

Aus der Frauenklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Neue Aspekte des Vulvakarzinoms:
Veränderung der
Tumorlokalisation und des Alters der Patientinnen bei
Primärmanifestation

Dissertation

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

vorgelegt von
Stella-Maria Lucie Deckers-Figiel
2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: apl. Prof. Dr. Hampf

Korreferent: apl. Prof. Dr. Anlauf

„Der alte Arzt spricht lateinisch, der junge Arzt englisch. Der gute Arzt spricht die Sprache des Patienten.“

(Ursula Lehr)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset
Gynecol Oncol. 2008 Jun; 109(3):340-5

Inhaltsverzeichnis

0 Zusammenfassung

1 Einleitung

1.1	Die Entstehung von Malignomen	1
1.2	Humane Papillomviren (HPV)	
1.2.1	Morphologie und Einteilung	2
1.2.2	Prävalenz und Verlauf von HPV-Infektionen	4
1.2.3	HPV und Karzinogenese	4
1.2.4	HPV-assoziierte Malignome	5
1.3	Das Vulvakarzinom	
1.3.1	Epidemiologie	6
1.3.2	Formen	7
1.3.3	Ätiologie	7
1.3.4	Klinik	10
1.3.5	Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms	11
1.3.6	Metastasierung	13
1.3.7	Diagnostik	13
1.3.8	Histologie	14
1.3.9	Operative Therapie	16
1.3.10	Stadienadaptierte Therapieschemata nach operativer Therapie	18
1.3.11	Prognose	19
1.4	Immunprophylaxe der HPV-Infektion	20
1.5	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	22

2	Methoden	
2.1	Identifikation der Patientinnen	23
2.2	Bildung von Beobachtungsabschnitten	23
2.3	Erstellen von Beobachtungsparametern	23
2.4.	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse	
3.1	Abnahme des Durchschnittsalters bei Erstdiagnose	25
3.2	Zunahme der Inzidenz	26
3.3	Vergleich von Patientencharakteristika	26
3.4	Abnahme radikaler Operationsmethoden	28
3.5	Änderung der Tumorlokalisation	28
3.6	Vulvakarzinome und HPV-Infektionen	29
4	Diskussion	
4.1	Methodische Aspekte	31
4.2	Epidemiologische Aspekte	31
4.3	Ursachenforschung	33
4.4	Fazit	35
5	Literaturverzeichnis	37
6	Abbildungsverzeichnis	44
7	Abkürzungsverzeichnis	45
8	Danksagung	46
9	Lebenslauf	47
10	Eidesstattliche Versicherung	48

Zusammenfassung

Neue Aspekte des Vulvakarzinoms: Veränderung der Tumorlokalisation und des Alters der Patientinnen bei Primärmanifestation

Feststellung und Beschreibung von Veränderungen der Inzidenz, des Erstmanifestationsalters, der Tumorlokalisation, sowie bestimmter Patientencharakteristika des Vulvakarzinoms an einer deutschen Universitätsklinik im Zeitraum über 28 Jahre.

Alle Patientinnen, die im Zeitraum zwischen Januar 1980 bis Juni 2007 wegen eines invasiven Vulvakarzinoms in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, wurden mittels OP-Dokumentation identifiziert. Daraufhin wurden die Patientenakten aus dem Archiv der Klinik besorgt und ausgewertet. Wir führten eine retrospektive Studie mit drei Zeitabschnitten, die jeweils 9 Jahre umfassten, durch:

Der erste Abschnitt schloß alle Patientinnen ein, die in der Zeit zwischen Januar 1980 und Februar 1989 behandelt wurden. Der zweite Abschnitt war von März 1989 bis April 1998 und der dritte und letzte Abschnitt war von Mai 1998 bis Juni 2007.

Jeder der Beobachtungsabschnitte umfaßte 110 Monate. Für jede der drei Gruppen stellten wir fest, wie viele Patientinnen aufgrund eines invasiven Vulvakarzinoms behandelt wurden, wie alt die Patientinnen bei der Erstmanifestation waren, wo die Lokalisation des Tumors war, in welchem Stadium sich der Tumor befand, welche Histopathologie dem Tumor zugrunde lag und welche Operationsmethode durchgeführt wurde.

Ferner wurden weitere Patientenmerkmale aufgelistet.

Wir berechneten unter anderem die Veränderung des Alters bei Erstmanifestation, die Veränderung der Tumorlokalisation und des Tumorstadiums für die drei Zeitabschnitte und untersuchten die Inzidenz im Verlauf. Dieses wurde statistisch ausgewertet.

224 Patientinnen mit Vulvakarzinom wurden im Zeitraum vom 01/1980 bis 06/2007 behandelt. Die Anzahl der Erkrankungen und das mittlere Erkrankungsalter veränderten sich signifikant im Verlauf der Zeit.

Im Zeitraum zwischen 01/1990 und 02/1989 wurden 53 Frauen im mittleren Alter von 65,9 Jahren aufgrund eines Vulvakarzinoms behandelt, im zweiten Zeitraum stieg die Anzahl der behandelten Patientinnen auf 69 mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63,9 Jahren und in der Zeit von 05/1998 bis 06/2007 waren es 102 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 57,0 Jahren.

Die Anzahl der behandelten Frauen verdoppelte zwischen dem ersten und dem letzten Zeitabschnitt.

Im ersten Zeitraum der Erfassung der Daten waren 11% der Patientinnen 50 Jahre oder jünger, im letzten Zeitraum waren 41% der Patientinnen 50 Jahre oder jünger ($p=0.001$). Zwei Drittel der Karzinome der Frauen unter 50 Jahren waren HPV-positiv.

Ebenso konnten signifikante Wechsel in der Tumorlokalisation. Von einer Hauptlokalisation an den Labien kam es zu einem gehäufteren Befall der Region zwischen Klitoris und Urethra. Hier war im letzten Zeitraum die Lokalisation des Tumors in 37% zwischen Klitoris und Urethra, im ersten Zeitraum jedoch lag die Häufigkeit dieser Lokalisation bei nur 19% ($p>0.05$).

Obwohl in der Literatur die Inzidenz des invasiven Vulvakarzinoms als stabil oder minimal gestiegen beschrieben wird, zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass sich die Anzahl der Patientinnen an einer Universitätsklinik in Deutschland mit einem invasiven Vulvakarzinom in den letzten drei Dekaden verdoppelt hat, mit einem nahezu vierfachen Anteil an jungen Patientinnen (+372%) aufgrund einer HPV-high-risk-Infektion.

Die Tumorlokalisation wechselte signifikant von den Labien hin zum Bereich zwischen Klitoris und Urethra.

Annehmend, daß diese limitierten Daten einen generellen Trend in der Inzidenz der HPV-induzierten Vulvakarzinome anzeigen, würde eine prophylaktische Impfung mit einem HPV-Impfstoff einen wichtigen Beitrag zur Reduzierung des Vulvakarzinoms der jüngeren Frau leisten.

1 Einleitung

1.1 Entstehung von Malignomen

Bei malignen Tumoren kommt es zu einem spontanen, autonomen und irreversiblen Gewebewachstum, das von Regulations- und Regenerationsmechanismen des Körpers abgekoppelt ist.

Eine entscheidende Rolle spielt die Umwandlung von Protoonkogenen zu Onkogenen durch Mutation, Genamplifikation oder Überexpression.

Protoonkogene steuern physiologischerweise mit Hilfe von intrazellulärer Signaltransduktion Zellwachstum und Differenzierung. Werden sie zu Onkogenen kommt es zu einer unkontrollierten und erhöhten Proliferation des Gewebes.

Vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren oder Wachstumsfaktorrezeptoren und Inaktivierung von Tumorsuppressorgen sind ebenfalls am überschießenden Zellwachstum beteiligt.

Dadurch, dass einzelne Zellen Differenzierungsmerkmale verlieren, kommt es zu einem Abbruch der Kommunikation der Zellen untereinander gefolgt von einer nicht beeinflussbaren Zellteilung und Ausbruch der Zellen aus dem Zellverband. Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren Tumorzellen den Aufbau und die Anordnung ihres Zytoskeletts und exprimieren unvollständige oder andere extrazelluläre Makromoleküle [79].

Andere Faktoren, die auf die Entstehung von Tumoren Einfluss nehmen können, sind unter anderem Hormone, Viren, Ernährungsfaktoren, chronische Infektionen, immunologische Defekte, Chemikalien, Strahlenbelastung sowie genetische Faktoren [79]. Kanzerogene bewirken DNA-Veränderungen wie Strangbrüche, Mutationen oder Translokationen. Wird dadurch eine Fehlregulation des genetischen Programms einer Zelle ausgelöst, kann ein Tumorwachstum resultieren [73].

Tumorzellen zeichnen sich durch sechs wesentliche Änderungen der Zellphysiologie aus: unregulierte Produktion von Wachstumsfaktoren, Umgehung der Apoptose, Fähigkeit zur unbegrenzten Replikation, Resistenz gegenüber wachstumshemmenden Signalen, Induktion von Neoangiogenese, Invasion von Gewebe und Metastasierung [29].

1.2 Humane Papillomviren (HPV)

1.2.1 Morphologie und Einteilung

1977 wies Zur Hausen erstmals auf den Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Zervixkarzinoms und dem Nachweis von Desoxyribonukleinsäure (DNA) des humanen Papillomvirus hin [103].

In den 80er Jahren gelang die Isolierung verschiedener HPV-Typen in Genitalwarzen und 1983 im Gewebe von Zervixkarzinomen. Zur Hausen brachte Mitte der 80er dann ebenfalls Papillomaviren mit der Entstehung des Vulvakarzinoms in Zusammenhang, nachdem HPV-DNA in epithelialen Neoplasien der Vulva und in Vulvakarzinomen nachgewiesen worden war [98; 99].

Die HPV gehören zur Familie der Papillomaviren und bilden mit den strukturell ähnlichen Polyomaviren die Gruppe der Papovaviren. Das Papillomavirus hat einen Durchmesser von 55nm. Das Kapsid ist hüllenlos (siehe Abbildung 1). Im Inneren des Kapsids befindet sich die doppelsträngige, zirkuläre DNA, die aus 8.000 Basenpaaren besteht.

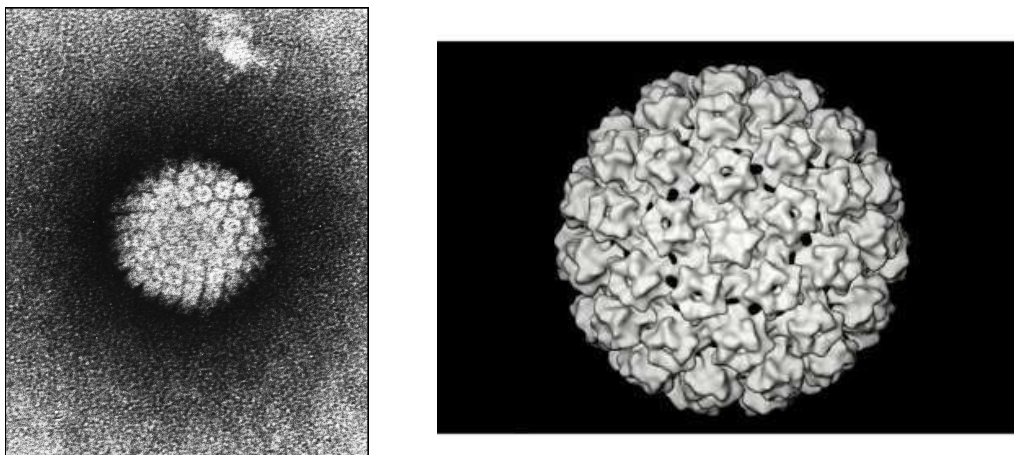


Abbildung 1: Struktur humaner Papillomviren (HPV). Links: Elektronenmikroskopisches Erscheinungsbild eines negativ angefärbten humanen Papillomvirus [Laboratory of Tumor Virus Biology, National Cancer Institute, National Institutes of Health]. Rechts: Dreidimensionale Computer- Rekonstruktion der Virushülle (Kapsid) [Department of Genetics, Stanford University].

Papillomaviren sind weit verbreitet und kommen bei nahezu allen Wirbeltieren vor. Sie sind streng wirts- und gewebespezifisch und können sich beim Menschen nur in Keratinozyten vermehren [68].

Papillomaviren sind streng epitheliotrop, d.h. sie sind zur Replikation auf Epithelzellen angewiesen. Zur Replikation dringen sie durch kleinste Verletzungen der äußeren Hautschichten in das Plattenepithel ein und infizieren die basalen Zellschichten durch Adaption an die Zelle mit anschließender Penetration der Zellmembran. Nach dem Freisetzen der viralen Nucleinsäuren aus dem Kapsid kommt es mit zunehmender Differenzierung der Epidermiszellen zur Replikation der Viren, die dann aus der Hornschicht freigesetzt werden [69].

