

# 1 Epidemiologie und Risikofaktoren

## Epidemiologie der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)

### Statements

- Die Inzidenz der VIN hat erheblich zugenommen. Das mittlere Erkrankungsalter hat deutlich abgenommen.

Die VIN ist die häufigste präinvasive Erkrankung der Vulva. Seit den 1970er Jahren hat die Inzidenzrate deutlich zugenommen und sie hatte sich in den 1980er Jahren bereits verdoppelt [24]. Im Jahre 2000 (ca. 2,9 Fälle pro 100 000 Frauen pro Jahr) lag sie bereits fünfmal so hoch wie noch 1973 (ca. 0,6 pro 100 000) und der Anstieg war am stärksten bei Frauen, die jünger als 65 Jahre waren (Abb. 1). Während der Anteil von Frauen unter 50 Jahren mit VIN 2 oder 3 von 1985–1988 noch bei 41 % lag, betrug er in Zeitraum von 1994–1997 60 % [17]. Kürzlich veröffentlichte Daten aus den USA geben insgesamt eine Vervielfachung der Inzidenz der VIN in den letzten 30 Jahren an [13–15, 17]. Derzeit geht man von einer Inzidenz von 7 pro 100 000 Frauen aus. Als Gründe für den Anstieg der VIN-Fälle kommen eine steigende Inzidenz von HPV-Neuinfektionen des unteren Genitaltraktes und/oder Verbesserungen diagnostischer Verfahren in Betracht.

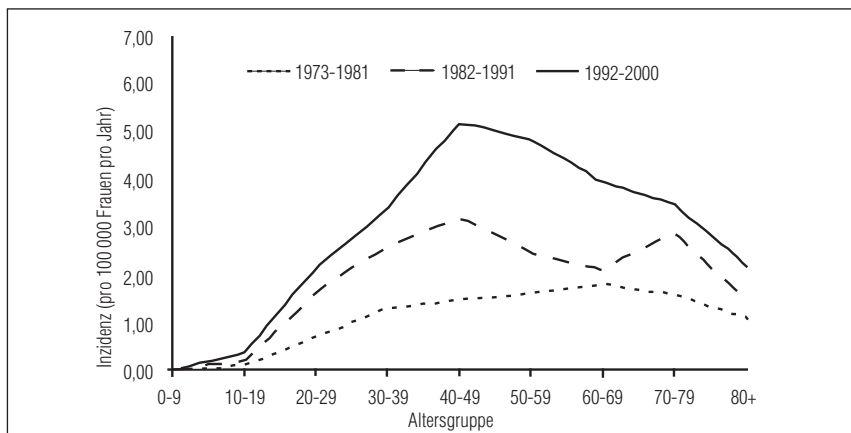


Abbildung 1. Inzidenz der VIN 3. Die Kurven zeigen Daten für verschiedene Beobachtungszeiträume und Altersgruppen. Die Inzidenz stieg zwischen 1973 und 2000 um 411 % [14].

## Epidemiologie des Vulvakarzinoms

### Statements

- ❑ Der Inzidenzanstieg des invasiven Vulvakarzinoms ist deutlich geringer als bei der VIN. Auch hier sind zunehmend jüngere Frauen betroffen.

Das Vulvakarzinom ist das vierthäufigste Genitalkarzinom. Es ist ca. fünfmal seltener als das Zervixkarzinom (Inzidenz 12 pro 100 000 Frauen). In Deutschland erkranken jährlich ca. 1600 Frauen und ca. 620 starben an Vulvakarzinomen (Daten aus 2004). Die Inzidenz liegt bei ca. 2,5/100 000 und die Mortalität bei ca. 1,3/100 000 (RKI, 2006).

