, bis auf zwei Probandinnen aus der Gardasil-Gruppe eine Serokonversion für HPV 16 und 18 aufwiesen. Cervarix zeigte einen höheren Anstieg der Antikörpertiter in allen Altersstufen. Auch die Anti-HPV 16 und 18-Titer in zervikovaginalen Abstrichen und die zirkulierenden Memory-B-Zellen zeigten bei Cervarix höhere Werte. Jedoch stellte sich heraus, dass die Nebenwirkungsrate bei Cervarix höher lag. Es wurden häufiger Schmerzen nach Impfung, Rötung und Schwellung der Einstichstelle, Müdigkeit und Muskelschwäche als nach Impfung mit Gardasil angegeben. Bei beiden Impfstoffen zeigte sich bei zuvor HPV-negativ getesteten Probandinnen ein besseres Ergebnis. Beide Impfstoffe bieten durch Kreuzimmunität noch zusätzlichen Schutz gegen HPV 31, Cervarix zusätzlich noch für HPV 33 und 45. Bei Cervarix geht man von einem Schutz für 6,4 Jahre aus, für Gardasil wird ein fünfjähriger Schutz angegeben (Einstein et al. 2009; Harper 2009; Schwarz 2009).

Aufgrund der extrem hohen Effektivität und guten Verträglichkeit der Impfstoffe, hat die Ständige Impfkommission (STIKO) im März 2007 eine Empfehlung zur Impfung gegen HPV für alle 12 bis 17 Jahre alten Mädchen, wenn möglich vor dem ersten Geschlechtsverkehr, ausgesprochen. Auch Frauen > 17 Jahre können von der Impfung profitieren. Ob auch Männer geimpft werden sollten ist zur Zeit noch unklar. Die Impfung gegen HPV kann und soll die Teilnahme am Früherkennungsprogramm nicht ersetzen. Die Kombination beider Präventionsmaßnahmen ist äußerst wichtig, um einen optimalen Schutz vor Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen zu erreichen (RKI 2009, RKI 2010).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel unserer Untersuchung ist es einen Überblick über die Patientencharakteristika der am Universitätsklinikum Düsseldorf von 1983-2007 mit VIN behandelten Patientinnen zu geben. Die in Studien beobachtete Zunahme der Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) sowie die Verschiebung ins zunehmend jüngere Alter bei der VIN und beim Vulvakarzinom waren Anlass, den nachfolgenden Fragen nachzugehen:

Finden sich im Beobachtungszeitraum Verschiebungen im Erkrankungsalter, anamnestiche Besonderheiten (wie z.B. Nikotinkonsum), histologische Veränderungen oder Änderungen in der Lokalisation der VIN? Gab es Fortschritte bei Therapieverfahren und wie wirkte sich dies auf die Rezidivhäufigkeit aus? Lassen sich in Bezug auf die VIN Zusammenhänge einzelner Faktoren ableiten?

Die Ergebnisse unserer Analyse werden mittels Literaturrecherche mit anderen Studien verglichen und diskutiert.

2 Material und Methoden

2.1 Erhebung der Daten

In dieser Studie wurden Daten von Frauen mit Vulva-Dysplasien (VIN 1-3) ausgewertet, die im Zeitraum von Oktober 1983 bis Juni 2007 in der Dysplasie-Sprechstunde der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf betreut und im hiesigen Zentrum therapiert wurden. Die für unsere Studie interessanten Daten wurden den Kranken- und Ambulanzakten der Patientinnen entnommen, in einer Excel-Tabelle zusammengetragen und hinsichtlich Veränderungen über den beobachteten Zeitraum statistisch ausgewertet. Insgesamt 368 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen.

2.2 Patientenkollektivbildung und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden die Daten von 705 Patientinnen erhoben. Von diesen 705 Patientinnen wurden die für unsere Studie relevanten Patientinnen ausgewählt (Kriterien siehe unten). In die Studie eingeschlossen wurden alle Frauen mit einer nachweislichen Diagnose einer vulvären intraepithelialen Neoplasie. Ausgeschlossen wurden jene, in deren Ambulanz- oder Krankenakte keine eindeutige VIN-Diagnose gestellt wurde. Auch Patientinnen mit einer Vulvakarzinom-Diagnose oder weiteren vulvären Erkrankungen wurden nicht eingeschlossen, wenn im Verlauf nie eine VIN diagnostiziert wurde.

2.3 Suchkriterien

Zur Suche wurde als Hauptquelle das Computerprogramm PEGASOS der Universitätsklinik Düsseldorf verwendet. Dort wurden alle Patientinneneinträge von 1983 bis Juni 2007 durchlaufen. Tabelle 3 zeigt die Begriffe bzw. Begriffskombinationen von Diagnoseeinträgen der Patientinnen, die als Suchkriterium dienten. Die Akten jener Patientinnen, bei denen mindestens eines der unten genannten Suchkriterien zutreffend war, wurden dem Archiv der

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf entliehen und studiert. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Auch Befunde der Pathologie wurden hinzugezogen. Sprachen die histopathologischen Befunde für eine der in Tabelle 3 aufgeführten Diagnosen, wurden die Namen ebenfalls notiert und die Akten aus dem Archiv gesucht. Seit Mai 2001 wird an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf ein „Laserbuch“ geführt. Dort werden alle Patientinnen eingetragen, die eine CO2-Laser-Operation erhielten. Alle Einträge wurden auf die Diagnose überprüft und die passenden Frauennamen notiert, um deren Information in die Excel-Tabelle zu übertragen.

• VIN (I-III) • Vulvovaginale Melanose • Carcinoma in situ • Lichen sclerosus et atrophicus • Bowenoide papulose • Hyperkeratose und chron. Entzündung • Vulvakarzinom • Vulvakarzinom-Rezidiv • M. Paget (der Vulva) • Z.n. VIN • Squamöse Hyperplasie mit Parakeratose • PAIN (I-III) • Condylomata acuminata • Warze Mons pubis • Großzelliges Carcinoma in situ	• Koilozytose • HPV- Infektion • Basalis- Hyperplasie • Hypertrophe Dystrophie • Lichen simplex • Pigmentierte Hautareale • Vulva • Hyper- / Parakeratose • Vulvitis • Flachkondylomatöse Läsion • HPV- bedingte Veränderung • Chron. Entzündung der Vulva • Chron. Dysplasie • VAIN (I-III) • Schwere vulväre Dysplasie • Großzelliges verhornendes Plattenepithelkarzinom	• Karzinom der Labien • Parakeratose/ Akanthose • Tumor Labie • Atroph. Vulvaepithel • Metaplasie • Präkanzerose • Mikrokarzinom der Vulva • PE aus Vagina, Vulva... • Malignes Melanom der Vulva • Warzenentfernung Vulva • Narbenrevision Vulva • Vulvektomie • M. Bowen • Leukoplakie Klitoris • Epitheldefekt Vulva • Melanoma in situ • Lichen ruber
---	--	---

Tabelle 3: Begriffe und Begriffskombinationen von Diagnoseeinträgen, die zur Suche von Patientinnen für die Analyse herangezogen wurden (Eigenerstellung).

2.4 Variablen und statistische Analysetests

Wir führten eine retrospektive Analyse der Patientinnenunterlagen für drei Zeitperioden durch: 10/1983-12/1990, 01/1991-12/1998 und 01/1999-06/2007. Bei jeder Kohorte wurden für die entsprechenden Fallzahlen folgende Daten ermittelt: VIN-Grad und –Grad bei Erstdiagnose, Histologie, sowie Lokalisation der Läsion oder Läsionen, Multifokalität, Operationsdatum und –vorgehen, Alter bei VIN-Erstdiagnose, Jahr der Erstdiagnose, sowie persönliche Angaben wie Anzahl der Schwangerschaften und Geburten, Beruf, Kontrazeption oder anderweitige Hormoneinnahme, außerdem Alkohol- und ganz wichtig für unsere Studie Nikotinkonsum wurden aus den Akten erarbeitet.

Des Weiteren interessierten uns ob sexuell übertragbare Krankheiten, HIV separat gelistet, oder sonstige Immunerkrankungen vorlagen. PAP-Abstriche, soweit aus der Akte zu entnehmen, Voroperationen und Koinzidenzen weiterer intraepithelialer Neoplasien oder Karzinome und deren Lokalisation, Vorhandensein von Hauterkrankungen oder Kondylomen, sowie Rezidive waren ebenfalls von wichtigem Informationsgehalt. Es folgte die statistische Auswertung der Variablen.

Quantitative Größen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Perzentilen beschreibend dargestellt und mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Zu ordinal und nominal skalierten Größen wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Je zwei Größen dieser Skalierung wurden in Kontingenztafeln gegenübergestellt, so dass mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft werden konnte, ob eine Abhängigkeit bestand. Bei zu kleinen erwarteten Häufigkeiten wurde alternativ der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, die Ergebnisse wurden entsprechend vorsichtig interpretiert. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde PASW 17 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt.