Beim Menschen werden bisher über 100 verschiedene HPV-Typen unterschieden.

HPV-Arten kann man aufgrund ihrer genetischen Ähnlichkeit in 3 Hauptstämme gliedern. Alle weisen die gleichen morphologischen Merkmale auf, unterscheiden sich jedoch in ihren biologischen Eigenschaften (Regulation der Genexpression, Gewebetropismus, Onkogenität):

- 1.) Kutane HPV als Verursacher der Plantarwarzen
- 2.) Typen der Epidermodysplasie verruciformis (EV)
- 3.) Mucosotrope HPV-Typen

Letztere, die mucosalen HPV, werden in low-risk- (Typen 1-15, 40-45, u.a.), high-risk- (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 u.a.), sowie potentially high-risk HPV-Typen (HPV 26, 53, 66 u.a.) eingeteilt [70].

Die HPV-LR induzieren fast ausschließlich gutartige Tumore wie condylomata acuminata im Genitalbereich und Papillome im Bereich des Mundes, Rachens und der Konjunktiven. Die HPV-HR können zur Progression epithelialer Tumoren hin zu Karzinomen des Anogenitaltrakts und des Nasen-Rachenraums führen [69].

1.2.2 Prävalenz und Verlauf von HPV-Infektionen

HPV ist das am häufigsten sexuell übertragene humanotrope Virus weltweit. Das Risiko einer zervikalen HPV-Infektion beginnt bei jungen Frauen mit der Kohabitarche [54]. Mit Aufnahme der sexuellen Aktivität findet eine rasche Durchseuchung mit HPV statt. Die Dauer von der Kohabitarche bis zum ersten möglichen Nachweis von HPV betrug im Durchschnitt 3 Monate [11]. Die Wahrscheinlichkeit für Frauen, sich jemals im Leben mit HPV zu infizieren, ist sehr hoch. 70-80% aller Frauen machen im Rahmen ihres geschlechtsaktiven Lebens eine HPV-Infektion durch [10; 95; 41].

Doch die Infektion ist meist vorübergehend, denn ca. 85% der zervikalen Virusinfektionen sind bereits nach 13 Monaten und 92% nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar [21; 41]. Nur bei 10% der infizierten Frauen kommt es zu einer längeren Viruspersistenz [41], die bei einem Teil der Betroffenen zur Entstehung einer Präkanzerose führt [14].

Die Prävalenz für HPV-Infektionen allgemein nimmt mit dem Alter ab, unabhängig von anderen Risikofaktoren [9]. Diese Altersabhängigkeit der Prävalenz gilt auch für high-risk-Typen [80].

Risikofaktoren für eine Infektion mit HPV-Viren sind unter anderem Nikotinabusus, Immunsuppression, Cortisontherapie, Z. n. Transplantationen, Promiskuität, Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Krankheiten.

Es wird geschätzt, dass weltweit insgesamt über 290 Millionen Frauen Träger von HPV-DNA sind. Über 30% davon sind mit Typ 16 oder 18, oder mit beiden, infiziert [15].

1.2.3 HPV und Karzinogenese

HPV sind in der Lage, abnormales Zellwachstum zu stimulieren. Dies ist eine Voraussetzung für die Induktion epithelialer Tumoren.

Jedoch entwickelt nur ein kleiner Teil der infizierten Patientinnen ein invasives Karzinom oder dessen Vorstufe (hochgradige intraepitheliale Neoplasie).

In HPV-induzierten Karzinomen liegt offenbar eine Störung der „normalen“ Infektion vor, bei der Viren freigesetzt werden.

Die virale DNA persistiert (persistierende Infektion) und ist in das Wirtsgenom integriert. Die Folge ist eine Expression der HPV-Onkoproteine E6 und E7, die wiederum Tumorsuppressorgene inaktivieren, E6 inaktiviert p53 und E7 inaktiviert pRb. (Retinoblastom-Protein) [39; 94].

Durch deren Inaktivierung wird die wachstumshemmende Funktion dieser Gene, welche in einer Zelle zur Mitosearretierung und Apoptose führen, lahmgelegt. Es kommt so zur Tumorinduktion [46; 38], das p53-abhängige DNA-Reparatur- und Apoptosesystem wird inaktiviert, dieses führt zur Akkumulierung von DNA-Schäden und zu Mutationen. Ebenso erhöht es die Transkription von Zyklin B, welches eine gesteigerte Mitoserate zur Folge hat.

Notwendige Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms und des HPV-positiven Vulvakarzinoms ist somit die persistierende HPV-Infektion.

Es bedarf jedoch bestimmter Ko-Faktoren, die die Onkogenese begünstigen, diskutiert werden die genetische oder erworbene Immunschwäche, genetische Faktoren, zusätzliche Infektionen, Nikotinabusus und hormonelle Faktoren.

1.2.4 HPV-assoziierte Malignome

Durch die oben erwähnten intrazellulären Vorgänge können High-risk-HPV-Typen zur Entstehung invasiver Karzinome führen. Die Entstehung von Zervixkarzinomen aufgrund von HPV-Infektionen ist gesichert [70; 100].

Epidemiologische Studien an Zervixkarzinomproben zeigten, dass 99,7% dieser Tumoren HPV-positiv sind. Für andere anogenitale Karzinome ist die Datenlage weniger gesichert.

Bei den unter 50-jährigen Frauen ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Brustkrebs.

Auch in anderen Karzinomen des weiblichen Anogenitalbereiches (Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom, Analkarzinom) [65; 13; 24], sowie in Peniskarzinomen [77] und Krebserkrankungen des Kopfes und Halses [27; 20] wurden HPV (meist Hochrisiko-Typen) nachgewiesen [39]. Das Vulvakarzinom ist nach dem Zervixkarzinom die häufigste anogenitale Krebserkrankung (Inzidenz in Deutschland 7:100.000). [20].

1.3 Das Vulvakarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Das Vulvakarzinom gehört zu den seltenen Tumorerkrankungen der Frau und macht 3-5% aller gynäkologischen Karzinome aus [12]. Es ist das vierthäufigste gynäkologische Karzinom.

Die Gesamtinzidenz beläuft sich auf 2-7/100.000 Frauen pro Jahr in Deutschland [19]. Es ist demnach seltener als das Cervixkarzinom (12/100.000 Frauen pro Jahr). Die Inzidenz des Vulvakarzinoms nimmt mit zunehmendem Alter zu. Das Maximum liegt zwischen dem 60. und 74. Lebensjahr, mehr als die Hälfte der Frauen ist über 70 Jahre alt (siehe Abbildung 2). Nimmt man den Zeitraum von 2001-2004 lag das mittlere Erkrankungsalter hochgerechnet für ganz Deutschland bei 72 Jahren [19].

Es fand sich in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Inzidenz des Vulvakarzinoms, besonders bei jüngeren Frauen [1; 48; 49; 51; 65]. Es zeigte sich in den USA zwischen 1975 und 2003 ein jährlicher Anstieg der Inzidenz des Vulvakarzinoms um 0,6%.

Laut SEER's gehört das Vulvakarzinom zu den Karzinomen mit steigender Inzidenz.

Eine andere Arbeit berechnete eine Steigerung von 20% zwischen 1973 und 2000, die Anzahl der In-Situ-Karzinome stieg in diesem Zeitraum um 411%. [53]. Jedoch stieg in einer österreichischen Studie der Anteil von unter 50-jährigen Patientinnen von 5% im Zeitraum von 1985 bis 1988 auf 16% im Zeitraum von 1994 bis 1997, was einer Verdreifachung entspricht [51].

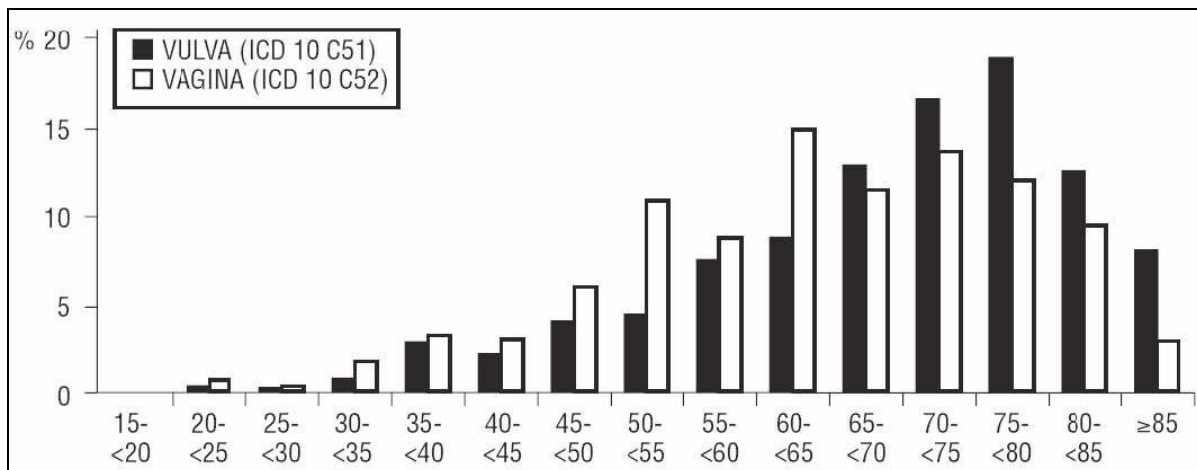


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen mit Vulva- bzw. Vaginakarzinom. Der prozentuale Anteil verschiedener Altersgruppen ist angegeben. Das mediane Alter bei Diagnosestellung ist beim Vulvakarzinom 5-10 Jahre höher als beim Vaginakarzinom [22].

1.3.2 Formen

Beim größten Teil der Malignome der Vulva handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (86,2%), wobei das verruköse Karzinom als Sonderform hier mit einfließt.

Deutlich seltener treten maligne Melanome auf (4,8%), in 2,2% Sarkome und in 1,4% Basaliome [90].

1.3.3 Ätiologie

Die Karzinogenese des Vulvakarzinoms ist bis heute noch nicht in ihrer ganzen Komplexität geklärt. Es wird, wie bei der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN), eine multifaktorielle Genese angenommen.

Die Prävalenz eines HPV-DNA-Nachweises bei Vulvakarzinomen wird je nach Studie mit 13-48% angegeben und ist damit niedriger als bei den vulvären intraepithelialen Neoplasien. Nachgewiesene HPV-Typen sind vor allem HPV 16, 18 und 30er-Typen [57].

Aufgrund des gehäuften Auftretens von HPV bei jüngeren Frauen wird angenommen, dass bei malignen Veränderungen der Vulva ätiologisch zwei verschiedene Tumorentitäten eine Rolle spielen:

1.) HPV-positives Vulvakarzinom

Einerseits das Vulvakarzinom der jungen Frau mit positivem HPV-Nachweis und einer Histologie vom undifferenzierten, basaloiden oder kondylomatösen Typen und einer eventuellen Assoziation mit Karzinomen der Zervix und/ oder des Anus.

Diese Tumore entstehen stufenweise aus einer HPV-induzierten VIN III, ähnlich wie dem Cervixkarzinom eine CIN vorausgeht. Bei Patientinnen mit VIN III muss in 9% ohne Behandlung und in 3,3% mit Behandlung mit einem Übergang in ein invasives Karzinom gerechnet werden [92].

Risikofaktoren für die Entstehung eines HPV-positiven Vulvakarzinoms sind Nikotinabusus, Immunsuppression (insbesondere Infektion mit dem HI-Virus), chronische entzündliche Erkrankungen des Genitale (Herpes genitalis), Syphilis, persistierende HPV-Infektionen.

Auch andernorts lokalisierte anogenitale intraepitheliale Neoplasien oder Karzinome, kommen gehäuft bei Patientinnen mit Vulvakarzinom vor [89; 96].

2.) HPV-negatives Vulva-Karzinom

Andererseits das hochdifferenzierte Plattenepithelkarzinom der älteren Frau, das selten mit einer HPV-Infektion vergesellschaftet ist. Bislang ist noch nicht abschließend geklärt, ob wirklich zwei Entitäten voneinander unterschieden werden können [40]. Das HPV-negative Vulvakarzinom der älteren Frau entsteht meist auf dem Boden einer chronischen Hauterkrankung. Die häufigste ist der Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva (siehe Abbildung 3).

Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung, welche meist in der Postmenopause auftritt, sie kommt allerdings manchmal auch im Kindesalter oder der Pubertät vor.

Es kommt zu einer weißlich glänzenden, vulnerablen Haut, wobei Hyperkeratosen, Einblutungen, Fissuren, Erosionen oder Ulzerationen vorkommen können. Der Introitus ist im fortgeschrittenen Stadium häufig verengt und starr, die Patientin berichtet über Pruritus, Brennen und Dyspareunie.