Wie auch bei der hochgradigen VIN (siehe unter VIN), jedoch geringer ausgeprägt, fand sich in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Inzidenz, besonders bei jüngeren Frauen [1, 3, 8, 14, 16, 17, 20]. Es zeigte sich in den USA ein jährlicher Anstieg der Inzidenz des Vulvakarzinoms um 0,6 % zwischen 1975 und 2003 (SEER Cancer Statistics Review). Eine andere Studie berechnete eine Steigerung der Inzidenz von 20 % zwischen 1973 und 2000 [14]. Diese Zunahme ist vor allem durch die häufigere Diagnosestellung dieser Tumoren bei jungen Frauen bedingt: In einer österreichischen Studie stieg der Anteil von unter 50-jährigen Patientinnen von 6 % im Zeitraum 1985–1988 auf 16 % im Zeitraum 1994–1997, was etwa einer Verdreifachung dieses Anteils entspricht [17]. Im Zeitraum von 1965–1974 lag der Altersgipfel bei der Diagnosestellung eines Vulvakarzinoms bei > 70 Jahren. Diese Altersstruktur hat sich in der letzten Dekade mit der Entwicklung eines zweiten Gipfels unter 50 Jahren verändert (Abb. 2) [15].

Zwischen 1977–1999 waren 24,2 % der Patientinnen in Deutschland bei Diagnosestellung jünger als 60 Jahre [4]. In den USA fanden sich ungefähr 0,2 % der Karzinome bei Frauen, die jünger als 20 Jahre waren, und 26,9 % bei Frauen unter 55 Jahren.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Vulvakarzinomen sind neben einer persistierenden HPV-Infektion und damit assoziierten VIN auch andere anogenitale intraepitheliale Neoplasien oder Karzinome sowie Herpes genitalis, Syphilis und Immunschwächesyndrom (z. B. AIDS) identifiziert worden [2, 19].

Die Progressionszeit einer VIN in ein invasives Vulvakarzinom ist nicht durch Daten belegt; ihre Abschätzung ist lediglich im Analogieschluss vom Zervixkarzinom möglich. Bei der CIN zieht sich dieser Prozess bis zur Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms wahrscheinlich über 10 bis 12 Jahre hin [23].

Nicht infektionsassoziierte Faktoren, die das Risiko für ein Vulvakarzinom erhöhen, sind das Rauchen, nordeuropäische Abstammung sowie Lichen sclerosus und squamöse Hyperplasie.

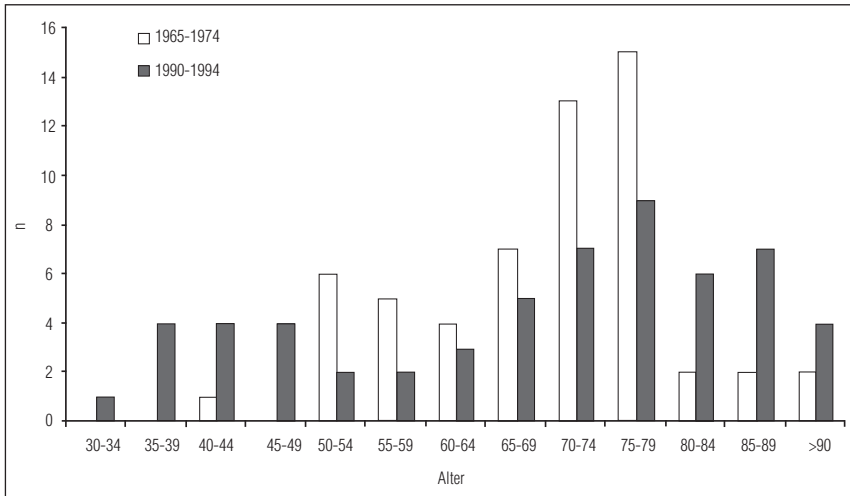


Abbildung 2. Altersverteilung der Patientinnen mit Vulvakarzinom 1965–1974 und 1990–1994 [15].

## 2 Prävention/Früherkennung

### Primärprävention

#### Statements

- ❑ Eine primäre Prävention der HPV-assoziierten VIN und invasiven Karzinome ist durch die Vermeidung einer genitalen Infektion mit HPV möglich.

Die Primärprävention besteht in der Verhinderung einer HPV-Infektion als Ursache der VIN (in 90 %) [6] und des Vulvakarzinoms (in 40–60 %) [21]. Ob eine adäquate Behandlung eines Lichen sclerosus einen primärpräventiven Ansatz für einen Teil der HPV-negativen Vulvaneoplasien darstellt, ist derzeit nicht bekannt.