3 Ergebnisse

In dem Zeitraum von Oktober 1983 bis Juni 2007 wurden 368 Patientinnen mit VIN 1-3 im UKD (Universitätsklinikum Düsseldorf) diagnostiziert und behandelt. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Mittels linearer Regression wurde ermittelt, dass innerhalb der drei Beobachtungszeiträume das Alter der Patientinnen um knapp ein Jahr (0,96 Jahre) sank. Hier wurde das Alter bei Aufnahme im UKD (Universitätsklinikum Düsseldorf) betrachtet, nicht aber das Alter bei Erstdiagnose. Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose VIN betrug in der Kohorte von 10/1983 bis 12/1990 (n= 46) 46,16 Jahre, in der zweiten Gruppe von 01/1991 bis 12/1998 (n= 126) 43,97 Jahre und in der dritten Kohorte von 01/1999 bis 06/2007 (n= 196) 44,35 Jahre.

Die Anzahl der mit VIN behandelten Patientinnen am UKD (Universitätsklinikum) nahm im Verlauf zu. Im ersten Beobachtungszeitraum wurden 46 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Diese Zahl stieg in der zweiten Gruppe von 01/1991 bis 12/1998 auf 126 behandelte Frauen und in der dritten weiter auf 196 Patientinnen, die sich am UKD aufgrund einer VIN-Erkrankung behandeln ließen.

Hinsichtlich der Gravidität gaben 24,1% (n=80) der Patientinnen im gesamten Beobachtungszeitraum an nie eine Schwangerschaft erlebt zu haben, 27,4% (91 Fälle) gaben an eine Schwangerschaft durchgemacht zu haben. 29,2% (n=97) der Frauen waren zweimal, 10,8% (n=36) der Patientinnen dreimal, 6% (n=20) der Frauen viermal und 0,6% (n=2) fünfmal schwanger. 1,8% (n=6) der Patientinnen erlebten über fünf Schwangerschaften. Aus den Akten war bezüglich der Parität zu entnehmen, dass 29,3% (n=98) der Frauen nie ein Kind geboren hatten. 34,3% (n=115) der Patientinnen erlebten die Geburt eines Kindes, 26,3% (n=88) der Frauen die von zwei Kindern, 7,8% (n=26) der Fälle die von drei Babies und 1,5% (n=5) der Patientinnen gebaren vier Kinder. 0,3% (n=1) brachten fünf Kinder und 0,6% (n=2) der Frauen mehr als fünf auf die Welt.

Die Frage nach dem Beruf wurde unterteilt in drei Gruppen: Keine universitäre Ausbildung, universitäre Ausbildung und Ruhestand. 84,1% (n=232) der Frauen

hatten keine universitäre Ausbildung, 8% (n=22) der Frauen gaben an studiert zu haben und weitere 8% (n=22) der Patientinnen waren bereits Rentnerinnen.

In unseren Kohorten waren insgesamt 1,1% (n=4) der Frauen HIV-positiv und 0,3% (n=1) litten an einer sonstigen Immunerkrankung. 8,2% (n=30) der Patientinnen bestätigten die Einnahme von Hormonen, 15,1% (n=55) der Patientinnen gaben an die Pille zu nehmen.

37,4% (n=135) der Frauen verneinten Alkoholkonsum, 52,4% (n=189) gaben an gelegentlich Alkohol zu sich zu nehmen und 10,2% (n=37) der Patientinnen gestanden mehr als ein Glas Wein oder ein Bier pro Tag zu konsumieren. Die Anzahl von Frauen, die gar keinen Alkohol zu sich nahmen, sank im Verlauf der drei 7-Jahres-Intervalle von 48,9% über 37,1% zu 34,9%, wohingegen der Prozentsatz an gelegentlichen Trinkerinnen in den drei Kohorten steigend war. Gruppe 1 von 10/1983 bis 12/1990 wies auf, dass in 37,8% (n=17) gelegentlich getrunken wurde. In Kohorte 2 von 01/1991 bis 12/1998 waren es bereits 50% (n=62) und die Zahl stieg von 01/1999 bis 06/2007 noch weiter auf 57,3% (n=110). Eine Veränderung im Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden ($p>0,05$).

65,8% (n=241) der Frauen waren Raucherinnen. 34,2% (n=125) gaben keinen Nikotinkonsum an (siehe Abb. 7).

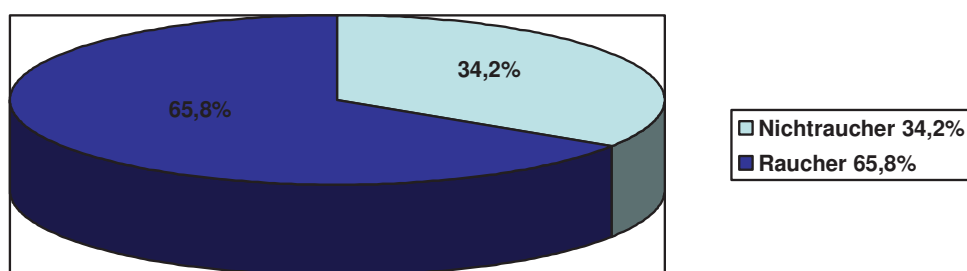


Abb. 7: Nikotinkonsum im gesamten Beobachtungszeitraum.

In der Kohorte von 10/1983 bis 12/1990 (n=46) waren 69,6% (n=32) der Patientinnen Raucherinnen und 30,4% (n=14) Nichtraucherinnen. Von 01/1991 bis 12/1998 waren von insgesamt 125 Patientinnen 66,4% (n=83) Raucherinnen und 33,6% (n=42) verneinten Nikotinkonsum. In der dritten Zeitspanne von 01/1999 bis

06/2007 (n=195) wurden 64,6% (n=126) Raucherinnen und 35,4% (n=69) der Patientinnen, die nicht geraucht haben identifiziert. Es konnte keine signifikante Veränderung des Rauchverhaltens über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden ($p=0,806$).

Die PAP-Abstriche waren von gesamt 101 Patientinnen aus der Akte ersichtlich. 9,9% (n=10) der Frauen diagnostizierte man mit PAP I, 12,9% (n=13) mit PAP II, 7,9% (n=8) zeigten PAP IIw, 5,9% (n=6) der Patientinnen wiesen PAP III auf, 29,7% (n=30) PAP IIID, 27,7% (n=28) der Patientinnen PAP IVa und 4% (n=4) der Frauen PAP IVb, PAP V wurde bei 2% (n=2) der Frauen festgestellt. Ein signifikanter Zusammenhang war nicht ersichtlich (Exakter Test nach Fisher, $p>0,05$).

Condylome wurden bei gesamt 80,6% der Patientinnen (n=162) diagnostiziert, 19,4% (n=39) der Frauen wiesen keine Feigwarzen auf. Vergleicht man die Daten in den drei Zeitspannen, so zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Fälle ($p<0,001$) von 55,2% zu 76,1% und weiter auf 90,5% (siehe Abb. 8).

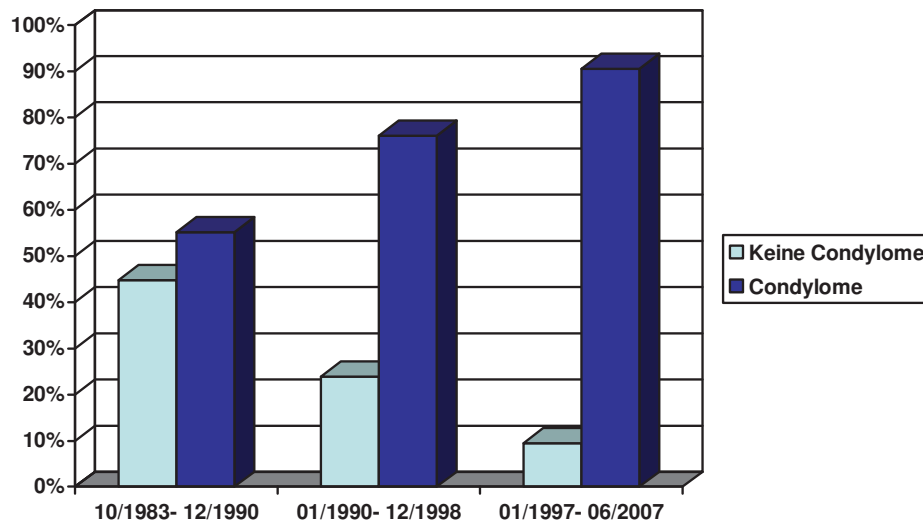


Abb. 8: Entwicklung von Condylomen im Beobachtungszeitraum.

Bei 91,6% (n=337) der Patientinnen konnte keine Hauterkrankung festgestellt werden. Bei 5,7% (n=21) der Frauen wurde ein Lichen simplex atrophicus diagnostiziert und weitere 0,8% (n=3) der Patientinnen waren an einem Lichen

ruber erkrankt. Es ließ sich kein Zusammenhang nachweisen (Exakter Test nach Fisher, $p=0,838$).

Die Anamnese zu sexuell übertragbaren Erkrankungen ergab, dass 0,6% ($n=2$) der Patientinnen Chlamydien, 1,7% ($n=6$) Herpes genitalis und 0,3% ($n=1$) sonstige STD (sexually transmitted disease) aufwiesen.