Es handelt sich um eine Atrophie der Dermis mit Schwund des subkutanen Fettgewebes, es ist eine Dystrophie, keine Dysplasie [90]. Die Ursache ist unklar, am ehesten handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Der Lichen sclerosus et atrophicus der Vulva an sich stellt keine Präkanzerose dar.

Allerdings kommt es in 15-20% der Fälle zur Entwicklung einer differenzierten VIN III als fakultative Präkanzerose, was die Basis von über 25% der Vulvakarzinome sein dürfte [78]. Ursache dafür ist die chronische Hautschädigung und Reizung durch den Lichen sclerosus.



Abbildung 3: Lichen sclerosus. Weißliche Atrophie der Labia minora mit kratzbedingten Exkorationen [59]

1.3.4 Klinik

Die Symptome höhergradiger Dysplasien und frühinvasiver Vulvakarzinome sind eher unspezifische Symptome, wie oft jahrelanger chronischer Juckreiz der Vulva, unklare Schmerzen, Wundgefühl mit Brennen, Stechen oder Nässen, Blutungen und Dyspareunie.

Bei fortgeschrittenen Karzinomen kommen leichte Blutungen, Dys- und Hämaturie bei Urethrabefall und Ausfluss hinzu [89].

Das Aussehen des Tumors ist mannigfaltig. Bei der Inspektion der Vulva treten frühinvasive Karzinome sowie die VIN als rötliche bis weißliche Läsionen/ Ulcera in Erscheinung. Vor allem bei der HPV-induzierten VIN ist eine Verwechslung mit flachen Kondylomen möglich (siehe Abbildung 4).

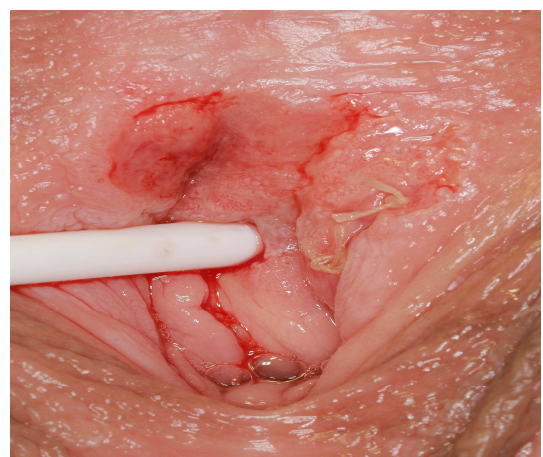
Fortgeschrittene Malignome imponieren als exophytisch wachsende Tumoren mit blumenkohlartiger Wucherung oder stellen sich als endophytisch wachsende Ulzerationen mit induriertem Randwall dar, ggf. mit Abklatschmetastasen und indolenten, inguinalen Lymphknotenvergrößerungen [86; 90]. 80% der Karzinome sind im Bereich der Labien insbesondere im Bereich der Labia majora lokalisiert.

Im Klitorisbereich wird die Entstehung der Vulvakarzinome mit 10% und an der hinteren Kommissur, bzw. dem Perineum ebenfalls mit 10% angegeben [86].

Bei der Ausdehnung per continuitatem, ist in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors Übergreifen auf Urethra, Vagina, Perineum und Anus möglich.



a)



b)



c)



d)

Abbildung 4: Vulvakarzinom

- a) Patientin 1, 52 Jahre, pT1b Vulvakarzinom der vorderen Kommissur (Universitätsfrauenklinik Düsseldorf)
- b) Patientin 2, 51 Jahre, pT1b Vulvakarzinom der vorderen Kommissur (Universitätsfrauenklinik Düsseldorf)
- c) Patientin 3, 51 Jahre, pT1b Vulvakarzinom der vorderen Kommissur (Universitätsfrauenklinik Düsseldorf)
- d) Patientin 4, 27 Jahre, pT1b Vulvakarzinom der vorderen Kommissur (Universitätsfrauenklinik Düsseldorf)

1.3.5 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms

Die Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms erfolgt unter Berücksichtigung der klinischen und histologischen Befunde. Bei der Aufarbeitung des Tumors werden die Größe des Primärtumors und die Invasionstiefe beurteilt.

Weiterhin fließen die Lokalisation befallener Lymphknoten und die Fernmetastasen in die Einteilung mit ein. Anhand dieser Kriterien erfolgt dann die Klassifikation in TNM- und FIGO-Stadien (siehe Tabelle 1) [4; 45].

2010 kam es zu einer Änderung der TNM-Klassifikation, bei welcher die Kategorien T2 und T3 neu definiert wurden. Die geänderte Definition dieser Stadien beruht darauf, dass auch Patientinnen mit großen Tumoren (< 2cm) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen eine sehr gute Prognose aufweisen.

Ferner sollte die Kategorie Tis nur noch für die seltenen, nichtinvasiven Adenokarzinome der Vulva verwendet werden, nicht hingegen für die VIN [45].

FIGO	UICC	Tumorausbreitung
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Tumor beschränkt auf die Vulva oder Vulva und den Damm, größter Durchmesser <2cm, ohne Lymphknotenmetastasen (T1 N0)
IA	T1a	Stromainvasion $\leq$ 1,0mm
IB	T1b	Invasionstiefe > 1,0 mm
II	T2	Tumor beschränkt sich auf die Vulva oder Vulva und den Damm > 2cm, ohne Lymphknotenmetastasen (T2 N0)
III	T3	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Urethra, Vagina, Anus oder mit unilateralen Leistenlymphknotenmetastasen
	T3 N0	
	T1-3 N1	
IV	T4	Mit Infiltration der proximalen Urethra, der Blasen- oder Rektummukosa, des Beckenknochens
IV A	T4 N0-2 M0	Lokale Ausbreitung oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
	T1-3 N2 M0	
IV B	T1-4 N0-2 M1	Fernmetastasen, eingeschlossen pelvine Lymphknotenmetastasen
	N0	Lymphknoten nicht befallen (mindestens 6 freie Lymphknoten pro Leiste *)
	N1	Leistenlymphknoten (einseitig) befallen
	N2	Beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten
	M1	Fernmetastasen
		*wurden <6 Lymphknoten entfernt und alle sind frei, dann ist ebenfalls pN0 anzugeben

Tabelle 1: Stadieneinteilung Vulvakarzinom (2010) [45]

1.3.6 Metastasierung

Die lymphogene Metastasierung kann aufgrund der ausgedehnten lymphatischen Versorgung der Vulva frühzeitig erfolgen. Sie erfolgt in der Regel initial über die oberflächlichen und tiefen inguinalen und femoralen Lymphknoten, danach über die iliakalen Lymphknoten des kleinen Beckens bis hin zu den paraaortalen Lymphknoten.

Bei Invasionstiefen von >5mm werden in 34% der Fälle Lymphknotenmetastasen gefunden, bei Invasionstiefe von >1,5cm kommt es zu einem vermehrten kontralateralem Befall.

Bei bilateralem inguinalem Lymphknotenbefall kann in bis zu 50% ein pelviner Befall nachgewiesen werden. Tumoren mit einem schlechten Grading (G3) metastasieren doppelt so häufig wie G1-Tumoren [90].

Lymphknotenbefall nach Tumorgroße:

pT1: 9,0%

pT2: 34,9%

pT3: 33,3%

pT4: 66,8%

Die hämatogene Metastasierung ist beim Vulvakarzinom ausgesprochen selten, sie tritt meistens erst nach lymphatischer Streuung auf [42].

1.3.7 Diagnostik

Die Diagnostik des Vulvakarzinoms erfolgt primär klinisch. Makroskopisch lassen sich frühinvasive Karzinome nicht von vulvären intraepithelialen Neoplasien unterscheiden. Obligat ist eine gynäkologische Untersuchung mit Inspektion der gesamten Vulva, Palpation und Vulvoskopie, nach Essigsäureapplikation, um weitere Läsionen und Vorstufen zu erkennen.

Dabei ist besonders darauf zu achten, ob ein Übergreifen auf Vagina, Perineum oder Anus besteht. Obligat sind zusätzlich eine Kolposkopie der Cervix und der Vagina und ein PAP-Abstrich der Cervix, um eine multizentrische Erkrankung auszuschließen.

Es erfolgt eine gynäkologische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches, eine Multizentrität muss ausgeschlossen werden, die regionären Lymphabflusswege werden untersucht durch Palpation der Leisten und ggf. Sonographie der Leistenlymphknoten. Bei fortgeschrittenen Tumoren sind weitere bildgebende oder endoskopische Verfahren bei gezielter Indikation einzusetzen (Sonographie, ggf. Becken-CT); Beim extramammären Paget und Basalzellkarzinom der Vulva sind synchrone extragenitale Neoplasien auszuschließen. Eine Fernmetastasensuche ist nur bei fortgeschrittenen Vulvakarzinomen angezeigt [16].

1.3.8 Histologie

Bei den Vulvakarzinomen werden verschiedene histologische Typen unterschieden. Die größte Gruppe bilden die Plattenepithelkarzinome mit ungefähr 86% (siehe Abb. 6).

Sie werden in folgende Subtypen unterteilt:

Verhornendes, meist besser differenziertes und nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom, basaloides, kondylomatöses oder verruköses (warty type) Karzinom (siehe Abb. 5).

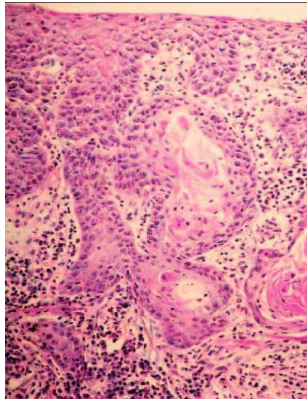
Das zweithäufigste Vulvamalignom ist das maligne Melanom. Es macht ca. 4, 8% aller bösartigen Vulvatumoren aus.

Selten treten Basaliome und glanduläre Läsionen, zu denen Karzinome der Bartholinischen Drüsen oder Schweißdrüsenkarzinome gehören, auf. Die malignen Weichgewebstumoren, spielen zahlenmäßig nahezu keine Rolle [18; 83].

Der histologische Differenzierungsgrad (Grading), wird in drei Grade eingeteilt: Hochdifferenziert (G1), mäßig differenziert (G2) und gering differenziert (G3) [4]. Je weniger differenziert ein Tumor ist, umso höher ist der Malignitätsgrad.

Beim infiltrativen Wachstum können Tumoren in Lymphgefäße (Lymphangiosis carcinomatosa, L1) und Blutgefäße (Hämangiosis carcinomatosa, V1) einbrechen.

a)



b)

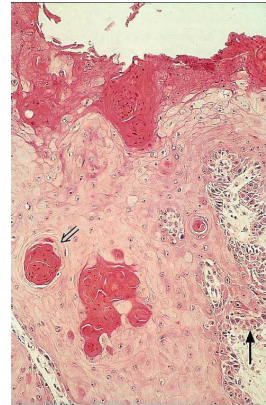


Abbildung 5: Vulvakarzinom, a) hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom mit Infiltration des subepithelialen Bindegewebes [55] b) verhorntes Plattenepithelkarzinom; → undifferenzierter Anteil unkeratinisierter Zellen, ⇒ hochdifferenzierter Anteil verhornter Zellen [72]

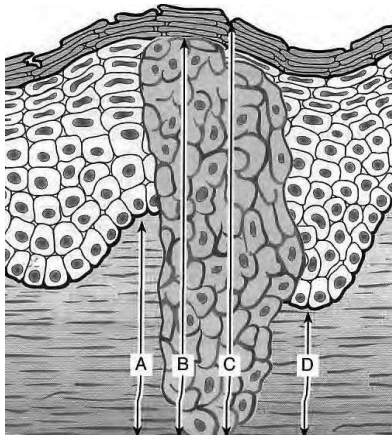


Abbildung 6: Infiltrationstiefe beim Plattenepithelkarzinom der Vulva. Die Infiltrationstiefe des Tumors ist definiert als die Entfernung zwischen Basalmembran der oberflächlichsten epidermalen Papille und dem tiefsten Punkt der Tumordinvasion (A) [3]

1.3.9 Operative Therapie

Das Prinzip der Therapie des Vulvakarzinoms besteht heute aus einer stadienadaptierten, individuell ausgerichteten therapeutischen Strategie (siehe 1.3.10). An erster Stelle steht wenn möglich immer der operative Eingriff mittels lokaler radikaler Exzision, Hemivulvektomie oder radikaler Vulvektomie gegebenenfalls mit vorderer und/oder hinterer Exenteration.

Je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors wird entweder eine ipsilaterale oder bilaterale Lymphonodektomie durchgeführt. Dabei kommt meistens die Dreischnitt-Technik mit einem separaten inguinalen Schnitt zu Entfernung inguinaler Lymphknoten, die die frühere En-Bloc-Resektion ersetzt hat, zur Anwendung.

