

Diplomarbeit

**Therapie der HPV assoziierten VIN-
psychosexuelle und ästhetische Konsequenzen**

eingereicht von

Julia Deban

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerda Trutnovsky

Graz, 01.09.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.09.2022

Julia Deban eh

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich während des Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner großartigen Betreuerin Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Gerda Trutnovsky, welche mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für jegliche Fragen hatte.

Besonderer Dank kommt auch meinem Partner Dr. med. Michael Kruger zu, welcher mich in allen Phasen des Studiums begleitet, ausgehalten und zum Durchhalten motiviert hat.

Auf diesem Wege möchte ich außerdem meine Dankbarkeit meiner gesamten Familie gegenüber zum Ausdruck bringen.

Aus tiefsten Herzen möchte ich meinen Eltern, Christine Deban und Dipl. Ing. Ivan Deban, danken, welche mir das Studium finanziert haben, mir mental immer zur Seite standen und es mir ermöglicht haben meinen Traum des Medizinstudiums zu verfolgen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract	X
1. Einleitung	1
1.1 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN):.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Nomenklatur.....	2
1.1.2.1 LAST- Klassifikation.....	3
1.1.2.2 Low-grade-squamous intraepithelial lesion.....	3
1.1.2.3 High-grade-squamous intraepithelial lesion.....	3
1.1.3 Risikofaktoren.....	4
1.1.3.1 Humane Papillomaviren.....	4
1.1.3.1.1 Klassifikation und Aufbau.....	4
1.1.3.1.2 Tropismus.....	5
1.1.3.1.3 Lebenszyklus.....	5
1.1.3.1.3.1 Die produktive Infektion.....	5
1.1.3.1.3.2 Die nicht-produktive Infektion.....	6
1.1.3.1.4 Transmission.....	7
1.1.3.1.5 „HPV-Clearance“ und Persistenz.....	7
1.1.3.1.6 Prävention – HPV Impfung.....	8
1.2 Klinik.....	8
1.3 Diagnostik.....	9
1.3.1 Anamnese.....	9
1.3.2 Inspektion.....	9
1.3.3 Vulvoskopie.....	10
1.3.4 Weiterführende Diagnostik.....	10
1.4 Therapie.....	11
1.4.1 Chirurgische Therapie.....	11
1.4.2 Medikamentöse Therapie.....	12
1.5 Psychosexualität.....	13
1.6 Kosmetisches Resultat.....	14
2. Methoden	15
2.1 Literaturrecherche.....	15
2.2 PITVIN Studie.....	15

2.3 Fotodokumentation	16
2.4 Studienpopulation	17
2.5 VASS	17
2.6 GAIS	18
2.7 Beurteilungsverfahren.....	18
2.8 Deskriptive Analyse.....	21
2.8.1 Größe der Läsion.....	22
2.8.2 Schweregrad.....	22
2.8.3 GIOI	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Patientenmerkmale	23
3.2 Fotoanalyse	23
3.3 Art der Läsion	24
3.4 Betroffene Areale.....	24
3.5 Größe der Läsion	25
3.6 Schweregrad	26
3.7 Global impression of improvement (GIOI)	27
4. Diskussion	29
5. Conclusio	34
Literaturverzeichnis.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abb. - Abbildung

bzw. - beziehungsweise

cm - Zentimeter

DNA - Desoxyribonukleinsäure

dVIN - differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie

GAIS - global aesthetic improvement scale

GIOI - global impression of improvement

HPV - Humanes Papillomavirus

hrHPV - high risk humanes Papillomavirus

INF γ - Interferon gamma

ISSVD - International Society for the Study of vulvar disease

LAST - lower anogenital squamous terminology

mm - Millimeter

PITVIN - Primary Imiquimod Treatment versus Surgery for Vulvar Intraepithelial Neoplasia