Bei Erstdiagnose zeigten 11,5% ($n=37$) der Patientinnen VIN I, 15,5% ($n=50$) der Frauen VIN II und 68,4% ($n=221$) VIN III. 4,6% ($n=15$) der Patientinnen wurden erstmals negativ getestet oder es war aus der Akte nicht ersichtlich welcher VIN-Grad bei Erstdiagnose festgestellt wurde. VIN III wurde in Kohorte 1 von 10/1983 bis 12/1990 in 71,9% ($n=23$) der Fälle beobachtet. Gruppe 2 von 01/1991 bis 12/1998 beinhaltete 69,4% ($n=77$) der Patientinnen mit VIN III und von 01/1999 bis 06/2007 waren es 67,2% ($n=121$) der Frauen (siehe Abb. 9). Die relative Häufigkeit der verschiedenen VIN-Grade bei Erstdiagnose hat sich im Beobachtungszeitraum nicht signifikant verändert (Exakter Test nach Fisher, $p=0,524$).

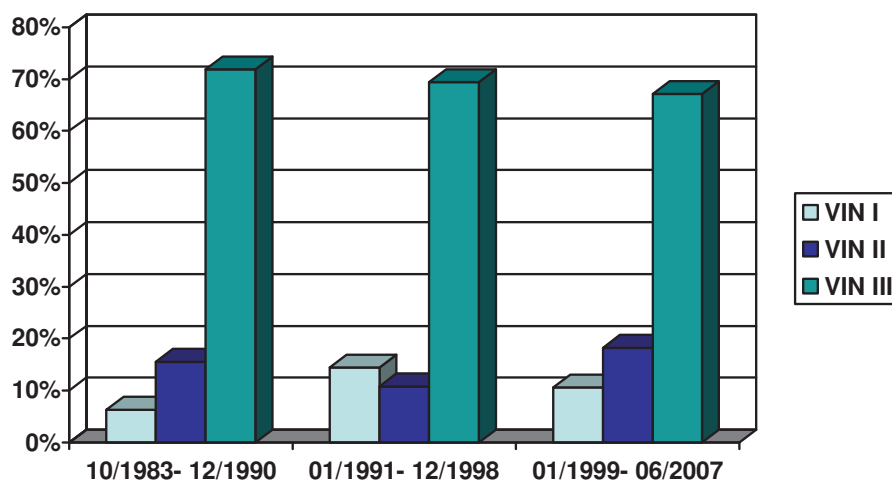


Abb. 9: VIN-Grad bei Erstdiagnose.

Hinsichtlich der Behandlungsanzahl zeigen die Daten, dass 39,2% ($n=143$) der Frauen insgesamt nur einmal behandelt wurden, 26,6% ($n=97$) der Patientinnen zweimal, 14,2% ($n=52$) dreimal, 7,9% ($n=29$) der Patientinnen viermal, 4,7% ($n=17$) der Fälle fünfmal, 2,5% ($n=9$) sechsmal, 0,8% ($n=3$) siebenmal, 0,5%

(n=2) achtmal, 0,3% (n=1) neunmal, 3% (n=11) der Frauen zehnmal und 0,3% (n=1) der Patientinnen wies eine Gesamtbehandlungsanzahl von über zehnmal auf.

Histologische Befunde waren bei 196 von insgesamt 368 Fällen vorhanden und wurden in drei Gruppen unterteilt: nicht HPV-assoziiert (entdifferenziert/simplex), HPV-assoziiert (warty/basaloid) und andere. Nicht HPV-assoziiert waren 10,2% (n=20). Im überwiegenden Teil der histologischen Befunde (86,2%, n=169) ließ sich eine HPV-Assoziation nachweisen (Exakter Test nach Fisher, $p=0,029$). Nur 3,6% (n=7) wiesen andere Krankheitsbilder wie z.B. ein Melanom oder einen Morbus Paget auf (siehe Abb. 10).

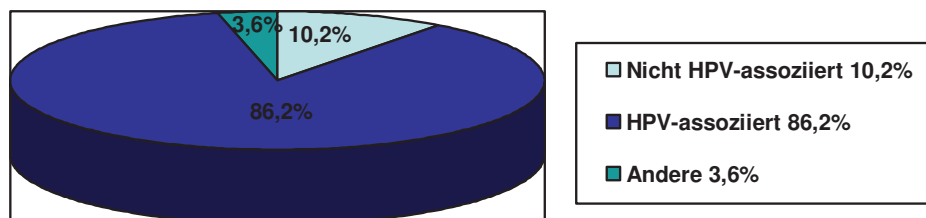


Abb. 10: Histologie.

Bei der Auswertung der Lokalisation der VIN wurden fünf Untergruppen gebildet. Vordere Kommissur, Klitoris und Urethra wurden zusammengefasst, ebenso hintere Kommissur, Damm und perianal. Eine weitere Unterteilung umfassten große und kleine Labie und wurden unter dem Begriff „lateral“ subsummiert. Der Introitus stellte die vierte Subkategorie dar und schließlich wurden multifokale Tumore zu einer eigenen Gruppe zusammengefasst. Insgesamt konnte die Lokalisation der Läsion oder Läsionen bei 355 Patientinnen ermittelt werden. Insgesamt 6,2% (n=22) der Frauen präsentierten eine VIN im Bereich vordere Kommissur/Klitoris/Urethra. Von 10/1983 bis 12/1990 wurde in 7,1% (n=3) der Frauen eine VIN in diesem Bereich diagnostiziert, in Gruppe zwei von 01/1991 bis 12/1998 waren es 4,2% (n=5). Ein Anstieg ist wiederum in der dritten Kohorte zu verzeichnen, in der 7,2% (n=14) der Fälle eine VIN im Bereich vordere Kommissur/Klitoris/Urethra diagnostiziert wurde. Mit einer Gesamthäufigkeit von

15,5% (n=55) traten Neoplasien im Bereich hintere Kommissur/Damm/perianal auf. Im Verlauf der drei Zeitspannen von 10/1983 bis 06/2007 zeigten sich Prozentzahlen von 11,9% (n=5), 18,5% (n=22) und 14,4% (n=28). Die Lokalisation große/kleine Labie trat bei unseren Patientinnen in insgesamt 16,3% (n=58) der Fälle auf. Auffällig steigend über die Jahrzehnte war die Lokalisation „Introitus“. Während von 10/1983 bis 12/1990 nur 2,4% (n=1) der VIN in diesem Areal diagnostiziert wurden, stiegen die Prozentzahlen in der zweiten Kohorte leicht auf 3,4% (n=4) und in der dritten Gruppe von 01/1999 bis 06/2007 noch stärker auf 12,4% (n=24). Am häufigsten präsentierten sich jedoch multifokale Tumore. Diese wurden in 53,8% (n=191) der Patientinnen identifiziert. Die relative Häufigkeit über die drei Beobachtungszeiträume betrug 59,5%, 50,4% und 54,6%.

Bei insgesamt 74,8% (228 Patientinnen) lag eine Multifokalität der Läsionen vor, bei 25,2% (n=77) der Frauen war die Läsion unifokal. Von 10/1983 bis 12/1990 (n=28) zeigte sich Multifokalität bei 82,4% der Patientinnen, 01/1991 bis 12/1998 (n=76) waren es 74,5% und in der dritten Gruppe von 01/1999 bis 06/2007 (n=124) 73,4%. Es ließ sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang herstellen (Chi-Quadrat-Test, $p=0,545$).

In unserer Studie konnten in insgesamt 36,1% der Fälle Rezidive nachgewiesen werden. In dem Beobachtungszeitraum von 10/1983 bis 12/1990 rezidierten 58,7% (n=27), von 01/1991 bis 12/1998 39,2% (n=49) und in der dritten Zeitspanne von 01/1999 bis 06/2007 waren es 28,6% (n=55). Der Rückgang der Rezidivhäufigkeit war dabei statistisch hochsignifikant (Chi-Quadrat-Test, $p<0,001$).

18,7% (n=68) der Frauen wurden in unserer Analyse nur mit Laser operiert. 4,1% (n=15) der Patientinnen erhielten eine Exzision. 0,3% (n=1) der Patientinnen wurde mit Immunmodulans therapiert und weitere 2,5% (n=9) unterzogen sich einer (oberflächlichen) Vulvektomie. Die Kombination aus PE (Probeentnahme) und Laser, wurde in insgesamt 65,3% (n=237) der Fälle angewendet. 0,6% (n=2) der Frauen wurden mit Laser und Immunmodulans therapiert, 1,1% (n=4) mit Laser und (oberflächlicher) Vulvektomie. Die Kombination aus Exzision und Vulvektomie wurde in 0,3% (n=1) durchgeführt. Insgesamt 6,9% (n=25) der Patientinnen (multifokale Fälle) erhielten sogar eine dreifache Therapie, wovon 0,8% (n=3) der Frauen mit Laser, Exzision und Immunmodulans und 6,1% (n=22) der Frauen mit Laser,

Exzision und Vulvektomie behandelt wurden. In Kohorte 1 von 10/1983 bis 12/1990 wurden 11,4% (n=5) der Frauen per Exzision behandelt. In beiden folgenden Beobachtungszeiträumen beliefen sich die Zahlen auf 3,2% (n=4) und 3,1% (n=6). Die Behandlung mit Laser und Exzision zeigte steigende Zahlen von 47,7% (n=21) auf 58,7% (n=74) in Zeitspanne eins und zwei. Zwischen 01/1999 und 06/2007 konnte ein erneuter Anstieg auf 73,6% (n=142) verzeichnet werden.