Sie setzte sich aufgrund häufiger Wundheilungsstörungen durch [17] (siehe Abb. 7).

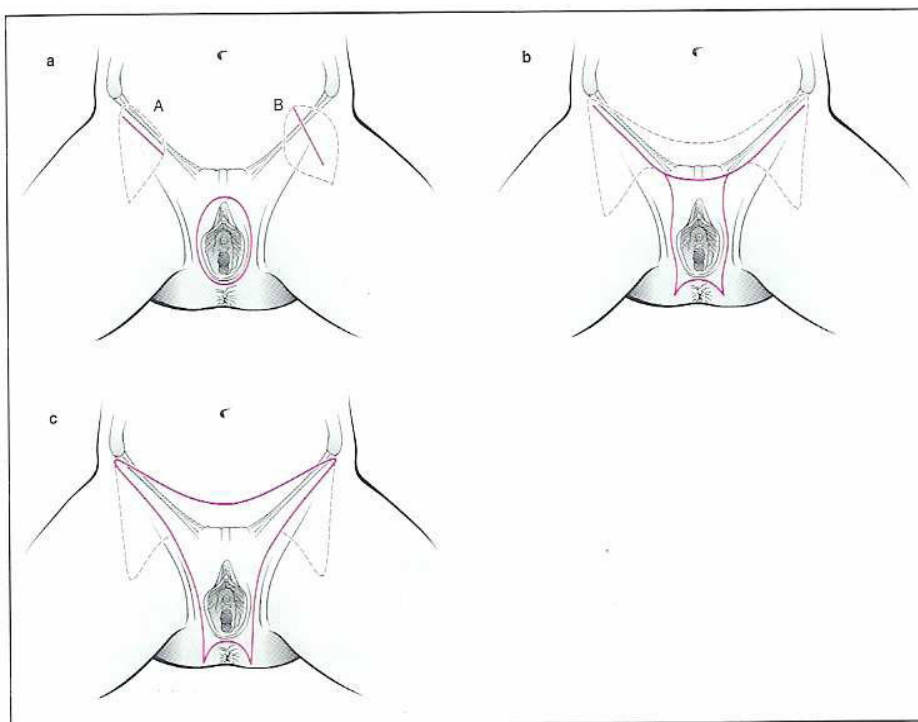


Abbildung 7: Radikaloperation der Vulva – unterschiedliche Umschneidungsfiguren [58] **a)** radikale Vulvektomie mit separater beidseitiger inguino-femoraler Lymphonodektomie A = quere Inzision knapp unterhalb des Leistenbandes B = Längsinzision, **b)** „En-bloc-Resektion“, **c)** klassische „En-bloc-Resektion“ nach Way.

Bei Befall der inguinalen Lymphknoten (≥ 3 positive Lymphknoten) erfolgt neben lokaler Radiatio die pelvine Lymphonodektomie oder die perkutane Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussgebietes [91].

Da die inguinale Lymphonodektomie eine deutlich erhöhte Morbidität zeigt, wird die Sentinel-Lymphonodektomie diskutiert. Die Detektionsrate liegt hierbei nach Patentblaugabe bei ca. 84%, bei Gabe von 99m-Technetium liegt die Detektionsrate bei fast 100%.

Die Sentinel-Lymphonodektomie ist nur bei klinischem N0 möglich. Noch kann die Sentinel-Lymphonodektomie für das Vulvakarzinom noch nicht als Routineverfahren empfohlen werden [36].

Eine Sentinel-Lymphonodektomie sollte nur unter strengen Qualitätsanforderungen und nach intensiver Patientinnenaufklärung einschließlich einer möglicherweise erhöhten Rezidivrate mit schwerwiegenden Folgen durchgeführt werden.

Grundsätzlich sollte eine Sentinellymphonodektomie nur beim T1-(T2)-Vulvakarzinom mit klinisch und sonografisch nicht suspekten Leistenlymphknoten durchgeführt werden [16].

Die Strahlentherapie kommt bei Resektionen, die nicht im Gesunden erfolgt sind, oder bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall zum Einsatz [48]. Inoperable Fälle oder Lokalrezidive können primär strahlentherapeutisch behandelt werden [6].

Komplikationen der Operation betreffen zum einen die Vulvektomiewunde mit Wundheilungsstörungen in bis zu 50% der Fälle. Zum anderen kann es durch die Lymphonodektomie in der Leiste zu Lymphödemen in den Beinen, Serom- oder Lymphozelenbildung in der Leiste, Parästhesien im Innervationsgebiet des Nervus femoralis und Thromboembolien kommen [25; 62; 63].

Bei der radikalen Vulvektomie kann es durch Schrumpfung von Introitus bzw. Vagina zur Störung der sexuellen Funktionalität mit Einschränkung der Kohabitationsfähigkeit kommen. Auch Innervationsstörungen der Urethra mit Inkontinenz werden beschrieben. [28].

1.3.10 Stadienadaptierte Therapieschemata nach operativer Therapie

Ziel der Operation beim Vulvakarzinom ist die R0-Resektion mit >10mm gesundem Randsaum.

Stadium FIGO IA (Tumorinfiltration < 1mm): Bei unifokalem Sitz lateral oder median wird eine lokale Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm angestrebt. In diesem Stadium erfolgt keine inguino-femorale Lymphonodektomie, da das Risiko der Lymphknoten-Metastasierung unter 1% liegt.

Stadium FIGO I (T1b, N0, M0): Bei umschriebener Läsion erfolgt die Exzision mit 10 mm Sicherheitsabstand, bei umgebender VIN oder anderen Vulvadermatosen erfolgt die lokale Exzision im Gesunden und destruktive Therapie der veränderten Umgebung, bei medialem Sitz erfolgt eine vordere / hintere partielle Vulvektomie.

Es wird eine inguino-femorale LK-Dissektion durchgeführt, bei streng einseitiger Lokalisation ist eine ipsilaterale Lymphonodektomie ausreichend, sonst erfolgt sie beidseitig. Sind ≥ 3 Lymphknoten in der Leiste positiv, erfolgt zusätzlich eine pelvine Lymphknoten-Entfernung.

Stadium FIGO II und FIGO III mit günstiger Prognose: Als günstige Prognose wird ein fehlender Lymphgefäßeinbruch (L0), hoher Differenzierungsgrad (G1) und eine histologisch ausgeprägte Stromareaktion gewertet. Es folgt eine radikale Vulvektomie mit beidseitiger inguino-femoraler Lymphonodektomie (En-bloc-Resektion oder von separaten Inzisionen aus, ggf. Lappenplastik). Je nach Lage des Tumors werden Teile der Vagina oder der Urethra (der äußere Teil = 1 cm der Urethra ohne Risiko einer Inkontinenz) entfernt. Im Stadium FIGO II bei günstiger Lage und Größe führt man eine lokale Exzision mit 10 mm breitem Sicherheitsabstand und separater Lymphadenektomie durch.

Stadium FIGO III mit ungünstiger Prognose und FIGO-Stadium IV: Wenn möglich, radikale Vulvektomie unter Resektion der befallenen Strukturen in sano. Radikale inguino-femorale und ggf. pelvine Lymphadenektomie. Zur Verbesserung der Operabilität oder palliativ ggf. primäre Radio-Chemotherapie. Bei begrenzter

Operabilität und/oder Fernmetastasen: ggf. palliative Resektion ohne Lymphadenektomie.

Malignes Melanom der Vulva : Bei Infiltrationstiefe < 1 mm erfolgt eine radikale lokale Exzision im Gesunden mit >10 mm breitem Sicherheitsabstand und einer Sentinel-Lymphknotenentfernung, bei größerer Infiltrationstiefe ist ein großer Randsaum erforderlich (2 cm) oder es erfolgt eine En-bloc-Resektion mit regionären Lymphknoten (femorale und inguinale Lymphknoten) nach Sentinel-Lymphknotenentfernung, keine pelvine Lymphadenektomie [16].

1.3.11 Prognose

Bei etwa jeder dritten Patientin ist mit einem Rezidiv der Erkrankung zu rechnen. 80% der Rezidive treten in den ersten 2 Jahren nach Operation auf und sind in der Mehrzahl Lokalrezidive im Bereich der Vulva [12].

Die Häufigkeit von Lokalrezidiven korreliert mit der Tumorgröße, der Infiltrationstiefe, der Hämangiosis carcinomatosa, dem FIGO-Stadium und den metastatisch befallenen Lymphknoten [66].

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit Vulvakarzinom zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Stadium. Von entscheidendem Einfluss auf die Überlebensprognose ist der Nodalstatus der inguinalen Lymphknoten [7; 8; 84].

Prädiktiv für das Auftreten von Metastasen sind die Invasionstiefe, die Tumordicke, das histologische Grading, Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa [5].

Andere prognostische Faktoren sind die Infiltrationstiefe, der histologische Differenzierungsgrad, das Tumorstaging [42; 84] und der histologische Typ (HPV-positive haben eine bessere Prognose als HPV-negative).

Wie bei jeder Tumorerkrankung sollte in regelmäßigen Abständen Nachsorgeuntersuchungen mit sorgfältiger klinischer Kontrolle durchgeführt werden (für 3 Jahre alle 3 Monate, dann für 2 Jahre alle 6 Monate und ab dem 6. Jahr einmal jährlich) [86].

1.4 Immunprophylaxe der HPV-Infektion

Eine primäre Prävention der HPV-assoziierten VIN und invasiven Karzinome ist durch die Vermeidung einer genitalen Infektion durch mit HPV ist mit einer prophylaktischen Impfung möglich [16; 31].

Wegweisend in Hinblick auf die Entwicklung eines prophylaktischen Impfstoffes gegen eine HPV-Infektion war die Entdeckung, dass (nur) die Virushüllen (Kapside) der Papillomviren die Bildung schützender Antikörper im menschlichen Körper induzieren [35]. Die Schutzwirkung beruht offenbar auf der Induktion von Genotyp-spezifischen neutralisierenden Antikörpern, welche in Serum und Genitalsekret nachgewiesen werden können [82; 94].

Zur Immunprophylaxe der HPV-Infektion sind zwei Impfstoffe (Cervarix®, bivalent gegen HPV 16/18, GlaxoSmithKline; Gardasil®, quadrivalent gegen HPV 6/11/16/18, Sanofi Pasteur/MSD) entwickelt worden.

Beide wurden, im Rahmen von doppelblinden placebokontrollierten Studien [74; 37], klinisch erprobt und zeigen eine gute Verträglichkeit und extrem hohe Wirksamkeit von nahezu 100% bei HPV-negativen Frauen.

Die in den Impfstoffen enthaltenen Genotypen sind für ca. 70% aller Zervixkarzinome (Typen 16 und 18) [70; 71] und 90% aller Fälle von anogenitalen Warzen (Typen 6 und 11) verantwortlich, spielen aber auch eine Rolle bei anderen Karzinomen, z.B. Vulva-/Vaginal- und Analkarzinomen [76]. Auch Tonsillen- und Mundboden- sowie Peniskarzinome sind z.T. HPV-induziert. [77, 27, 20, 39].

Bisherige Studienergebnisse zeigten für beide Präparate eine hohe Immunogenität und Nebenwirkungsarmut, und die Impfstoffe wurden, nach den erfolgreichen Phase-II-

Studien (Wirksamkeitsstudien), unverändert für den Einsatz in den Phase-III-Studien (Zulassungsstudien) übernommen.

Für den bivalenten Impfstoff wurde, nach einem Beobachtungszeitraum von über 6,4 Jahren, bei HPV-negativen Frauen ein nahezu 100%-iger Schutz vor persistierenden HPV-Infektionen und CIN berichtet. In diese Studien waren sexuell aktive Frauen eingeschlossen [74; 37].

Bis zu 5 Jahre nach Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff konnte ebenfalls ein nahezu 100%-iger Schutz bei HPV-naiven Patienten nachgewiesen werden. Zusätzlich bot dieser Impfstoff einen bis zu 99%-igen Schutz vor Kondylomen. Wie lange jedoch die Wirkung anhält und welche Titerhöhe für einen sicheren Langzeitschutz erforderlich ist, ist noch nicht klar [35].

Seit September 2006 ist Gardasil® zur Prävention von malignen Läsionen und deren Vorstufen im Genitalbereich sowie von äußeren Genitalwarzen zugelassen, der bivalente Wirkstoff Cervarix® ist seit September 2007 zugelassen [34].

Aufgrund der guten Wirksamkeit empfiehlt die STIKO eine generelle Impfung gegen HPV 16 und 18 bei Mädchen in der Altersgruppe von 12-17 Jahren [81].