SAW - Standardabweichung

STDs - sexually transmitted diseases

TH1-Zellen - T-Helfer-Zellen

uVIN - usual vulvar intraepithelial neoplasia

v.a - vor allem

VASS - vulvar architecture severity scale

vH-SIL - vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion

VIN - vulväre intraepitheliale Neoplasie

vL-SIL - vulvar low-grade squamous intraepithelial lesion

z.B. - zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: INZIDENZ DER VIN 3.....	2
ABBILDUNG 2: DIE AREALE DER VULVA.....	17
ABBILDUNG 3: IN DER STUDIE VERWENDETE BEURTEILUNGSTABELLE.....	19
ABBILDUNG 4: BEURTEILUNGSTABELLE NACH DER BEARBEITUNG.....	20
ABBILDUNG 5: BETROFFENE AREALE	25
ABBILDUNG 6: GRÖSSE DER LÄSION.....	26
ABBILDUNG 7: SCHWEREGRAD	27
ABBILDUNG 8: GLOBAL IMPRESSION OF IMPROVEMENT	28
ABBILDUNG 9: PATIENTIN VOR THERAPIE MIT IMIQUIMOD 5%.....	31
ABBILDUNG 10: PATIENTIN NACH THERAPIE MIT IMIQUIMOD 5%.....	31
ABBILDUNG 11: PATIENTIN VOR CHIRURGISCHER THERAPIE.....	31
ABBILDUNG 12: PATIENTIN NACH CHIRURGISCHER THERAPIE.....	32

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PATIENTENMERKMALE	23
TABELLE 2: FOTOANALYSE	23
TABELLE 3: ART DER LÄSION	24
TABELLE 4: BETROFFENE AREALE	25
TABELLE 5: GRÖSSE DER LÄSION	26
TABELLE 6: SCHWEREGRAD DER LÄSION	27
TABLE 7: GLOBAL IMPRESSION OF IMPROVEMENT	28

Zusammenfassung

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) ist eine prä-maligne Läsion mit einer Proliferation atypischer Keratinozyten im Vulvaepithel. Das Potenzial zur bösartigen Progression liegt bei rund 10%. Die Inzidenz der vulvären hochgradig squamösen intraepithelialen Läsion (vH-SIL) ist in den letzten Jahrzehnten weltweit steigend. Rund 89% der vH-SIL sind durch hrHPV verursacht. Die chirurgische Exzision gilt derzeit als Goldstandard in der Therapie der vH-SIL, kann jedoch mit Rezidiven, Architektur- und Kosmetikveränderungen der Vulva und einer damit einhergehenden psychosexuellen Belastung für die Frauen vergesellschaftet sein. Imiquimod 5% Creme ist ein topisch angewandter Immunmodulator, der seit Jahren im off-label-use zur Therapie der vH-SIL eingesetzt wird und durch Stimulation einer lokalen Immunreaktion eine HPV-Clearance erzielen kann. Ziel dieser Arbeit ist es, die chirurgische Exzision und die Therapie mit Imiquimod 5%, vor allem in Bezug auf das kosmetische Resultat, genauer zu untersuchen, zu vergleichen und die Nichtunterlegenheit von Imiquimod zu beweisen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Bewertung, deskriptive Datenanalyse und Interpretation der Fotodokumentation, welche aus der PITVIN-Studie stammt, vorgenommen. Bei der PITVIN-Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Studienpopulation umfasste 110 Frauen in einem Alter zwischen 18 und 82 Jahren mit einer histologisch gesicherter vH-SIL.

In diese Diplomarbeit floss die Fotodokumentation von 37 Patientinnen, welche eine chirurgische Therapie und von 40 Patientinnen, welche für eine topische Therapie mit Imiquimod 5% randomisiert wurden, mit ein (33 Patientinnen aus der PITVIN Studie wurden aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt). Die Bilder wurden von 3 verblindeten Untersuchern & Untersucherinnen mithilfe der „Global aesthetic improvement scale (GAIS)“ und einer modifizierten Version der „Vulvar architecture severity scale (VASS)“ bewertet. Ziel war es, das ästhetische Erscheinungsbild der Vulva nach den beiden unterschiedlichen Therapien zu vergleichen.

Bei der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten „Intention-to-treat“-Analyse, wurde die „global impression of improvement“ zum Zeitpunkt U6 bzw. U9 ermittelt. Dieses wurde bei 23 von 37 (62%) Patientinnen nach chirurgischer Exzision und bei 28 von 40 (70%) Patientinnen nach topischer Therapie mit Imiquimod 5% als „sehr viel besser“ bewertet.