Ebenfalls statistisch ausgewertet wurden weitere intraepitheliale Neoplasien oder Karzinome, die zusätzlich zur VIN diagnostiziert wurden (sogenannte Koinzidenzen). 11,7% (n=43) der Frauen hatten zusätzlich ein Vulvakarzinom. Bei 13,6% (n=50) wurde eine CIN (cervikale intraepitheliale Neoplasie) festgestellt und bei 1,9% (n=7) der Patientinnen ein Zervixkarzinom. Eine VAIN (vaginale intraepitheliale Neoplasie) kam in 1,6% (n=6) der Fälle vor. Bei 0,3% (n=1) wurde ein Vaginalkarzinom diagnostiziert. 6,8% (n=25) der Frauen aus unseren drei Kohorten litten zusätzlich unter einer PAIN (perianale intraepitheliale Neoplasie), 0,3% (n=1) hatten ein Perianalkarzinom. Insgesamt 1,4% (n=59) der Patientinnen wiesen ein Vulvakarzinom und gleichzeitig eine CIN zur VIN auf. 0,5% (n=2) litten zusätzlich unter der Kombination Vulva- und Zervixkarzinom. Bei 0,5% (n=2) der Frauen kam es neben der VIN zum Vulvakarzinom und einer VAIN. Eine Frau (0,3%) hatte ein Vulva- und ein Vaginalkarzinom. Bei 0,5% (n=2) der Patientinnen wurden zur VIN zusätzlich ein Vulvakarzinom und eine PAIN diagnostiziert. 1,6% (n=6) der Frauen zeigten die Kombination CIN und VAIN und wiederum 3,8% (n=14) der Patientinnen CIN und PAIN. Drei Patientinnen (0,8%) wurden wegen eines Zervixkarzinoms und einer PAIN behandelt, eine Frau (0,3%) wegen VAIN und Vaginalkarzinom. Die zusätzliche Kombination aus VAIN und PAIN zur VIN zeigte sich insgesamt in 0,8% (n=3) unter allen Frauen. Eine Patientin (0,3%) erkrankte neben VIN an PAIN und einem Perianalkarzinom. Bei 1,9% (n=7) der Frauen wurden sogar drei weitere Diagnosen neben VIN gestellt. Davon hatten 0,8% (n=3) der Patientinnen die Kombination aus Vulvakarzinom, CIN und PAIN. Drei weitere Patientinnen (0,8%) wiesen zusätzlich eine CIN, eine VAIN und eine PAIN neben der Diagnose VIN auf. CIN, VAIN und Perianalkarzinom waren die zusätzlichen Diagnosen bei einer Patientin (0,3%). Zwei Frauen (0,6%) litten sogar an vier weiteren Koinzidenzen: Eine (0,3%) an CIN, Zervixkarzinom, VAIN und PAIN und die andere an CIN, VAIN,

Vaginalkarzinom und PAIN. Insgesamt 186 Patientinnen blieben von weiteren Neoplasien neben der Diagnose VIN verschont.

Ebenfalls ersichtlich wurde eine Abnahme der Vulvakarzinomhäufigkeit. Von 10/1983 bis 12/1990 wurde in 17,4% (n=8) der Fälle ein Vulvakarzinom neben einer VIN-Diagnose festgestellt. Die Zahl sank in der zweiten Gruppe von 01/1991 bis 12/1998 von 13,5% (n=17) auf weitere 9,2% (n=18) in der letzten Kohorte 01/1999 bis 06/2007.

Ebenso offenkundig aus unserer Auswertung war ein häufigeres Vorkommen von CIN im zeitlichen Verlauf. Zwischen 10/1983 und 12/1990 waren es 6,5% (n=3), in der Zeitspanne von 01/1991 bis 12/1998 stieg die Zahl auf 11,9% (n=15). Auf 16,3% (n=32) belief sich der Prozentsatz zwischen 01/1999 bis 06/2007. PAIN als Koinzidenz zur VIN stieg ebenfalls im Verlauf. Vergleicht man die Daten der ersten Kohorte mit denen der zweiten so stieg der Prozentsatz von 2,2% (n=1) auf 4% (n=5) und weiter auf 9,7% (n=19) in der dritten Gruppe. Ein Fall eines Perianalkarzinoms präsentierte sich in der dritten Kohorte von 01/1999 bis 06/2007.

Über die Hälfte aller Patientinnen (53,5%) in allen drei Kohorten wiesen keine Voroperationen auf. Am häufigsten wurden Voroperationen an der Portio durchgeführt. Die Daten zeigen einen deutlichen Anstieg von der ersten Kohorte 10/1983 bis 12/1990 mit 8,7% (n=4) zu 19% (n=24) Operationen an der Portio in den 90er Jahren. In Gruppe drei von 01/1999 bis 06/2007 waren es 17,9% (n=35). Kohorte eins zeigte 15,2% (n=7), Kohorte zwei 17,5% (n=22) und Gruppe drei präsentierte in 14,8% (n=29) der Fälle Frauen, die bereits am Uterus operiert worden waren. Voroperationen an der Vulva waren in diesem Fall Operationen jeglicher Art im Vulvabereich, die in auswärtigen Häusern oder Eingriffe, die nicht aufgrund einer vulvären intraepithelialen Neoplasie am UKD durchgeführt wurden. Die Daten zeigten in Kohorte eins von 10/1983 bis 12/1990 4,3% (n=2), 5,6% (n=7) in Gruppe zwei von 01/1991 bis 12/1998 und 4,1% (n=8) in Kohorte drei von 01/1999 bis 06/2007. Insgesamt fünf Patientinnen mussten sich über den Beobachtungszeitraum einer Wertheim-Meigs Operation unterziehen. An Vagina und Portio wurden 1,1% operiert, der Prozentsatz bei Eingriffen an Vagina und Uterus belief sich auf 0,3%, bei Portio und Uterus auf 3% und die Kombination Portio und Vulva Voroperationen präsentierten gesamt 1,4% der Frauen. Bei einer Frau (0,3%)

wurde an Voroperationen ein Eingriff an der Portio und eine Wertheim-Meigs Operation durchgeführt und sechs weitere (1,6%) mussten sich Operationen an Uterus und Vulva unterziehen.

Geprüft wurde außerdem ob ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Grad der VIN bei Erstdiagnose besteht. 65,9% (n=145) mit VIN 3 und 63,3% (n=31) mit der Erstdiagnose VIN 2 waren Raucherinnen. Bei der Diagnose VIN 1 erwiesen sich 40,5% der Frauen als nikotinabhängig. Es war keine Abhängigkeit nachweisbar (Chi-Quadrat-Test au linearen Trend, $p=0,221$).

Des Weiteren wurde ausgewertet, ob Kondylome gehäuft bei einem gewissen Grad der VIN auftraten. Die Ergebnisse zeigten, dass Kondylome am häufigsten bei VIN 1 auftraten und zwar in 88,9% (n=16). Bei VIN 2 wurden in 82,4% (n=28) der Fälle Feigwarzen diagnostiziert. Bei den Frauen mit der Diagnose VIN 3 traten Kondylome in 81,6% auf. Eine Abhängigkeit konnte nicht erwiesen werden (Chi-Quadrat-Test au linearem Trend, $p=0,552$).

Tabelle 4: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse; p = signifikant wenn $<0,05$;
^a Chi-Quadrat-Test, ^b Exakter Test nach Fisher.

Beobachtungszeitraum	10/1983-12/1990	01/1991-12/1998	01/1999-06/2007	<i>P</i>
Anzahl der Patientinnen (n)	46	126	196	
Mittleres Erkrankungsalter	46,16 (n=46)	43,97 (n=126)	44,35 (n=196)	
<u>Anamnese:</u>				
Nikotinkonsum				$p=0,806^a$
Nein	30,4% (n=14)	33,6% (n=42)	35,4% (n=69)	
Ja	69,6% (n=32)	66,4% (n=83)	64,6% (n=126)	
Alkoholkonsum				$p>0,05^a$
Nein	48,9% (n= 22)	37,1% (n=46)	34,9% (n=67)	
Gelegentlich	37,8% (n= 17)	50% (n=62)	57,3% (n=110)	
>1 Wein/Bier pro Tag	13,3% (n=6)	12,9% (n=16)	7,8% (n=15)	
Condylome				$p<0,001^a$
Nein	44,8% (n=13)	23,9% (n=16)	9,5% (n=10)	
Ja	55,2% (n=16)	76,1% (n=51)	90,5% (n=95)	
Hauterkrankungen				$p=0,838^b$
Keine	91,3% (n=42)	93,7% (n=118)	90,3% (n=177)	
Lichen simplex atrophicans	8,7% (n=4)	4% (n=5)	6,1% (n=12)	
Lichen ruber	0%	0,8% (n=1)	1% (n=2)	
Andere	0%	1,6% (n=2)	2,6% (n=5)	