Neue Untersuchungen zeigen, dass auch sexuell aktive Frauen mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Impfung profitieren können, da ein Großteil der sexuell aktiven Frauen im Alter zwischen 16 und 26 Jahren naiv für HPV 6, 11, 16 und 18 sind. Diejenigen, die infiziert waren, waren sie in der Regel nur mit einem der vier Subtypen infiziert. Dass eine Frau eine Infektion mit mehreren (2,2%) oder gleich allen vier Subtypen aufwies (1 Frau) war fast nicht existent [75].

Auch Frauen, die eine Infektion mit einem der vier Impfstofftypen durchgemacht, das Virus aber eliminiert haben profitieren von dem Impfstoff, da die natürlich erworbenen Antikörper keinen ausreichenden Schutz vor erneuter Infektion bieten [93; 23].

1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, wurde beobachtet, dass die Anzahl der jungen Frauen, die sich mit invasiven Vulvakarzinomen vorstellten, gestiegen ist. Des Weiteren fiel auf, dass ein Großteil der Vulvakarzinomfälle in der Region zwischen Klitoris und Urethra bzw. der vorderen Vulva zu finden sind.

Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob sich diese beobachtete Inzidenzzunahme bei jungen Frauen an einer deutschen Universitätsklinik validieren lässt. Des Weiteren sollte der Beobachtung nachgegangen werden, dass ein Großteil der Tumore im Bereich der vorderen Kommissur lokalisiert sind. Die Frage der Änderung der Tumorstadien und die Assoziation mit einer HPV-Infektion sind auch Gegenstand dieser Untersuchung. Bisher gibt es in Deutschland keine Datenlage zu dieser Fragestellung.

Bei jungen Frauen entstehen Vulvatumoren häufig aufgrund von HPV-Infektionen. [31; 44; 54; 67]. Die jüngste Patientin war eine 18-jährige Patientin mit einem HPV-52-positiven T3-Vulvakarzinom zwischen Klitoris und Urethra [30], gefolgt von zwei 25- und 32-jährigen Patientinnen mit großen Lymphknotenmetastasen aufgrund eines invasiven Vulvakarzinoms. Auch hier war die Tumorlokalisation zwischen Klitoris und Urethra [33].

2 Methoden

2.1. Identifikation der Patientinnen

Alle 224 Patientinnen, die im Zeitraum zwischen Januar 1980 bis Juni 2007 wegen eines invasiven Vulvakarzinoms in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, wurden mittels OP-Dokumentation identifiziert.

Aus den Patientenakten wurden retrospektiv die relevanten anamnestischen, histologischen und therapeutischen Daten extrahiert und ausgewertet. Es wurde eine retrospektive Studie mit drei Zeitabschnitten, die jeweils 9 Jahre umfassten, durchgeführt.

2.2 Bildung von Beobachtungsabschnitten

Der erste Abschnitt schloss alle Patientinnen ein, die in der Zeit zwischen Januar 1980 und Februar 1989 behandelt wurden. Der zweite Abschnitt war von März 1989 bis April 1998 und der dritte und letzte Abschnitt war von Mai 1998 bis Juni 2007.

Jeder der Beobachtungsabschnitte umfasste 110 Monate, um vergleichbare Daten zu erlangen.

2.3 Erstellen von Beobachtungsparametern

Für jede der drei Gruppen wurden die folgenden Parameter zur statistischen Auswertung erhoben:

- 1.) Alter bei Erstdiagnose
- 2.) TNM-Stadium
- 3.) Histologie / Grading
- 4.) OP-Methode
- 5.) Allgemeinanamnese (Nikotin, Voroperationen)
- 6.) Gynäkologische Anamnese (LSA, Hauterkrankungen der Vulva, VIN, Genitalwarzen, auffälliger PAP-Abstrich, Z. n. Cervixkarzinom, hormonelle Kontrazeption, HRT, Parität/Gravidität)

Für 36 Tumorproben lag das Ergebnis einer HPV-Typisierung vor. Die Proben waren anhand einer GP5/GP6-Primer-PCR und direkter Sequenzierung der HPV-positiven PCR-Proben typisiert worden [31].

2.4 Statistische Auswertung

Alle Variablen, bis auf das Alter hatten nominales oder ordinales Skalenniveau und wurden beschreibend anhand von absoluten Häufigkeiten dargestellt.

Die drei Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder bei zu kleinen erwarteten Häufigkeiten mit dem exakten Fisher-Test hinsichtlich dieser nominal und ordinal skalierten Größen miteinander verglichen. Zum Alter wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum angegeben und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf Normalverteilung geprüft. Da keine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung nachgewiesen werden konnte, wurde parametrisch getestet.

Mittels Varianzanalyse wurden die drei Gruppen hinsichtlich Alter verglichen, aufgrund signifikanter Unterschiede erfolgten Post-Hoc-Paarvergleiche nach Games-Howell. Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Aufgrund multiplen Testens erfolgte eine Alpha-Adjustierung nach Bonferroni und Holm. Die statistische Analyse erfolgt mit SPSS für Windows, Version 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

3 Ergebnisse

3.1 Abnahme des Durchschnittsalters bei Erstdiagnose

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 3 und in Diagramm 1 zusammengefasst. Zwischen 1/1980 und 2/1989 (Gruppe 1) wurden 53 Frauen in die Frauenklinik eingewiesen aufgrund eines invasiven Vulvakarzinoms. Das Durchschnittsalter betrug 65,6 Jahre (mit einer Standardabweichung von 12,6, Minimum 31 Jahre, Maximum 91 Jahre). 11% (sechs Frauen) waren 50 Jahre alt oder jünger.

In der zweiten Gruppe im Zeitraum zwischen 03/1989 und 04/1998 stellten sich 69 Frauen mit dieser Diagnose vor. In der zweiten Gruppe betrug das Durchschnittsalter 63,9 Jahre (Standardabweichung 16,3, Minimum 31 Jahre, Maximum 91 Jahre), darunter waren 24,6% (17 Frauen) 50 Jahre alt oder jünger.

In der dritten und letzten Gruppe von 05/1998 bis 06/2007 wurde bei 102 Frauen ein invasives Vulvakarzinom diagnostiziert.

In der dritten Gruppe betrug der Altersdurchschnitt 57,0 Jahre (Standardabweichung 16,5, Minimum 18 Jahre, Maximum 93 Jahre). Hier betrug der Anteil der Patientinnen, die 50 Jahre oder jünger waren 41,2% (42 Frauen) (siehe Diagramm 1).

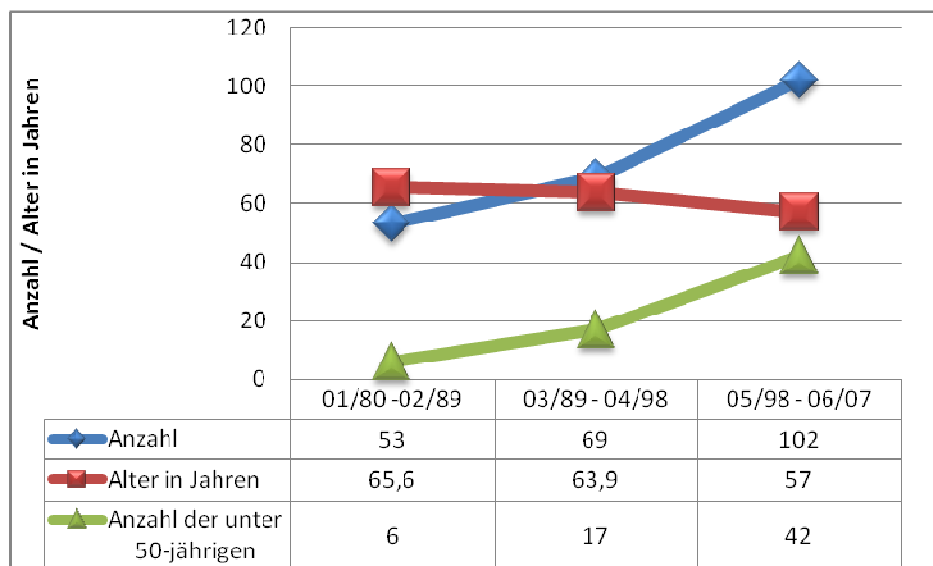


Diagramm 1: Absolute Anzahl (blaue Raute), mittleres Alter (rotes Quadrat) und Lebensalter ≤ 50 Jahre (grünes Dreieck) von Frauen mit Vulvakarzinom, Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

3.2 Zunahme der Inzidenz

Vergleicht man die Ergebnisse von Gruppe 1 mit denen der dritten Gruppe, so hat sich die Anzahl der Frauen, die in der Frauenklinik aufgrund eines Vulvakarzinoms behandelt wurden, verdoppelt. (Anstieg auf 192%), das mittlere Alter sank um 9 Jahre ($p=0,0001$, $P_{\text{adj.}} = 0,003$).

Der Anteil der Frauen, die bei Diagnosestellung 50 Jahre und jünger waren, stieg um das vierfache zwischen dem ersten und dem letzten Zeitraum (11,3% versus 41,2%; $p<0,001$, $P_{\text{adj.}} = 0,001$, siehe Diagramm 2).

Die jüngste Frau im letzten Zeitraum war 18 Jahre alt, die jüngste Frau in der ersten Gruppe war 31 Jahre alt.

3.3 Vergleich von Patientencharakteristika

Wir konnten keine Unterschiede für die meisten Patientencharakteristika zwischen den Gruppen feststellen (siehe Tabelle 2), außer dass bei mehr Tumoren im zweiten und dritten Zeitraum eine VIN II & III in der Nachbarschaft als Zeichen einer HPV-Beteiligung festgestellt wurde als im ersten Zeitraum (29,4% und 33,6% verglichen mit 13,2%, $p=0,024$). Des weiteren war die Anzahl der Frauen, die einen histologisch gesicherten Lichen sclerosus oder Lichen ruber signifikant höher in Gruppe 3 als in Gruppe 1 (18,7% versus 3,8% und 8,7%, $p=0.010$).

Im letzten Zeitraum hatten weniger Patientinnen einen Lymphknotenbefall (pN0) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ($p=0,003$) und die Anzahl der Patientinnen mit anamnestisch bekanntem Cervix-Karzinom sank auf 1% ($p=0.010$), höchstwahrscheinlich durch die Einführung der deutschlandweiten Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in den 90er Jahren.

Zeitraum	01/1980 –02/1989	03/1989 – 04/1998	05/1998 –06/2007	P
Mittleres Alter	65,6	63,9	57,0	0,001*
Anzahl	53	69	102	
Alter<50Jahre	6(11,3%)	17(24,6%)	42 (41,2%)	<0,001*
Nikotinabusus	14 (26.4%)	23 (33%)	38 (37.6%)	n.s.*
Immunsuppression (HIV)	0	0	0	
Genitalwarzen (anamnestisch)	1(2%)	4 (5,8%)	7(6,9%)	n.s.+
Cervixkarzinome (anamnestisch)	7 (13,2%)	4 (5,8%)	1 (1,0%)	
Hauterkrankung (LSA, Lichen ruber)	2 (3,8%)	6 (8,7%)	19 (18,7%)	0,010*
Histologie Plattenepithelkarzinom	48 (91,6%)	65 (94,3%)	93 (91,2%)	n.s.*
Multifokalität	3 (5.7%)	8 (11.6%)	8 (8.1%)	n.s.*
Umgebende VIN 2-3	7 (13.2%)	20 (29.4%)	34 (33.6%)	0.024*
Tumorstadien				
pT1	22 (48.9%)	29 (49.2%)	54 (54.5%)	n.s*
pT2	16 (35.6%)	18 (30.5%)	35 (35.4%)	
pT3	5 (11.1%)	8 (13.6%)	7 (7.1%)	
Nodalstatus				
pN0	27 (55.1%)	20 (32.8%)	59 (60.2%)	0.003*
pN1	12 (24.5%)	17 (27.9%)	24 (24.5%)	
pN2	2 (4.1%)	6 (9.8%)	7 (7.1%)	
Infiltration Urethra	2 (3.8%)	7 (10.1%)	11 (14.1%)	n.s.*
Wachstum beschränkt auf Vulva	42 (79%)	44 (63.8%)	54 (69.2%)	n.s.*
Operationsmethode:				<0.001*
- Radikale Vulvektomie	24 (45.2%)	19 (28.7%)	15 (14.8%)	
- Großzügige Exzision oder Hemivulvektomie	21 (39.6%)	33 (50.0%)	72 (71.2%)	
- Zusätzliche Urethraresektion	2(3.8%)	5 (7.2%)	16 (15.7%)	0.042*

Tabelle 2: Klinische Daten, Tumorcharakteristika, Tumorstadien und operative Methode von 224 Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom seit 1980, (LSA= Lichen sclerosus et atrophicus; p = signifikant, wenn < 0.05, + Fisher-Test, #Varianzanalyse, * Chi-Quadrat)

3.4 Abnahme radikaler Operationsmethoden

Im ersten Zeitraum war die radikale Vulvektomie die häufigste Operationsmethode (45,2%), diese Zahl ist signifikant ($p < 0.001$) auf 14,8% im letzten Zeitraum gesunken.