Bei 26 von 37 (70%) Patientinnen nach chirurgischer Therapie und bei 24 von 40 (60%) Patientinnen nach topischer Imiquimod Therapie war subjektiv keine Läsion mehr mit freiem Auge zu erkennen. Der Schweregrad der Läsion (Architekturveränderungen) wurde nach chirurgischer Therapie bei 31 von 37 (84%) Frauen und nach topischer Imiquimod Therapie bei 32 von 40 (80%) Frauen als "normal" bewertet.

Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied im kosmetischen Resultat zwischen der Imiquimod- Gruppe und der OP-Gruppe. Allerdings erfolgte die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Analyse nach der "intention-to-treat" Einteilung und nicht nach der Per-Protokoll Einteilung. Hierbei zeigte sich das kosmetische Resultat als vergleichbar.

Abstract

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is a premalignant lesion with proliferation of atypical keratinocytes in the vulvar epithelium. The potential for malignant progression is approximately 10%. The incidence of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion (vH-SIL) has been increasing worldwide within the past decades. Approximately 89% of vH-SIL are caused by hrHPV. Surgical excision is currently considered the gold standard for treatment of vH-SIL, but may be associated with recurrence, architectural and cosmetic changes of the vulva, and may cause psychosexual distress in women. Imiquimod 5% cream is a topical noninvasive immunomodulator that has been used off-label for several years to treat vH-SIL and can achieve HPV clearance by stimulating a local immune response. The aim of this work is to further investigate and compare surgical excision and therapy with imiquimod 5%, especially in terms of cosmetic outcome, and to prove the non-inferiority of imiquimod.

In this thesis, an assessment, descriptive data analysis and interpretation of the photo documentation, which originates from the PITVIN study, was performed. The PITVIN study is a multicenter, prospective, randomized controlled trial. The study population included 110 women between the age of 18 and 82 years with histologically confirmed vH-SIL.

This thesis includes photo documentation of 37 patients randomized to surgical therapy and 40 patients randomized to topical therapy with imiquimod 5% (33 patients from the PITVIN study were not included because of missing data). Images were assessed by 3 blinded examiners using the "Global aesthetic improvement scale (GAIS)" and a modified version of the "Vulvar architecture severity scale (VASS)". The aim was to compare the aesthetic appearance of the vulva after the different therapies.

In the "intention-to-treat" analysis the "global impression of improvement" was determined at the U6 and U9. It was rated as "much better" in 23 of 37 (62%) patients after surgical excision and in 28 of 40 (70%) patients after topical imiquimod therapy. In 26 of 37 (70%) patients after surgical therapy and in 24 of 40 (60%) patients after topical Imiquimod therapy no lesion was subjectively visible to the naked eye anymore. The severity of the lesion (architectural changes) was assessed as "normal" after surgical therapy in 31 of 37 (84%) women and after topical Imiquimod therapy in 32 of 40 (80%) women.

There was no significant difference in cosmetic outcome between the imiquimod group and the surgery group. However, the analysis performed in this study was based on the "intention-to-treat" group and not on the per-protocol group. For the per-protocol group, the cosmetic result was found to be comparable.

1. Einleitung

1.1 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN):

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie ist in den letzten Jahrzehnten weltweit stark steigend (1). Im Zuge einer amerikanischen Studie wurde die Inzidenz der VIN 3 in einem Beobachtungszeitraum von 1973-2000 in diversen Altersgruppen analysiert (siehe Abb 1). Zu beobachten war ein Wachstum von 0,56/100.000 dokumentierten Fällen im Jahr 1973 auf 2,86/100.000 im Jahr 2000. Insgesamt also ein Anstieg der Fälle um ganze 411% (2).

In Deutschland lässt sich eine ähnliche Entwicklung der Inzidenz beobachten. Lag sie im Jahr 1973 noch bei 0,6/100.000, belief sie sich im Jahr 2000 auf 2,9/100.000 und 2006 bereits auf 5-7/100.000 Frauen (3).

Der größte Anstieg der Inzidenz ist bei Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren zu beobachten. Ab dem 50. Lebensjahr wiederum kann ein Abfall der Inzidenz vermerkt werden (2).

Die beobachtete Inzidenzzunahme lässt sich durch eine steigende Verbreitung des HPV Virus erklären. Ein immer früheres Einsetzen der sexuellen Aktivität und vermehrt wechselnde Sexualpartner wirken sich auf die Verbreitung aus. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, dass in den letzten Jahren eine immense Verbesserungen diagnostischer Verfahren stattfand, welche ein frühzeitiges Erkennen und Therapieren auffälliger Läsionen ermöglicht (3,4).