<u>Histologie:</u>				
VIN-grad bei Erstdiagnose				$p=0,524^b$
Negativ	6,3% (n=2)	5,4% (n=6)	3,9% (n=7)	
VIN I	6,3% (n=2)	14,4% (n=16)	10,6% (n=19)	
VIN II	15,6% (n=5)	10,8% (n=12)	18,3% (n=33)	
VIN III	71,9% (n=23)	69,4% (n=77)	67,2% (n=121)	
Histologische Subtypisierung				$p=0,029^b$
Nicht HPV-assoziiert (entdifferenziert/simplex)	6,7% (n=1)	1,6% (n=1)	15,3% (n=18)	
HPV-assoziiert (warty/basaloid)	93,3% (n=14)	93,7% (n=59)	81,4% (n=96)	
Andere (Melanom, M. Paget)	0%	4,8% (n=3)	3,4% (n=4)	
Lokalisation				
Vordere Kommissur/ Klitoris/Urethra	7,1% (n=3)	4,2% (n=5)	7,2% (n=14)	
Hintere Kommissur/ Damm/perianal	11,9% (n=5)	18,5% (n=22)	14,4% (n=28)	
Lateral (große/kleine Labie)	19% (n=8)	23,5% (n=28)	11,3% (n=22)	
Introitus extra	2,4% (n=1)	3,4% (n=4)	12,4% (n=24)	
Multifokale Tumore	59,5% (n=25)	50,4% (n=60)	54,6% (n=106)	
Multifokalität				$p=0,545^a$
Nein	17,6% (n=6)	25,5% (n=26)	26,6% (n=45)	
Ja	82,4% (n=28)	74,5% (n=76)	73,4% (n=124)	
Rezidiv				$p<0,001^a$
Nein	41,3% (n=19)	60,8% (n=76)	71,4% (n=137)	
Ja	58,7% (n=27)	39,2% (n=49)	28,6% (n=55)	
<u>OP:</u>				
OP-Vorgehen				
Exzision	11,4% (n=5)	3,2% (n=4)	3,1% (n=6)	
Laser + Exzision	47,7% (n=21)	58,7% (n=74)	73,6% (n=142)	
<u>Zusatzfaktoren:</u>				
Koinzidenzen				
Vulvakarzinom	17,4% (n=8)	13,5% (n=17)	9,2% (n=18)	
CIN	6,5% (n=3)	11,9% (n=15)	16,3% (n=32)	
Cervixkarzinom	0%	3,2% (n=4)	1,5% (n=3)	
VAIN	2,2% (n=1)	1,6% (n=2)	1,5% (n=3)	
Vaginalkarzinom	0%	0%	0,5% (n=1)	
PAiN	2,2% (n=1)	4% (n=5)	9,7% (n=19)	
Perianalkanarzinom	0%	0%	0,5% (n=1)	
CIN + PAiN	2,2% (n=1)	5,6% (n=7)	3,1% (n=6)	
Voroperationen				
Keine	67,4% (n=31)	47,6% (n=60)	54,1% (n=106)	
Portio	8,7% (n=4)	19% (n=24)	17,9% (n=35)	
Uterus	15,2% (n=7)	17,5% (n=22)	14,8% (n=29)	
Vulva	4,3% (n=2)	5,6% (n=7)	4,1% (n=8)	

4 Diskussion

Seit Jahrzehnten werden Frauen mit vulvären intraepithelialen Neoplasien an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf behandelt und in der Dysplasiesprechstunde betreut. Dabei konnte ein deutlicher Anstieg der Behandlungszahlen in den letzten drei Dekaden verzeichnet werden. Aus epidemiologischer Sicht lassen sich zwar ob der Unkenntnis der Gesamtpopulation keine sicheren Rückschlüsse auf die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung ziehen, jedoch wird in der Literatur ein massiver Anstieg der Inzidenz des Carcinoma in situ der Vulva in der Zeit von 1973 bis 2000 mit 411% für die USA angegeben (Judson et al. 2006).

Aufgrund der daraus ersichtlichen zunehmenden Bedeutung dieses Krankheitsbildes entschlossen wir uns, das Patientengut unserer Klinik retrospektiv von 1983 bis 2007 einer genaueren Analyse zu unterziehen. Hierbei ging es insbesondere darum, ob sich zwischen gewissen Merkmalsverteilungen und dem Vorhandensein der VIN über den Beobachtungszeitraum relevante Zusammenhänge ableiten lassen.

Pro Jahr Beobachtungszeit sank das Alter der Patientinnen um knapp 1 Jahr (0,96 Jahre). Hier wurde das Alter bei Aufnahme im UKD betrachtet, nicht aber das Alter bei Erstdiagnose, so dass lediglich geschlossen werden kann, dass die Patientinnen, die zur Behandlung kommen, jünger werden, nicht aber das Erkrankungsalter sinkt. Das mittlere Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose VIN betrug in der Kohorte von 10/1983 bis 12/1990 (n= 46) 46,16 Jahre, in der zweiten Gruppe von 01/1991 bis 12/1998 (n= 126) 43,97 Jahre und von 01/1999 bis 06/2007 (n= 196) 44,35 Jahre. Es zeigt sich, dass die Patientinnen, die im UKD mit VIN diagnostiziert wurden gleich bleibend jung sind. Das mittlere Erkrankungsalter ist vergleichbar mit anderen Studien (zum Beispiel Küppers et al. 1997), wobei Schnürch ein Alter < 40 Jahren bei Erstdiagnose angibt (Schnürch 2008).

Die Angaben zu Alkoholkonsum sollten kritisch betrachtet werden, da sich erfahrungsgemäß viele Patientinnen in ihrer Privatsphäre verletzt fühlen und daher eher nicht wahrheitsgemäß oder gar keine Auskunft geben.

Da Rauchen laut mehrerer Studien (Wilkinson 1988; Hording et al. 1993; Kaufman 1995; Küppers et al. 1997; Madeleine et al. 1997; Anders 2001; Jones et al. 2005)

einen starken Risikofaktor für die Entstehung von präinvasiven und invasiven Neoplasien der Vulva darstellt, und bereits von den 80er Jahren an ein hoher Nikotinkonsum mit VIN in Verbindung gebracht werden kann, erhoben wir bei den Patientinnen ebenfalls einen Raucherstatus. Insgesamt 65,8%, also fast zwei Drittel der Patientinnen unserer Analyse waren Raucherinnen. Dies entspricht in etwa auch den Ergebnissen anderer Studiengruppen (Küppers et al. 1997; Jones et al. 2005). Dieser Anteil blieb im Beobachtungszeitraum stabil. Es konnte somit kein signifikante Änderung des Rauchverhaltens in den Jahren von 1983 bis 2007 verzeichnet werden.

Eine Limitation der Arbeit bestand eindeutig in mangelnder Dokumentation von PAP-Abstrichen. Nur bei 101 Patientinnen war das Ergebnis eines PAP-Abstriches der Akte zu entnehmen. Somit war es unmöglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen VIN und PAP-Abstrichen ersichtlich zu machen.

Zwischen Condylomen und VIN konnte hingegen ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) festgestellt werden. Bei 55,2% der ersten Gruppe von 10/1983 bis 12/1990 ($n = 29$) wurden Condylome diagnostiziert. Die Zahl stieg in der zweiten Kohorte weiter auf 76,1% ($n = 67$) und von 01/1999 bis 06/2007 noch weiter auf 90,5% ($n = 105$) (siehe Abb. 8).

Sexuell übertragbare Erkrankungen waren in seltenen Fällen aus der Akte ersichtlich. Wenn wir eine derartige Diagnose in der Akte der Patientin nicht finden konnten, gingen wir davon aus, dass diese Patientinnen nie an einer solch übertragbaren Krankheit gelitten hatten.

Am häufigsten wurde bei Erstdiagnose mit 68,4% über den Beobachtungszeitraum eine VIN 3 diagnostiziert. Die Anzahl hat sich über die Jahre kaum geändert und ist gleich bleibend hoch. Da die VIN eine Präkanzerose des Vulvakarzinoms darstellt, sieht man, dass in Zukunft der frühzeitigen Diagnose durch Vorsorgeuntersuchungen (Sekundärprävention) große Bedeutung beigemessen werden muss. Laut Hampl et al. liegt die derzeitige Teilnahmerate an jährlichen, gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen unter 50% (Hampl et al. 2006). Des Weiteren sollte vermehrt Aufklärung über die Erkrankung und deren Folgen, sowie Impfkampagnen im Sinne der Primärprävention betrieben werden.

Die VIN-Erstdiagnosen, die wir mit „negativ“ bezeichneten waren zum einen nicht aus der Akte ersichtlich, oder zum anderen wurden die Patientinnen zuvor an anderen Kliniken behandelt. Häufig gelang es nicht, den Grad der Erstdiagnose, welcher nicht an hiesiger Klinik diagnostiziert wurde, festzustellen.

Das Ergebnis von Hauterkrankungen zeigte, dass der Lichen simplex atrophicus mit 5,7% eine seltene Koinzidenz zur VIN darstellt.