Im Gegenzug nahm die Zahl der weiten lokalen Exzision bzw. Hemivulvektomien im Verlauf der drei Zeitabschnitte stetig zu: 39,6% im ersten, 50% im zweiten und 71,2% im dritten Zeitraum (siehe Tabelle 2).

3.5 Änderung der Tumorlokalisation

Im Verlauf der 3 Zeiträume wurde eine auffällige Änderung der Lokalisation der Tumoren gefunden:

Im letzten Zeitabschnitt (1998 – 2007) waren 38,4% der invasiven Vulvakarzinome in der Region zwischen Klitoris und Urethra (vordere Kommissur) lokalisiert, wobei sie häufig bis an die äußere Urethra heranreichten (siehe Tabelle 1, 14,1%), diese aber selten infiltrierten (Anzahl der pT3-Tumoren blieb stabil).

Im Gegensatz dazu wurde der Hauptanteil der Karzinome im ersten und zweiten Zeitabschnitt im Bereich der großen und kleinen Labien. Zwischen vorderer Kommissur/Klitoris und Urethra fanden sich in diesen Zeiträumen 18,9% bzw. 20,2% der Tumore (siehe Diagramm 2).

Die Veränderung der Lokalisation der Vulvakarzinome zugunsten der Region zwischen Klitoris und Urethra ist signifikant ($p = 0,041$, $P_{adj.} = 0,082$, siehe Diagramm 2).

Die Anzahl der Tumoren im Bereich der großen und kleinen Labien nahm signifikant ab. Frauen mit invasiven Vulvakarzinomen, die sich im Bereich der vorderen Kommissur befinden, haben keine höhere Inzidenz für Lymphknotenmetastasen.

Aufgrund dieser Zunahme an Tumoren, die sehr nah an das Os externum urethrae heranreichten, nahm die Anzahl der Urethra-Teilresektionen um einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu erreichen, zu.

Im dritten Zeitabschnitt betrug die Anzahl der Urethra-Teilresektionen 15,6% verglichen mit 3,8% im ersten bzw. 7,6% im zweiten Zeitraum ($p = 0,042$, siehe Tabelle 3).

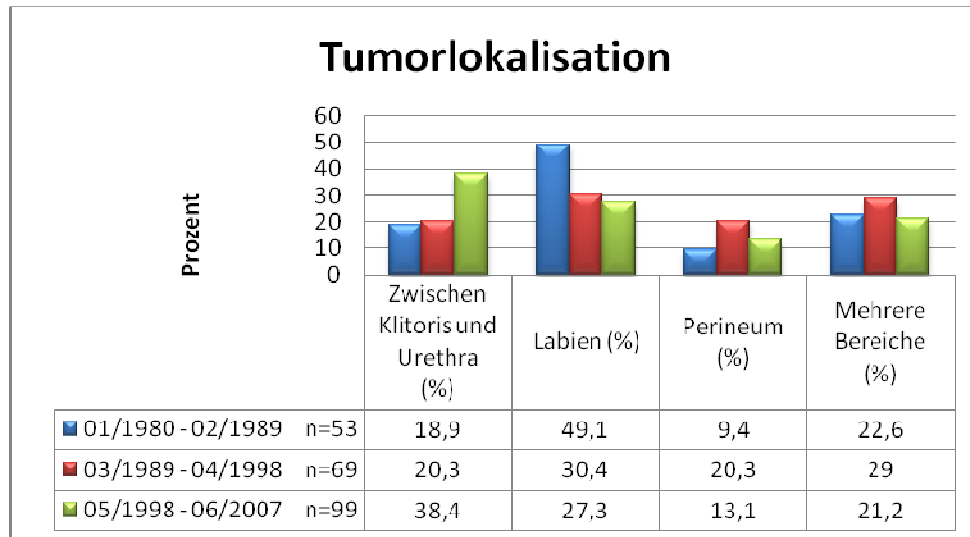


Diagramm 2: Prozentuale Verteilung von Vulvakarzinomen in den angegebenen Zeiträumen

3.6 Vulvakarzinome und HPV-Infektionen

Für diese Studie waren für 36 Patientinnen HPV-Typisierungsergebnisse verfügbar (siehe Tabelle 3). Diese Typisierungen zeigten, dass 50% der Frauen HPV-positive Tumore hatten.

Das mittlere Alter der Patientinnen mit HPV-positiven Tumoren war signifikant niedriger (45,8 Jahre) als das der Frauen mit HPV-negativen Tumoren (62,0 Jahre). Zwei Drittel der Frauen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 50 Jahre oder jünger waren (11 von 17), hatten HPV-positive Tumore.

Ein Trend der HPV-positiven Tumore in Bezug auf die Lokalisation im Bereich der vorderen Kommissur (11 von 18) konnte gesehen werden, aufgrund der geringen Fallzahl war dies allerdings nicht signifikant.

High-risk HPV DNA wurde in 15 von 18 HPV-positiven Tumoren gefunden, in über 60% der Fälle war HPV 16 vorhanden. In drei Tumoren wurde Low-risk HPV DNA gefunden (6, 6/11, 42), alle drei waren im Bereich der vorderen Kommissur. Seltene HPV-DNA-Typen (Typ 52 und 55) wurden in zwei Tumoren der vorderen Kommissur gefunden (siehe Tabelle 3).

	HPV-DNA negativ	HPV-DNA positiv	p
Absolut n = 36	18	18	
Mittleres Alter (Jahre)	62,0	45,8	p = 0,003°
Alter ≤ 50 Jahre (n = 17)	6	11	p = 0,091*
Tumorlokalisation			
Klitoris / Urethra	7	11	
Labien	3	3	
Perineum	2	1	
Verschiedene Bereiche	6	3	
HPV-Typen			
High-risk HPV 16	0	10	
High-risk HPV 18,33,52,55, 16/33 (Doppelinfektion)	0	jeweils 1	
Low-risk HPV 6, 6/11, 42	0	jeweils 1	

Tabelle 3: Identifikation von HPV-DNA in 36 Proben aus invasiven Vulvakarzinomen.

Aufgelistet sind die Charakteristika von HPV positiven und negativen Tumoren, sowie die HPV-Typen in 18 positiven Proben (* = Fisher Test, °= T-Test)

4 Diskussion

4.1 Methodische Aspekte

Seit Beginn des neuen Jahrhunderts schien die Anzahl der jüngeren Frauen, die sich mit invasiven Vulvakarzinomen in der Frauenklinik der Universität Düsseldorf vorstellten anzusteigen ohne ersichtlichen Grund.

Des Weiteren wurde eine Zunahme von Tumoren mit Lokalisation zwischen Klitoris und Urethra beobachtet. Die meisten Patientinnen wurden bereits mehrere Monate erfolglos behandelt, bevor sie in die Dysplasiesprechstunde überwiesen wurden. Die Ursachen für die Überweisung waren oft behandlungsresistente Vulvodynie, Dysurie oder Brennen/Schmerzen im Bereich der Vulva.

Die jüngste Frau, bei der ein invasives Vulvakarzinom diagnostiziert wurde, war 18 Jahre alt. Sie hatte seit drei Jahren Geschlechtsverkehr und klagte über starke Vulvodynie und Dysurie seit mehreren Monaten. Der Tumor befand sich im Tumorstadium 3, da er bereits das Os externum urethrae infiltrierte. In diesem Tumor konnte HPV-DNA nachgewiesen werden, es fand sich Typ 52 [30].

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde angestrebt, eine systematische, retrospektive Studie, anhand von Krankenakten von Patientinnen, die seit 1980 aufgrund eines invasiven Vulvakarzinoms behandelt wurden, durchzuführen.

4.2. Epidemiologische Aspekte

Hierbei wurde festgestellt, dass die Anzahl der behandelten Patientinnen im Zeitraum zwischen 1998 und 2007 sich verdoppelt hatte, verglich man sie mit der Anzahl der Patientinnen im Zeitraum von 1980 bis 1989 (siehe Diagramm 1).

Diese dramatische Zunahme wurde bisher von anderen Kliniken nicht berichtet. Es existiert bisher keine Studie in Deutschland, die Daten in einem vergleichbaren Zeitraum analysiert.

Obwohl in der Literatur einige Studien von vor 2000 existieren, die von einer deutlichen Zunahme der intraepithelialen Neoplasien VIN II-III bei jungen Frauen auf das 3-4-fache berichten, hieß es, die Anzahl der invasiven Karzinome sei stabil oder allenfalls nur leicht angestiegen [53; 87; 47; 51; 63; 50].

Die steigende Anzahl der Frauen mit invasivem Karzinom in der dritten Gruppe unserer Studie (1998-2007) könnte erklärt werden mit der gestiegenen Anzahl von Frauen, die im letzten Jahrzehnt an einer VIN erkrankt sind und mit dem Fortschreiten einer schweren HPV-induzierter VIN zu einem invasiven Karzinom [53; 49]. Auffällig war ebenfalls, dass der Anstieg der Anzahl der Patientinnen begleitet wurde von einem gewaltigen Anstieg an erkrankten Frauen, die 50 Jahre oder jünger waren (41,2% im Vergleich zu 11% bzw. 24,6%, siehe Diagramm 1, siehe Tabelle 2).

Dieser Anstieg des Anteils junger Patientinnen deckt sich mit Berichten aus Neuseeland, Österreich und Kanada:

In Neuseeland wurde 1997 von einer Zunahme von 2% auf 21% der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen der Vulva bei Frauen berichtet, die jünger als 50 Jahre alt waren (1965-1974 verglichen mit 1990 – 1994) [50].

Ähnliche Daten wurden aus Österreich berichtet, mit einem Anstieg der Inzidenz auf 157% bei Frauen, die jünger als 50 Jahre waren über zwei vierjährige Zeiträume, die zehn Jahre auseinanderlagen [51].

Im Jahr 2002 zeigte eine Studie aus Kanada, die an 21 jungen Frauen mit invasivem Vulvakarzinom durchgeführt wurde, dass die Anzahl der Betroffenen unter 40-jährigen von 1% auf 7% zwischen 1975 und 1988 angestiegen war [1].

Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Tumoren in dieser Altersgruppe HPV-assoziiert sind, kann diese frühe Manifestation HPV-induzierter Tumoren das Ergebnis einer früheren Kohabitarche der jugendlichen Bevölkerung weltweit, sowie der Zunahme von Promiskuität sein.

Obwohl nur Proben von 36 Tumoren vorliegen, an denen eine HPV-Typisierung durchgeführt werden konnte, stellten wir in Übereinstimmung mit der Literatur fest, dass die HPV-positiven Tumoren mit dem jüngeren Lebensalter assoziiert waren (n=18) [67; 50; 1].

64,7% der untersuchten Proben waren HPV-DNA positiv. In mehr als 50% dieser Proben konnte HPV 16 nachgewiesen werden. Die Lokalisierung der Tumoren befand sich überwiegend im Bereich der vorderen Kommissur (11 von 18 HPV-positiven Tumoren).

HPV 16 ist der am häufigsten vorkommende Subtyp in invasiven Vulvakarzinomen [96].

Diese Tendenz wurde bereits Anfang der 90er Jahre gesehen. [43]. Ende der 90er Jahre stellte man fest, dass die meisten HPV-positiven Karzinome den Subtyp 16 aufwiesen, gefolgt von Subtyp 18. Allerdings war die Prävalenz nicht so klar, wie beim Cervix-Karzinom [54].

4.3. Ursachenforschung

Im Rahmen unserer Studie wurde erstmalig beschrieben, dass sich die Tumorlokalisation zur vorderen Kommissur hin verändert hat.

Im ersten Abschnitt unserer Beobachtung war die Häufigkeitsverteilung eine andere. Die hauptsächliche Lokalisation von Vulvakarzinomen vor 30 Jahren waren die großen und kleinen Labien. Anhand von 224 Frauen mit invasiven Karzinomen der Vulva können wir für den dritten Beobachtungszeitraum von 1998 – 2007 sagen, dass die häufigste Lokalisation der Bereich zwischen Klitoris und Urethra war (38,4%).

Es gibt einige mögliche Erklärungen für diese Beobachtung. Diese würden zutreffen, wenn es sich hauptsächlich um HPV-positive Tumoren handelte. Dazu haben wir nur einen Trend aufgrund der kleinen Fallzahl der HPV-typisierten Tumore aber keinen Beweis.