Seit 2006 stehen prophylaktische Impfstoffe zur Verhinderung einer HPV-16/18-Infektion zur Verfügung. Die Impfstoffe bestehen aus leeren Virushüllen (VLPs, virus-like particles) ohne infektiöse DNA, sodass die HPV-Impfung keine Infektion auslösen kann. Die VLPs sind hoch immunogen und lösen eine Antikörperbildung aus, die ein Vielfaches der Titer nach einer natürlichen Infektion betragen [9, 26]. Die Impfstoffe sind gut verträglich ohne schwere Nebenwirkungen. Die Impfstoffe sind rein prophylaktisch und sollten deshalb jungen Mädchen vor Aufnahme des ersten Geschlechtsverkehrs verabreicht werden. In diesem Kollektiv besteht ein nahezu 100%iger Impfschutz gegen die Entwicklung einer impftyp-assoziierten (HPV 16/18) zervikalen oder vulvären Präneoplasie über einen Beobachtungszeitraum von max. 5 Jahren [5, 9, 22, 26].

In den Intention-to-treat-Gruppen der Studien mit dem tetravalenten Impfstoff, d. h. also in der Gesamtgruppe mit ~80 % HPV(-) und 20 % HPV(+)-Frauen im Alter von 16–25 Jahren lag die Effektivität einer Impfung bei insgesamt nur 20 bzw. 34 % nach 3 Jahren für zervikale bzw. vulväre Läsionen. Die Effektivität nahm über die Zeit zu – bei nachlassendem Einfluss der schon zum Zeitpunkt der Impfung bestehenden prävalenten HPV-Infektion. Es konnte bisher nur in der Gruppe der primär HPV(-)-Frauen ein effektiver Impfschutz gezeigt werden [5, 18]. Es besteht keine therapeutische Wirksamkeit. Es wird derzeit keine HPV-Testung vor der Impfung empfohlen (siehe S3-LL HPV-Impfung).

Man geht davon aus, dass ca. 80–90 % der VIN und bis zu 40–60 % der Vulvakarzinome bei einer flächendeckenden Impfung (Primärprävention) verhindert werden können.

Die VIN der prämenopausalen Frauen ist in einem Großteil der Fälle HPV-induziert. Vorherrschend ist der onkogene Typ HPV 16, dessen DNA in über 80 % der VIN-Läsionen nachgewiesen werden kann, gefolgt von HPV 33 mit ca. 10 % [6].

Die hochgradige VIN ist eine Präkanzerose. Die Progressionsrate von der VIN 3 zum invasiven Karzinom bei 88 unbehandelten Frauen wurde in einem systematischen Übersichtsartikel auf 9 % geschätzt, in der behandelten Gruppe entwickelten 6,5 % ein Vulvakarzinom [25]. In einer weiteren Arbeit [16] betrug die Progressionsrate trotz Behandlung 3,8 %.

Die VIN tritt nicht selten multifokal auf und rezidiert in ca. 30 % der Fälle [10, 12, 16]. Des Weiteren finden sich oft multizentrische Läsionen (Kombination mit CIN, VAIN, AIN und den entsprechenden Karzinomen), die synchron oder metachron auftreten können und mit denselben oder unterschiedlichen HPV-Subtypen infiziert sind [7, 11]. Aus diesem Grund ist bei Auftreten einer Läsion immer eine eingehende kolposkopische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereiches durchzuführen.

## Sekundärprävention

### Statements

- ❑ Ein spezifisches Screening zur Detektion des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen existiert nicht. Eine suffiziente Untersuchung der gesamten Vulva ist obligater Bestandteil der gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung.

Die Sekundärprävention besteht in der frühzeitigen Diagnostik und sanierenden Operation der präinvasiven Läsionen (VIN). Ein spezifisches Screening zur Detektion des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen existiert nicht. Die Früherkennung erfolgt durch Diagnose der präinvasiven Veränderungen im Rahmen der frauenärztlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchung. Die Teilnehmerate an dieser gynäkologischen, jährlich durchzuführenden Untersuchung beträgt bei Frauen in Deutschland zur Zeit unter 50 %. Leider ist die Teilnahme älterer Frauen an der gynäkologischen Krebsfrüherkennungsuntersuchung geringer.