Auffällig war auch das Ergebnis von multifokalen Läsionen. Insgesamt 74,8% (228 Patientinnen) zeigten eine Multifokalität der Läsionen, was verglichen mit anderen Studien ein hoher Wert ist. In der Studie von Jones et al. zeigten 44% der Patientinnen mit VIN eine Multifokalität, bei van Seters et al. waren es 49% (Jones et al. 2005; van Seters et al. 2005).

Signifikant war ebenso der Zusammenhang (exakter Test nach Fisher, $p=0,029$) zwischen HPV-assoziierten Läsionen und vulvären intraepithelialen Neoplasien. In allen drei Zeitspannen wurden insgesamt 86,2% der Patientinnen HPV-positiv getestet. Dieser Wert ist vergleichbar mit Ergebnissen aus der Studie von Hampl et al., bei der 86% aller Proben HPV-DNA enthielten (Hampl et al. 2006). Da in einigen Akten kein eindeutiger HPV-Nachweis zu entnehmen war, deuteten wir den Fund von Koilozyten in der Histologie ebenfalls als HPV-Beweis. Limitierend war der Aspekt, dass früher keine HPV-Abstriche durchgeführt wurden. Außerdem waren die HPV-Typen aus der Akte nicht ersichtlich. Somit konnten wir in unserer Analyse keinen Zusammenhang zwischen low-risk- und high-risk-HPV-Subtyp und der VIN herstellen.

In unserer Studie konnten in insgesamt 36,1% der Fälle Rezidive nachgewiesen werden. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Studien von Jones et al. und Schnürch et al., bei denen es in ca. 30% der Fälle zu Rezidiven kam (Jones et al. 2005; Schnürch 2008). In dem Beobachtungszeitraum von 10/1983 bis 12/1990 rezidierten 58,7% ($n=27$), von 01/1991 bis 12/1998 sank der Prozentsatz auf 39,2% ($n=49$) und in der dritten Zeitspanne von 01/1999 bis 06/2007 waren es nur noch 28,6% ($n=55$). Die Rezidivrate sank somit im vorgegebenen Beobachtungszeitraum, was wahrscheinlich auf das geänderte operative Vorgehen zurückzuführen ist. Früher war die Exzision Mittel der Wahl. In Kohorte 1 von

10/1983 bis 12/1990 wurden noch 11,4% (n=5) der Frauen auf diese Weise behandelt. In beiden folgenden 7-Jahres Gruppen beliefen sich die Zahlen auf nur noch 3,2% (n=4) in Gruppe 2 und 3,1% (n=6) in der dritten Kohorte. Die Laservaporisation hat sich in der Behandlung der vulvären intraepithelialen Neoplasie als Standardverfahren durchgesetzt. Diese Therapiemaßnahme wird als effektiv beschrieben und erreicht in den meisten Fällen gute funktionelle und kosmetische Ergebnisse mit minimaler Verletzung des umliegenden Gewebes (Kaufman 1995; Sideri et al. 1999). Dies ist sowohl aus den steigenden Zahlen dieses Operationsverfahrens, als auch aus den sinkenden Rezidivzahlen ersichtlich (siehe Abb. 11).

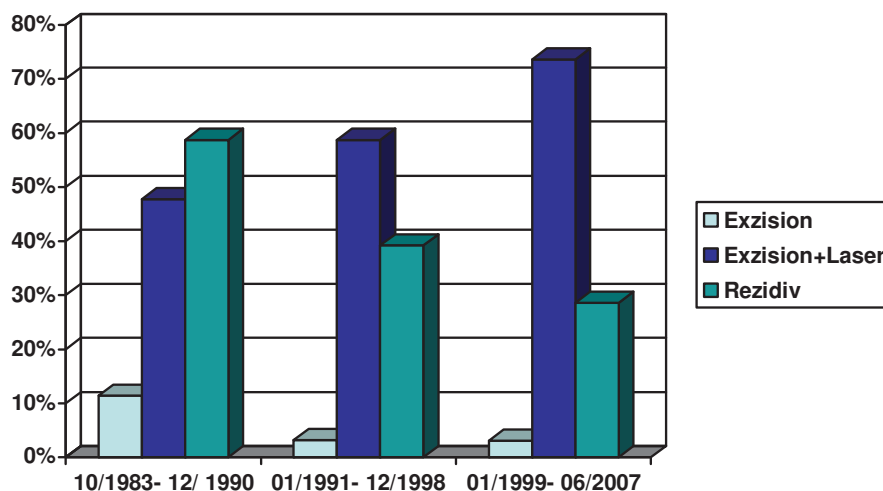


Abb. 11: OP-Verfahren und Rezidivzahl im Zusammenhang dargestellt.

Zwischen 01/1999 und 06/2007 wurden 73,6% (n=142) der Patientinnen mit Laser und PE (Probeexzision) therapiert.

Zusätzliche Neoplasien (Koinzidenzen) zur VIN- Diagnose wurden ebenfalls ausgewertet. 43 Frauen hatten zusätzlich ein Vulvakarzinom. Dies entspricht insgesamt 11,7%. Offenkundig aus unserer Auswertung wurde ein deutlicher Abfall der Vulvakarzinomhäufigkeit. Die Zahl veränderte sich im Beobachtungszeitraum von 17,4% zu 13,5% in der zweiten 7-Jahres- Kohorte bis zu einer weiteren Abnahme auf 9,2% von 01/1999 bis 06/2007. Grund hierfür scheinen die besseren diagnostischen Möglichkeiten heutzutage zu sein, somit werden Vulvakarzinome und

deren Vorstufen früher erkannt und können somit auch frühzeitiger behandelt werden. Dennoch muss man eine weitere Limitation der Arbeit beachten. In einigen retrospektiven Studien, so zum Beispiel von Zaki et al., mit Nachuntersuchungen von bereits beurteilten histologischen Präparaten und klinischen Untersuchungsbefunden konnte gezeigt werden, dass bei einem diagnostizierten Vulvakarzinom die Randbereiche und die darin enthaltenen Nebenerkrankungen (VIN, Lichen sclerosus usw.) kaum oder nur unzureichend mitdiagnostiziert wurden (Zaki et al. 1996). Da alle Vulvakarzinome, bei denen keine Nebenerkrankungen, wie in unserem Interesse die VIN, mitdiagnostiziert und somit nicht in die Studie eingeschlossen wurden, kann man davon ausgehen, dass die Zahlen an Vulvakarzinomen mit zusätzlicher VIN-Diagnose höher sein müssten. Im Gegensatz zu den Vulvakarzinomen schien die Zahl der Koinzidenz CIN über die Jahre zu steigen. Die Prozentsätze stiegen im Beobachtungszeitraum von 6,5% (n=3) über 11,9% (n=15) auf 16,3% (n=32) im Zeitraum 01/1999 bis 06/2007. Auffällig war auch der deutliche Anstieg von PAIN-Fällen über die Jahre. Vergleicht man die Daten der ersten Kohorte mit denen der zweiten so stieg der Prozentsatz von 2,2% (n=1) auf 4% (n=5). Ein weiterer Anstieg auf 9,7% (n=19) konnte in der dritten Gruppe verzeichnet werden. Auch der eine Fall eines Perianalkarzinoms in der dritten Kohorte von 01/1999 bis 06/2007 signalisiert den Anstieg von Koinzidenzen in der perianalen Region. Eine häufige Kombination von Neoplasien zusätzlich zur VIN schien CIN + PAIN mit gesamt 14 Fällen zu sein.

Des Weiteren überprüften wir ob die Patientinnen Voroperationen aufwiesen. Wir fanden heraus, dass die Frauen am häufigsten Voroperationen im Bereich der Portio aufwiesen. Die Daten zeigen einen deutlichen Anstieg von 8,7% (n=4) 10/1983 bis 12/1990 zu 19% (n=24) Voroperationen an der Portio in der zweiten 7-Jahres Kohorte. Gruppe drei zeigte 17,9% (n=35) von 01/1999 bis 06/2007 auf und blieb somit stabil hoch.