Im Gegensatz zum Epithel der großen Labien und einiger Teile der kleinen Labien, welches verhornendes Plattenepithel ist, handelt es sich beim Epithel zwischen Klitoris und Urethra um nicht verhornendes Plattenepithel. Es ist vorstellbar, dass ähnlich wie in der Transformationszone der Cervix uteri, das nicht verhornende Plattenepithel dieser Region aufgrund der fehlenden Hornschicht angreifbarer ist. Dadurch könnte das Epithel anfällig sein für kleinere Verletzungen und Läsionen, welche die Infektion mit Low-risk und High-risk HPV begünstigen können.

Die Viren müssen die Basalzellschicht des Plattenepithels erreichen, um sich replizieren zu können. Kommt es aufgrund eines molekularen Unfalles zur DNA-Integration in das Wirtsgenom und somit zur HPV-Persistenz, können maligne Tumore entstehen [99].

Die erhöhte Anzahl von mit high-risk HPV infizierten Frauen könnte dazu beitragen, dass sich die Tumorlokalisierung wie oben beschrieben verändert hat.

Obwohl unsere Daten für Beteiligung von HPV bei Vulvakarzinomen nur eine relativ kleine Anzahl von Frauen mit HPV-positiven Läsionen umfasst (n=18), befanden sich 11 von 18 dieser Läsionen im Bereich der vorderen Kommissur.

Es scheint, als wären bevorzugt low-risk und seltene HPV-Typen bevorzugt in diesen Läsionen anzutreffen, aufgrund der geringen Fallzahl sollte dieses mit einem größeren Kollektiv überprüft werden.

Ein früheres Aufnehmen des Sexuallebens junger Frauen, welches häufig mit nicht penetrierenden sexuellen Praktiken beginnt könnte ausreichend sein für diesen Bereich um mit HPV infiziert zu werden, was zu einer frühen prä-invasiven Neoplasie führen kann auf deren Grundlage sich invasive Karzinome bilden können.

Für das Zervixkarzinom berichtet die Datenlage, dass zwischen HPV-Infektion und der Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms ein Zeitraum von 10-12 Jahren liegt [85].

Für die Entwicklung von Vulvakarzinomen gibt es keine vergleichbaren Daten.

Das invasive Potential nicht behandelter, sowie behandelter schwerer VIN als Vorläufer in 4-9% der Fälle von invasiven Vulvakarzinomen wird diskutiert [92].

Das Zeitfenster, in welchem sich ein invasives Karzinom der Vulva entwickelt könnte kleiner sein. Die bereits oben erwähnte 18-jährige Patientin entwickelte ein invasives, lokal fortgeschrittenes Karzinom innerhalb von 5 Jahren nach erstem sexuellen Kontakt [30].

Für HPV-negative Tumore ist die Ursache für die Lokalisationsänderung bislang ein ungeklärtes Phänomen und es gibt keine vergleichbaren Daten aus anderen Ländern. Ob mechanische Reizung eine Rolle spielt (abwischen mit Toilettenpapier nach Miktion oder enge Hosen) bleibt spekulativ, ebenso eine genetische Ursache oder andere.

4.4 Fazit

Abschließend ist zu berichten, dass unsere Daten einen signifikanten Anstieg der invasiven Vulvakarzinome bei Frauen in der Altersgruppe 50 Jahre und jünger zeigen, welches möglicherweise die Ursache im enormen Anstieg schwerer VIN in den letzten 10 Jahren hat.

Die bemerkenswerte Veränderung der Tumorlokalisierung hin zum Bereich zwischen Klitoris und Urethra konnte bei den HPV-positiven Tumoren mit der höheren Empfindlichkeit des nichtverhornenden Plattenepithels erklärt werden, welches leichter Verletzungen davonträgt und somit HPV-Infektionen begünstigt.

Falls sich die Tumore bei Ausweitung des untersuchten Kollektives als größtenteils HPV-negativ erweisen, bleibt die Ursache bislang unklar.

Eine prophylaktische Impfung mit einem quadrivalenten Impfstoff, welcher sich als hocheffektiv erwiesen hat, gegen die Entwicklung anogenitaler Erkrankungen bei HPV-negativen Frauen [26; 52] könnte eine HPV-Infektion verhindern, welche verantwortlich ist für diese Tumoren bei mehr als 80% der Frauen.

In einer Studie von Kumar et al aus dem Jahr 2008 konnte eine geringe Steigerung der Vulvakarzinomfälle in den USA bei den unter 50-Jährigen im Zeitraum von den 80er Jahren hin zu den 90er Jahren festgestellt werden, danach blieb die Inzidenz jedoch stabil. Ebenso konnte unsere Beobachtung der Tendenz zur Lokalisationsänderung der Karzinome hin zur vorderen Kommissur nicht nachvollzogen werden [61].

Die Unterschiede zu Kumars Studie könnten erklärbar sein mit unterschiedlicher HPV-Prävalenz in den Populationen, unterschiedlichen sexuellen Praktiken, sowie unterschiedlichen Zeitpunkten der Aufnahme sexueller Aktivität zwischen Europäern und Amerikanern. In einer dänischen Studie zeigt sich ebenso eine Zunahme in der Inzidenz der Vulvakarzinomfälle in Dänemark, sowie eine Erhöhung der Karzinomrate bei der jüngeren Frau [2].

Da es sich allerdings um Daten aus einer einzigen deutschen Universitätsklinik handelt, ist es wünschenswert, wenn die Daten breiter untermauert werden könnten.

Es wurde deshalb eine Multizenterstudie initiiert, die die Inzidenz, das Alter bei Erstdiagnose, den HPV-Status und -Typ, den p16-Status, die Tumorlokalisierung und spezifische Risikofaktoren bei Frauen mit Vulvakarzinom in einer größeren Zahl an Frauen evaluieren und validieren soll [61; 32].

Literatur

- 1.) **Al-Ghamdi, A**, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, Gilks CB. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 2002 Jan; 84; 94-101.
- 2.) **Baandrup, L**, Varbo A., Munk C., Johansen C., Frisch, M., Kjaer S.K.. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007 – a nationwide population-based study. *Gynecologic Oncology* 122 (1 July, 2011) 45-49.
- 3.) **Bender, HG**, Neoplasien der Vulva, S. 66, Urban & Fischer: Klinik der Frauenheilk. u. Geburtshilfe; Band 11; Hrsg. H.G. Bender; Autor V. Küppers.
- 4.) **Benedet, JL**, Bender, H., Jones III, H., Ngan, H. Y., Pecorelli, S.. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 Aug; 70 (2): 209-262.
- 5.) **Bjerregaard, B**, Andreasson, B., Visfeldt, J., Bock, J. E. The significance of histology and morphometry in predicting lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1993 Sep; 50(3):323-9.
- 6.) **Blake, P**, Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; Aug; 17(4):649-61.
- 7.) **Bosquet Gonzales, J**, Magrina, J. F., Gaffey, T. A., Hernandez, J. L., Webb, M. J., Cliby, W. A., Podratz, K. C.. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; Jun; 97(3):828-33.
- 8.) **Burger, MP**, Hollema, H., Emanuels, A. G., Krans, M., Pras, E., Bouma, J.. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995; Jun; 57(3):327-34.
- 9.) **Burk, RD**, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, Landesman SH. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis.* 1996 Jul-Aug; 23(4):333-41.
- 10.) **Brown, DR**, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis.* 2005 Jan 15; 191(2):182-92;
- 11.) **Collins, SI**, Mazloomzadeh S, Winter H, Rollason TP, Blomfield P, Young LS, Woodman CB. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer.* 2005 Apr 10; 114(3):498-500.
- 12.) **Coulter, J**, Gleeson, N. Local and regional recurrence of vulvar cancer: management dilemmas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; Aug; 17(4):663-81.
- 13.) **Daling, JR**, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Tamimi H. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol.* 2002 Feb;84(2):263-70.
- 14.) **Dalstein, V**, Riethmuller D, Pr  t JL, Le Bail Carval K, Sauti  re JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Mougin C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer.* 2003 Sep 1;106(3):396-403.
- 15.) **De Sanjos  , S**, Diaz M, Castellsagu   X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007 Jul;7(7):453-9.

- 16.) **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.** (DGGG). Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen – Vulvakarzinom. 2008.
- 17.) **Dhar, KK**, Woolas RP. Changes in the management of vulval cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Aug;17(4):529-42.
- 18.) **Diebold, J**, Mayr, D.. Histopathologie. In: Kimmig, R., Kürzl, R.. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Vulvakarzinom. München: Tumorzentrum Manual, 2001: 13-15.
- 19.) **Dittmer, C**, Katalinic, A., Mundhenke, C., Thill, M., Fischer, D., Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany, *Arch Gynecol Obstet* 2011 Jul;284(1):169-74.
- 20.) **D'Souza, G**, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10; 356(19):1944-56.
- 21.) **Elfgren, K**, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep;183(3):561-7.
- 22.) **Engel, J**, Ludwig MS, Schubert-Fritschle G, Tretter W, Hölzel D. Cancer prevention and the contribution of cancer registries. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001; 127(6):331-9.
- 23.) **Ferris, D**, Garland S., Quadrivalent HPV Vaccine Investigators. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV Type infection. Kuala Lumpur (Malaysia): 13th international Congress on Infectious Diseases 19.-22. Juni 2008.
- 24.) **Frisch M**, On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull*. 2002 Aug;49(3):194-209.
- 25.) **Gaarenstroom, KN**, Kenter, G. G., Trimbos, J. B., Agous, I., Amant, F., Peters, A. A., Vergote, I. Postoperative complications after vulvectomy and in-guino-femoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003; Jul-Aug;13(4):522-7.
- 26.) **Garland SM**, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodoler S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; May 10; 356(19):1928-43.
- 27.) **Gillison ML**, Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004 Dec;31(6):744-54.
- 28.) **Green, MS**, Naumann, R. W., Elliot, M., Hall, J. B., Higgins, R. V., Grigsby, J. H. Sexual Dysfunction following vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2000; Apr; 77(1):73-7.
- 29.) **Hanahan, D**, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000; Jan 7; 100(1):57-70.
- 30.) **Hampl, M**, Ramp U, Bender HG, Kueppers V. A case of a pT3, HPV 52-positive vulvar carcinoma in an 18-year old woman. *Gynecol Oncol* 2006; Jun; 101(3):530-3.
- 31.) **Hampl, M**, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; Dec; 108(6):1361-8.
- 32.) **Hampl, M**, Response to Kumar et al.: Vulvar cancer in women less than fifty in US, 1980-2005.

- 33.) **Hampl, M**, Kueppers V, Bender HG. Single large inguinal lymph node metastasis in human papillomavirus-induced early invasive vulvar cancer of the anterior fourchette in two young women. *Gynecol Obstet Invest.* 2009; 67 (1):42-5.
- 34.) **Hampl, M**, Value of general human papillomavirus vaccination in sexually active women, *Dtsch Med Wochenschr* 2009, 134, S.95-99.
- 35.) **Hampl, M**, Eine neue Präventionsstrategie gegen Krebs Impfung gegen humane Papillomaviren, *Pharm. Unserer Zeit*, 1/2008, S. 78-85.
- 36.) **Hantschmann, P**, Minimierung der Operationsmorbidity. Die Sentinel-Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom – Quo vadis? *Zentralbl Gynakol* 2006 Feb;128(1):38-40.
- 37.) **Harper, et al.**, Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix (GSKs JPV 16/18 AS04 Candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109; 158-159.
- 38.) **Heilmann, V**, Kreienberg R. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Curr Womens Health Rep.* 2002 Feb; 2(1):27-33.
- 39.) **Hengge, UR**, Papillomavirus diseases. *Hautarzt.* 2004 Sep;55(9):841-54.
- 40.) **Hillemanns, P**, Kimmig, R.. Ätiologische Bedeutung der humanen Papillomaviren (HPV) bei vulvären Neoplasien. In: Kimmig, R., Kürzl, R.. *Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Vulvakarzinom.* München: Tumorzentrum Manual, 2001: 5-6.
- 41.) **Ho, GY**, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12; 338(7):423-8.
- 42.) **Hopkins, MP**, Nemunaitis-Keller, J. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; Dec; 28(4):791-804.
- 43.) **Hording, U**, Daugaard, S., Iversen A.K.N., Knudsen J., Bock J.E., Norrild, B.: Human papillomavirus Type 16 in Vulvar Carcinoma, Vulvar Intraepithelial Neoplasia and associated Cervical Neoplasia. *Gynecol. Oncology* 1991 Jul; 42(1):22-6.
- 44.) **Hording, U**, Human papillomavirus in epithelial neoplasia of the vulva and the uterine cervix. On the prevalence and possible significance of some genital HPV infections. *Dan Med Bull* 1995; Apr; 42(2):155-61.
- 45.) **Horn, LC**, Beckmann MW; Beller A; Schmidt D; Ulrich U; Hantschmann P; Wittekind C Titel: Änderungen der TNM-Klassifikation gynäkologischer Tumoren. [Changes in the TNM classification of gynecological tumors]. *Pathologe*; 2010 Sep;31(5):367-73.
- 46.) **Ikenberg, H**, Status of papillomaviruses and their diagnosis in preventive screening. *Ther Umsch.* 2002 Sep; 59(9):489-94.
- 47.) **Iversen, T**, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998; Jun; 91(6):969-72.
- 48.) **Jhingran, A**, Eifel, P. Perioperative and postoperative complications of intracavitary radiation for FIGO Stage I-III carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Mar 15; 46(5):1177-83.
- 49.) **Jones, RW**, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstst Gynevol* 1994; Nov; 84(5):741-5.