In der Studie von Hampl et al. aus dem Jahr 2008 wurden Vulvakarzinome unter anderem auf ihre Lokalisationshäufigkeit geprüft. Das Ergebnis zeigte einen eindeutigen Anstieg im Verlauf der letzten Dekaden im Bereich der Klitoris/Urethra (Hampl et al. 2008). In Bezug auf die VIN ließ sich in unserer Analyse keine Zunahme der Lokalisation vordere Kommissur/Klitoris/Urethra nachweisen. 6,2%

(n=22) der Frauen präsentierten sich im Verlauf mit einer VIN im Bereich vordere Kommissur/Klitoris/Urethra. Im ersten Beobachtungszeitraum von 10/1983 bis 12/1990 hatten 7,1% (n=3) der Frauen eine VIN in diesem Bereich, 4,2% (n=5) waren es in der zweiten Kohorte. Ein erneuter Anstieg von VIN im Bereich vordere Kommissur/Klitoris/Urethra konnte in der dritten Kohorte mit 7,2% (n=14) der Fälle verzeichnet werden. Diese Ergebnisse lassen zur Diskussion offen, ob sich die Vulvakarzinome der vorderen Kommissur nicht doch gehäuft de novo bilden und sich nicht aus einer vulvären intraepithelialen Neoplasie entwickeln. Diese Tumorentität wird derzeit in einer Multicenter-Studie molekularbiologisch untersucht und auf HPV-DNA getestet. Neoplasien im Bereich hintere Kommissur/Damm/perianal traten mit einer Gesamthäufigkeit von 15,5% (n=55) auf. Im Verlauf der drei 7-Jahres-Zeitspannen zeigten sich Prozentzahlen von 11,9% (n=5), 18,5% (n=22) und 14,4% (n=28). Die Lokalisation große/kleine Labie war in unserer Analyse die häufigste Lokalisation für VIN, vergleichbar mit Anders et al. und McNally et al. (McNally et al. 2002; Anders 2006). In insgesamt 16,3% (n=58) der Fälle wurde dort bei unseren Patientinnen eine vulväre intraepitheliale Neoplasie diagnostiziert. Auffällig steigend über die Jahrzehnte war die Lokalisation „Introitus“. Die relative Häufigkeit stieg von nur 2,4% (n=1) auf 3,4% (n=4) in der zweiten Kohorte und machte dann von 01/1999 bis 06/2007 einen noch stärkeren Sprung auf 12,4% (n=24). Am häufigsten präsentierten sich jedoch multifokale Tumore bei 53,8% (n=191) der Patientinnen.

Ob ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Grad der VIN bei Erstdiagnose besteht, wurde auch geprüft. 65,9% (n=145) der Patientinnen mit VIN 3, 63,3% (n=31) mit der Erstdiagnose VIN 2 und 40,5% der Patientinnen mit VIN 1 waren Raucherinnen. Zwar lag der Anteil der Raucherinnen mit VIN 1 mit 40,5% etwas niedriger als bei Patientinnen mit VIN 2 (63,3%) oder VIN 3 (65,9%), jedoch konnte statistisch kein signifikanter Zusammenhang erstellt werden.

Ob Kondylome gehäuft bei einem gewissen Grad der VIN auftraten, konnte statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass Kondylome am häufigsten bei VIN 1 auftraten (88,9%, n=16). Bei VIN 2 wurden jedoch auch in 82,4% (n=28) der Fälle Feigwarzen diagnostiziert, bei der Diagnose VIN 3 traten Kondylome in 81,6% auf.

5 Zusammenfassung

Die Inzidenzrate der vulvären intraepithelialen Neoplasie hat - durch verändertes Sexualverhalten und somit steigenden HPV-Infektionen des unteren Genitaltraktes - seit den 70er Jahren deutlich zugenommen. Als Hauptrisikofaktoren gelten Rauchen, Promiskuität und die HPV-Infektion des unteren Genitaltrakts. 65,8% der Frauen unserer Analyse waren Raucherinnen, bei 86,2% konnte eine HPV-Infektion festgestellt werden und 80,6% wiesen HPV-induzierte Kondylome auf. Der häufigere VIN-Typ ist der „klassische“, HPV-assoziierte Typ, der vor allem bei jüngeren Frauen vorkommt, wohingegen der differenzierte VIN-Typ eher bei älteren Patientinnen in Verbindung mit Lichen sclerosus atrophicus oder einer Plattenepithelhyperplasie auftritt. Da die Symptome sehr unspezifisch sind und die Hälfte der Frauen keine Symptomatik aufweisen, kommt der frühzeitigen Diagnose und histologischen Abklärung eine besondere Bedeutung zu. Bei 68,4% der Patientinnen zwischen 10/1983 und 06/2007 wurde bei Erstdiagnose bereits eine VIN Grad III diagnostiziert. Dass die VIN häufig multifokal (in unserer Studie in gesamt 74,8% der Fälle) und multizentrisch auftritt (siehe Koinzidenzen, vor allem der Anstieg von CIN im Verlauf) konnte auch ersichtlich werden. Der Abfall der Vulvakarzinomhäufigkeit kann zum einen durch die frühere Diagnosestellung und Behandlung erklärt werden, zum anderen kann dieser Trend durch fehlerhafte Dokumentation der Randbezirke von Vulvakarzinomen dazu geführt haben, dass viele Vulvakarzinome aus unserer Studie ausgeschlossen wurden, bei welchen im Randbereich die Diagnose einer VIN nicht gestellt wurde. Therapeutisch hat sich heutzutage die Lasertherapie (mit Probeexzision) durchgesetzt, was in unserer Studie auch ersichtlich wurde. Aufgrund der häufigeren Anwendung dieses Operationsverfahrens konnte gezeigt werden, dass die Rezidivzahlen sinken. Zur Primärprävention spielt die Impfung gegen das HP-Virus eine große Rolle. Somit soll die Infektion mit HPV und damit die Entwicklung eines Großteils der VIN verhindert werden. Es muss aber auch weiterhin daran gearbeitet werden, dass die Frauen zur jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung kommen, um dieses Krankheitsbild rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

6 Danksagung

Herzlichen Dank an

- meine Familie und meine Patentante für die immerwährende Unterstützung.
- meinen unglaublichen Freund Max für das kritische Lesen meiner Arbeit und vor allem die konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Danke für deine Geduld u. die seelische Unterstützung. Du bist mein großer Halt im Leben.
- meine beste Freundin Miriam Glück für das Korrekturlesen und zahlreiche aufbauende Telefonate.
- Frau Prof. Dr. M. Hampl für die Betreuung meiner Dr. Arbeit.
- Frau Dipl. med. U. Schulz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.
- Frau U. Löhrmann (medizinisch technische Assistentin), sowie Michael Budzinski für die Hilfe bei der Suche nach Patientinnenakten.
- meine Freunde für den seelischen Beistand.

7 Literaturverzeichnis

- Anders , R. L., Löning Th. (2001). "Neoplasien und Präneoplasien des unteren Genitaltrakts – Epidemiologie und Histologie." Der Gynäkologe (34 Juli): 590-98.
- Anders , R. L., Löning T (2006). "Neoplasien und Präneoplasien der Vulva und Vagina : Epidemiologie und Histologie. ." Gyn (11): 16-28.
- AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) S2-Leitlinie Vulvakarzinom , A. f. G. O. e. V. i. d. D. K. e. V. D. u. i. d. D. G. (1999). Interdisziplinäre S2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen
- AWMF Leitlinien der deutschen STD-Gesellschaft Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre.
- Bjorge, T., J. Dillner, et al. (1997). "Prospective seroepidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers." Bmj **315**(7109): 646-9.
- Castellsague, X., F. X. Bosch, et al. (2002). "Environmental co-factors in HPV carcinogenesis." Virus Res **89**(2): 191-9.
- Einstein, M. H., M. Baron, et al. (2009). "Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix() and Gardasil((R)) human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years." Hum Vaccin **5**(10): 705-19.
- Engelman, D. E., L. A. Andrade, et al. (2003). "Human papillomavirus infection and p53 protein expression in vulvar intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma." Braz J Med Biol Res **36**(9): 1159-65.
- ESIDOG, E. S. f. I. D. i. O. a. G. (2007). [http://esidog.com/pdf_zip/Empf HPV 2007.pdf](http://esidog.com/pdf_zip/Empf_HPV_2007.pdf). 1-28.
- Fenton, K. A. and C. M. Lowndes (2004). "Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union." Sex Transm Infect **80**(4): 255-63.
- Fox, H. and M. Wells (2003). "Recent advances in the pathology of the vulva." Histopathology **42**(3): 209-16.
- Franco, E. L. (1996). "Epidemiology of anogenital warts and cancer." Obstet Gynecol Clin North Am **23**(3): 597-623.
- Friese K., S. A. (2003). Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg, New York, H. Hof.
- Frisch M., Glimelius B., van den Brule A.J., Wohlfahrt J., Meijer C.J., Walboomers J.M., Goldman S., Svensson C., Adami H.O., Melbye M. (1997). Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 337:1350-1358.
- Garland, S. M. (2002). "Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease." Pathology **34**(3): 213-24.
- Garland, S. M., M. Hernandez-Avila, et al. (2007). "Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases." N Engl J Med **356**(19): 1928-43.

- Garland, S. M., R. P. Insinga, et al. (2009). "Human papillomavirus infections and vulvar disease development." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **18**(6): 1777-84.
- Goffin, F., M. H. Mayrand, et al. (2006). "High-risk human papillomavirus infection of the genital tract of women with a previous history or current high-grade vulvar intraepithelial neoplasia." J Med Virol **78**(6): 814-9.
- Gross (2001). "HPV- Infektionen der Vulva." Der Gynäkologe **Oktober 2001**(34): 883-897.
- Hampl, M., H. Sarajuuri, et al. (2006). "Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer." Obstet Gynecol **108**(6): 1361-8.
- Hampl (2006 a). "Vermeidung und Therapie HPV-assoziiierter Erkrankungen durch Vakzinationsprogramme." Der Gynäkologe(39): 122-33.
- Hampl, M., N. Wentzensen, et al. (2007). "Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile." J Cancer Res Clin Oncol **133**(4): 235-45.
- Hampl (2007 a). "Impfung gegen Zervixkarzinom." Bayerisches Ärzteblatt (5 Mai): 248-52.
- Hampl, M., S. Deckers-Figiel, et al. (2008). "New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset." Gynecol Oncol **109**(3): 340-5.
- Hantschmann (2007). "Maligne Tumoren der Vulva und Vagina." Frauenheilkunde up2date(3): 227-41.
- Harper, D. M., E. L. Franco, et al. (2004). "Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial." Lancet **364**(9447): 1757-65.
- Harper, D. M. (2009). "Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies." Curr Opin Obstet Gynecol **21**(6): 457-64.
- Hengge (2004). "Papillomviruserkrankungen." Der Hautarzt(55): 841-854.
- Hengge, R. (2008). HPV-Infektionen und Hauttumore- Diagnostik und Therapie, R. Hengge.
- Hillemanns, P. and X. Wang (2006). "Integration of HPV-16 and HPV-18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia." Gynecol Oncol **100**(2): 276-82.
- Hording, U., B. Kringsholm, et al. (1993). "Human papillomavirus in vulvar squamous-cell carcinoma and in normal vulvar tissues: a search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis." Int J Cancer **55**(3): 394-6.
- Ikenberg (2001). "HPV und intraepitheliale Neoplasien des unteren Genitales. ." Der Gynäkologe (34 Juli): 599-602.
- Jayne, C. J. and R. H. Kaufman (2002). "Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2/3 with imiquimod." J Reprod Med **47**(5): 395-8.
- Jones, R. W., J. Baranyai, et al. (1997). "Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia." Obstet Gynecol **90**(3): 448-52.
- Jones, R. W. (2001). "Vulval intraepithelial neoplasia: current perspectives." Eur J Gynaecol Oncol **22**(6): 393-402.
- Jones, R. W., D. M. Rowan, et al. (2005). "Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women." Obstet Gynecol **106**(6): 1319-26.

- Joura, E. A., A. Losch, et al. (2000). "Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women." *J Reprod Med* **45**(8): 613-5.
- Joura, E. A., S. K. Kjaer, et al. (2008). "HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine." *Vaccine* **26**(52): 6844-51.
- Judson, P. L., E. B. Habermann, et al. (2006). "Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma." *Obstet Gynecol* **107**(5): 1018-22.
- Kaufman, R. H. (1995). "Intraepithelial neoplasia of the vulva." *Gynecol Oncol* **56**(1): 8-21.
- Koutsky, L. (1997). "Epidemiology of genital human papillomavirus infection." *Am J Med* **102**(5A): 3-8.
- Koutsky, L. A., K. A. Ault, et al. (2002). "A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine." *N Engl J Med* **347**(21): 1645-51.
- Küppers, V., M. Stiller, et al. (1997). "Risk factors for recurrent VIN. Role of multifocality and grade of disease." *J Reprod Med* **42**(3): 140-4.
- Löning, B. H., Dürst M, Friese K, Gissmann L, Harlfinger W, Heininger U, Iftner T, von Knebel Döberitz M, Kreienberg R, Schneider A, Schenck U, Schulze K, Schwarz T, Steiner M, Diedrich K. (2006). "Die HPV-Impfung. Gynäkologische Onkologie und Infektiologie. Primäre Prävention des invasiven Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen." *Frauenarzt*(47): 594-600.
- Madeleine, M. M., J. R. Daling, et al. (1997). "Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer." *J Natl Cancer Inst* **89**(20): 1516-23.
- McNally, O. M., N. J. Mulvany, et al. (2002). "VIN 3: a clinicopathologic review." *Int J Gynecol Cancer* **12**(5): 490-5.
- Naud, P., J. Matos, et al. (2006). "Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **124**(1): 110-8.
- Olsson, S. E., S. K. Kjaer, et al. (2009). "Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection." *Hum Vaccin* **5**(10).
- Paavonen, J., P. Naud, et al. (2009). "Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women." *Lancet* **374**(9686): 301-14.
- Petersen (2003). *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart, Thieme.
- Petry, K. U., H. Kochel, et al. (1996). "Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women." *Gynecol Oncol* **60**(1): 30-4.
- Preti, M., M. Van Seters, et al. (2005). "Squamous vulvar intraepithelial neoplasia." *Clin Obstet Gynecol* **48**(4): 845-61.
- RKI (2009). Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO, Epidemiologisches Bulletin 32.
- RKI (2010). Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/ Stand: Juli 2010.

- Schnürch (2008). "Die sogenannte Vulvadysplasie in der Praxis." Gyn (13): 37-41.
- Schwarz, T. F. (2009). "Clinical update of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 cervical cancer vaccine, cervarix." Adv Ther **26**(11): 983-98.
- Sideri, M., L. Spinaci, et al. (1999). "Evaluation of CO(2) laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia." Gynecol Oncol **75**(2): 277-81.
- Sideri, M., R. W. Jones, et al. (2005). "Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee." J Reprod Med **50**(11): 807-10.
- Sturgeon, S. R., L. A. Brinton, et al. (1992). "In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987)." Am J Obstet Gynecol **166**(5): 1482-5.
- van Beurden, M., F. J. ten Kate, et al. (1995). "Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus." Cancer **75**(12): 2879-84.
- van der Avoort, I. A., H. Shirango, et al. (2006). "Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways." Int J Gynecol Pathol **25**(1): 22-9.
- van Seters, M., M. van Beurden, et al. (2005). "Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients." Gynecol Oncol **97**(2): 645-51.
- van Seters, M., M. van Beurden, et al. (2008). "Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod." N Engl J Med **358**(14): 1465-73.
- Villa, L. L., R. L. Costa, et al. (2005). "Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial." Lancet Oncol **6**(5): 271-8.
- Villa, L. L. (2006). Prophylactic HPV vaccines:reducing the burden of HPV-related diseases. Vaccine 24 Suppl. 1: S.23-28.
- Wheeler, C. M., W. C. Hunt, et al. (2006). "Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer." J Infect Dis **194**(9): 1291-9.
- Wilkinson, C. J., Friedrich EG, Massey JK (1988). "Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Association with Cigarette Smoking." Colposcopy Gynecol Laser Surg(4): 153-9.
- Zaki, I., K. L. Dalziel, et al. (1996). "The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva." Clin Exp Dermatol **21**(5): 334-7.
- Zawislak, A. A., J. H. Price, et al. (2006). "the management of vulval intraepithelial neoplasia in Northern Ireland." Int J Gynecol Cancer **16**(2): 780-5.
- zur Hausen, H. (2002). "Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application." Nat Rev Cancer **2**(5): 342-50.

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- [Abb. 1] Inzidenz der VIN 3, [Judson et al. 2006].
- [Abb. 2] Ausgedehnte pigmentierte multifokale VIN-3-Läsionen, www.frauenarzt.de.
- [Abb. 3] VIN 3 mit weißlichem Erscheinungsbild, www.frauenarzt.de.
- [Abb. 4] Lichen sclerosus et atrophicus, <http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/IndexDisplay.cfm?ImageID=-2124169181>.
- [Abb. 5] Para- bzw. Dyskeratosezellen bei unterschiedlichen Vulvaerkrankungen, www.gyne.de/typo3temp/pics/0d2fccbf94.jpg.
- [Abb. 6] Condylomata acuminata, Der auffällige Vulvabefund, Peer Hantschmann, www.frauenarzt.de.
- [Abb. 7] Nikotinkonsum im gesamten Beobachtungszeitraum.
- [Abb. 8] Entwicklung von Condylomen im Beobachtungszeitraum.
- [Abb. 9] VIN-grad bei Erstdiagnose.
- [Abb. 10] Histologie.
- [Abb. 11] OP-Verfahren und Rezidivzahl im Zusammenhang dargestellt.

Tabelle 1: Klassifikation der VIN nach neuer Nomenklatur ISSVD 2004, nach Sideri M 2005: J Reprod Med 50, 807-810.

Tabelle 2: Einteilung der humanen Papillomaviren (HPV), (Bjorge et al. 1997, Fenton and Lowndes 2004, Löning 2006, Wheeler et al. 2006, Hengge 2008).

Tabelle 3: Begriffe und Begriffskombinationen von Diagnoseeinträgen, die zur Suche von Patientinnen für die Analyse herangezogen wurden (Eigenerstellung).

Tabelle 4: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.

9 Lebenslauf

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Miriam Irene Steiner
Anschrift	Achenbachstr. 157, 40237 Düsseldorf
Geburtsdatum/ -ort	23.09.1983 in Weiden i.d. Opf
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Studium und Berufsausbildung

Seit 06 / 2010	Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal
2003-2009	Studium der Humanmedizin an der Heinrich- Heine Universität Düsseldorf
12 / 2009	Erlangung der Approbation als Ärztin
10 / 2009	zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: 2,5
04 – 07 / 2009	PJ-Wahltertial, Kinderklinik der Universität, Düsseldorf
12 / 2008 – 04 / 2009	Internistisches PJ-Tertial, Universitätsklinikum, Düsseldorf
08 – 12 / 2008	Chirurgisches PJ-Tertial, Hôtel Dieu, Université de Nantes
2006	Beginn Dissertation bei Prof. Dr. Monika Hampl, Gynäkologische Klinik der H.-Heine Universität Düsseldorf
08 / 2005	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: 2,0