- 50.) **Jones, RW**, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997; Sep; 90(3):448-52.
- 51.) **Joura, EA**, Losch A, Haider-Angeler MG, Breiteneker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod. Med* 2000 Aug; 45(8):613-5.
- 52.) **Joura, EA**, Leodolter S, Hernandez –Avila M, Whreeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM,, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet* 2007; May 19; 369(9574):1693-702.
- 53.) **Judson, PL**, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virning BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; May; 107(5):1018-22.
- 54.) **Kagie, MJ**, Kenter GG, Zomerdijsk-Nooijen Y, Hermans J, Schuurin E, Timmers PJ, Trimbois JB, Fleuren GJ. Human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the vulva, in various synchronous epithelial changes and in normal vulvar skin. *Gynecol Oncol* 1997; Nov; 67(2):178-83.
- 55.) **Kimmig, R**, Kürzl, R.. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Vulvakarzinom. München: Tumorzentrum Manual, 2001: 11-12.
- 56.) **Kjaer SK**, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Feb; 10(2):101-6.
- 57.) **Koyamatsu, Y**, Yokoyama, M., Nakao, Y., Fukuda, K., Saito, T., Matsukuma, K., Iwasaka, T. A comparative analysis of human papillomavirus types 16 and 18 and expression of p53 gene and Ki-67 in cervical, vaginal, and vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 2003; Sep; 90(3):547-51.
- 58.) **Küppers, V**, Bender, H. G.. Neoplasien der Vulva. In: Küppers, V., Bender, H. G.. Blickdiagnostik Vulva. München: Urban & Fischer, 2003: 103-164.
- 59.) **Kürzl, R**, Prätherapeutische Diagnostik. In: Kimmig, R., Kürzl, R.. Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Vulvakarzinom. München: Tumorzentrum Manual, 2001: 11-12.
- 60.) **Kürzl, R**, Messerer, D. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1989; Feb; 32(2):143-50.
- 61.) **Kumar, S**, Shah, J.P., Bryant C.S., Imudia, A.N., Morris, R.T., Malone J.M.: A comparison of younger vs. older women with vulvar cancer in the United States. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* e1-4 (2008).
- 62.) **Lavie, O**, Comerci, G., Daras, V., Bolger, B. S., Lopes, A., Monaghan, J. M.. Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; Jan; 72(1):82-6.
- 63.) **Leminen, A**, Forss, M., Paavonen, J.. Wound complications in patients with carcinoma of the vulva Comparison between radical and modified vulvectomies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; Dec; 93(2):193-7.

- 64.) **Losch, A**, Joura EA. Vulvar neoplasia in young women. *Gynecol Oncol* 1999; Dec; 75(3):519.
- 65.) **Madeleine, MM**, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, Kurman RJ, Beckmann AM, Hagensee ME, Galloway DA. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Oct 15; 89 (20):1516-23. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 1997 Dec 17; 89 (24):1896.
- 66.) **Maggino, T**, Landoni, F., Sartori, E., Zola, P., Gadducci, A., Alessi, C., Soldà, M., Coscio, S., Spinetti, G., Maneo, A., Ferrero, A., Konishi de Toffoli, G. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000; Jul 1; 89(1):116-22.
- 67.) **Messing, MJ**, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 1995; Jul; 86(1):51-4.
- 68.) **Meyer, T**, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int*. 2003 Mar;16(3):146-53.
- 69.) **Modrow, S**, Dorsch S. Antibody responses in parvovirus B19 infected patients. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Jun; 50(5):326-31.
- 70.) **Munoz, N**, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; Feb 6; 348(6):518-27.
- 71.) **Munoz, N**, Bosch FX, Castellsagué X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; Aug 20; 111(2):278-85.
- 72.) **Nauth, HF**, Bösartige Veränderungen des weiblichen Genitales. In: Nauth. H. F.. *Gynäkologische Zytodiagnostik*. Stuttgart, 2002: 165-254.
- 73.) **Nowell, PC**, The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976, Oct 1; 194(4260):23-8.
- 74.) **Paavonen, J**, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial, *Lancet* 2007; Jun 30;369(9580):2161-70.
- 75.) **Paavonen, J**, and the FUTURE II Study Group. Baseline demographic characteristics of subjects enrolled in international quadrivalent HPV (Types 6/11/16/18) vaccine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; Jun;24(6):1623-34.
- 76.) **Parkin DM**, Bray F. Chapter Two: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; Aug 31; 24 Suppl 3:S3/11-25.
- 77.) **Partridge JM**, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jan;6(1):21-31.
- 78.) **Pfleiderer A**, Milestones in Gynecological Oncology over the Last 20 Years] *Onkologie*. 2000 Dec;23(6):615-618.
- 79.) **Riede, UN**, Wiestler, O. D., Müller, Hj.. Autonomes Zellwachstum (Tumorpathologie). In: Riede, U.-N., Schaefer, H.-E.. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2004.
- 80.) **Riethmuller, D**, Seilles E. Immunity of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus evasion. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2000 Dec; 29(8):729-740.

- 81.) **Robert-Koch-Institut**, Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. Epidemiologisches Bulletin 2007; 12; 97-103.
- 82.) **Roden, RB**, Hubbert NL, Kirnbauer R, Breitburd F, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 capsids agglutinate mouse erythrocytes through a proteinaceous receptor. J Virol. 1995 Aug;69(8):5147-51.
- 83.) **Rollason, TP**, Pathology of invasive vulvar lesions. In: Luesley, D. M. Cancer and pre-cancer of the vulva. London: Arnold, 2000: 30-46.
- 84.) **Rouzier, R**, Morice, P., Haie-Meder, C., Lhomme, C., Avril, M.-F., Duvillard, P., Castaigne, D. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. Gynecol Oncol 2001; Jun; 81(3):414-9.
- 85.) **Schiffman, M**, Castle P, Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: Human papillomavirus infection and cervical neoplasia. J Nat Cancer Inst 2003; Mar 19; 95(6):E2.
- 86.) **Schnürch, HG**, Vulvakarzinom – Diagnostik und Therapie. Der Urologe – Springer Verlag 2004; 43: 849-860.
- 87.) **Sturgeon, SR**, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). Am J Obstet Gynecol 1992; May; 166(5):1482-5.
- 88.) **The FUTURE II Study Group**, Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. J Infect Dis 2007; Nov 15; 196(10):1438-46.
- 89.) **Tyring, SK**, Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 2003; Sep; 189(3 Suppl):S17-23.
- 90.) **Uhl, B**, Gynäkologie und Geburtshilfe compact, Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009.
- 91.) **Van der Velden, J**, Surgery in the primary management of vulvar cancer. In: Luesley, D. M. Cancer and precancer of the vulva. London: Arnold, 2000: 106-119.
- 92.) **Van Seters, M**, van Beurden, M., de Craen, A. J. M.. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. Gynecol Oncol 2005; May; 97(2):645-51.
- 93.) **Villa, LL**, Costa RLLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; May; 6(5):271-8.
- 94.) **Villa, LL**, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Brown DR, Ferenczy A, Harper DM, Koutsky LA, Kurman RJ, Lehtinen M, Malm C, Olsson SE, Ronnett BM, Skjeldestad FE, Steinwall M, Stoler MH, Wheeler CM, Taddeo FJ, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Marchese R, Esser MT, Bryan J, Jansen KU, Sings HL, Tamms GM, Saah AJ, Barr E. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine. 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83.
- 95.) **Winer, RL**, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis. 2005 Mar 1;191(5):731-8.
- 96.) **Yangling, O**, Shulang, Z., Rongli, C., Bo, L., Lili, C., Xin, W. Genetic imbalance and human papillomavirus states in vulvar squamous cell carcinomas. Eur. J. Gynaec. Oncol. – ISSN: 0392-2936, XXVIII, n. 6, 2007.

- 97.) **Zur Hausen, H**, Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; May; 2(5):342-50.
- 98.) **Zur Hausen, H**, de Villiers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol.* 1981 Oct; 12(2 Pt 2):S124-8.
- 99.) **Zur Hausen, H**, Gissmann L, Schlehofer JR. Viruses in the etiology of human genital cancer. *Prog Med Virol.* 1984; 30: 170-86.
- 100.) **Zur Hausen, H**, Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):690-8.
- 101.) **Zur Hausen, H**, Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989; Sep 1; 49(17):4677-81.
- 102.) **Zur Hausen, H**, Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; Feb; 36(2 pt 2):794.
- 103.) **Zur Hausen, H**, Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977; 78:1-30.

Abbildungen, Tabellen und Diagramme

Abbildung 1: Struktur humaner Papillomviren (HPV), Seite 2

Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen mit Vulva- bzw. Vaginalkarzinom, Seite 7

Abbildung 3: Lichen sclerosus, Seite 9

Abbildung 4: Vulvakarzinom, Seite 10 und Seite 11

Abbildung 5: Vulvakarzinom, Seite 15

Abbildung 6: Infiltrationstiefe beim Plattenepithelkarzinom der Vulva, Seite 15

Abbildung 7: Radikaloperation der Vulva, Seite 16

Tabelle 1: Stadieneinteilung Vulvakarzinom (2010), Seite 12

Tabelle 2: Klinische Daten, Tumorcharakteristika, Tumorstadien und operative Methode von 224 Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom seit 1980, Seite 27

Tabelle 3: Identifikation von HPV-DNA in 36 Proben aus invasiven Vulvakarzinomen, Seite 30

Diagramm 1: Absolute Anzahl (blaue Raute), mittleres Alter (rotes Quadrat) und Lebensalter ≤ 50 Jahre (grünes Dreieck) von Frauen mit Vulvakarzinom, Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Seite 29

Diagramm 2: Prozentuale Verteilung von Vulvakarzinomen in den angegebenen Zeiträumen, Seite 25

Abkürzungen (alphabetisch geordnet)

CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EV	Epidermodysplasie verruciformis
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPV	Humane Papillomviren
HR	high risk
LR	low risk
mm	Millimeter
n	Anzahl
pRB	Retinoblastom-Protein
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Monika Hampl für das Ermöglichen dieser Arbeit, sowie die geduldige und kollegiale Zusammenarbeit bedanken, die auch nach meinem Umzug nach Süddeutschland möglich war.

Herzlicher Dank gilt Frau Löhrmann aus dem histomorphologischen Labor, die mir eine große Hilfe war, sowie der Statistikerin Frau Ulrike Schulz für ihre Unterstützung.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mir beigebracht haben, Dinge, die man angefangen hat, zu Ende zu bringen

Zu guter Letzt danke ich meiner Schwester, meinem Mann und meinen Kindern, die meine moralische Stütze waren und sind.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Deckers-Figiel
Vorname	Stella-Maria Lucie
Geburtsdatum	17.04.1975
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung

1981 – 1985	Besuch der Montessori-Grundschule in Düsseldorf
1985 – 1994	Besuch des St.-Ursula-Gymnasiums in Düsseldorf

Studium

1994 - 2003	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf. Beendigung des Studiums mit der Gesamtnote „gut“.
-------------	---

Beruflicher Werdegang

01.09.2004 – 31.08.2007	Tätigkeit als Assistenzärztin bei Dr. med. U.-D. Rosseck, Krankenhaus Neuwerk, Mönchenglad-bach
01.06.2008 – 31.10.2010	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Frauenklinik Rheinfelden, Chefarzt Dr. med. M. Hauschild
01.11.2010 – 30.04.2011	Tätigkeit als Assistenzärztin im Evangelischen Diakoniekrankenhaus Freiburg, Chefarzt Prof. Dr. D. Watermann
01.05.2011 – 30.06.2012	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Frauenklinik Rheinfelden, Chefarzt Dr. med. H. Dieterich
08.02.2012	Facharztprüfung Frauenheilkunde und Geburtshilfe
01.07.2012 – 15.11.2012	Tätigkeit als Fachärztin in der Praxis Dr. med. C. Bruder in Lörrach
Seit 01.04.2013	Niedergelassen in CH-4313 Möhlin, AG

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

20.05.2013, Stella-Maria Lucie Deckers-Figiel

Unterschrift