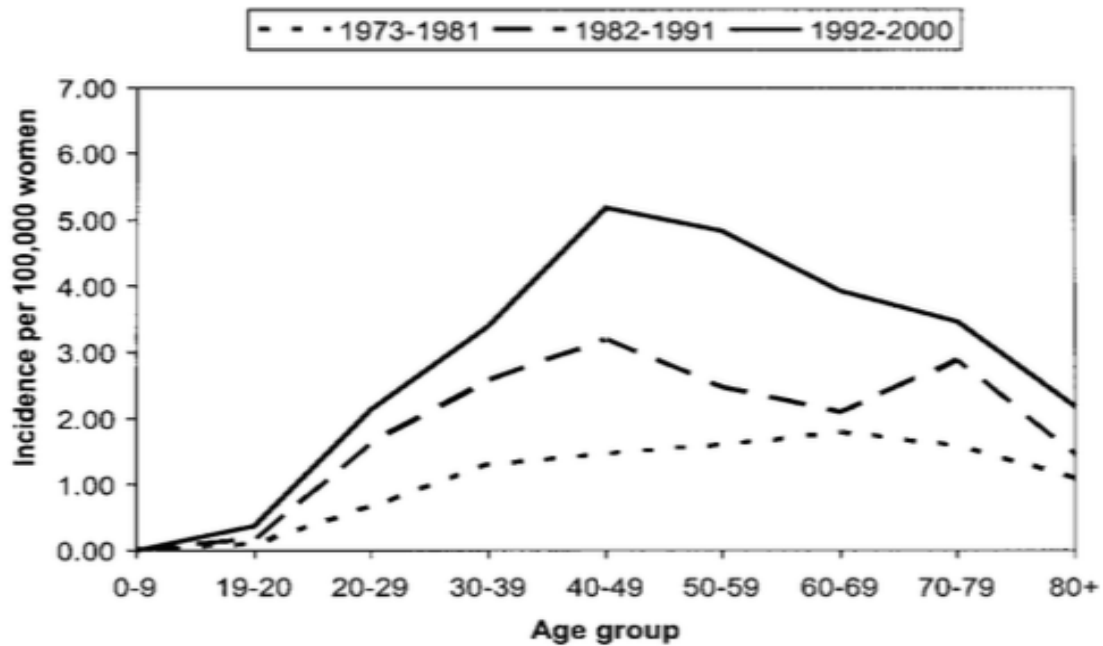


Abbildung 1: Inzidenz der VIN 3 (5).

1.1.2 Nomenklatur

Die Erstbeschreibung einer neoplastischen Veränderung an der Vulva erfolgte bereits vor mehr als 100 Jahren unter dem Begriff der „Dyskeratose erythroplasiiforme de la muqueuse“ (5,6). Bis zur Entwicklung der heute verwendeten Klassifikation, wurden Läsionen der Vulva unter den verschiedensten Bezeichnungen geführt (6).

Im Jahre 1976 veröffentlichte die „International Society for the Study of vulvar disease (ISSVD)“ die „new nomenclature for vulvar disease-histopathological classification of vulvar dystrophies“ (7), welche Läsionen an der Vulva in vulväre Atypien mit oder ohne Dystrophie, Morbus Paget der Vulva und squamöses Zellkarzinom in situ einteilte (5).

1982 gelang erstmals die Detektion und Isolation der HPV DNA aus einer vulvären Läsion (7). Aus diesem Grund wurde seit 1986 die Nomenklatur der vulvären Läsionen genauso wie bei Läsionen an der Cervix uteri gehandhabt. Unterschieden wurde zwischen VIN 1 (milde Dysplasie), VIN 2 (moderate Dysplasie) und VIN 3 (schwere Dysplasie) (1). 2004 wurde von der ISSVD eine neue Klassifikation erstellt, welche auf den zwei möglichen Entstehungswegen einer VIN basierte. Somit wurde ab diesem Zeitpunkt zwischen der HPV assoziierten „usual VIN“ bzw. klassischen VIN und der nicht HPV assoziierten „dVIN“ unterschieden (4).

Heute werden Läsionen im anogenitalen Bereich nach der „lower anogenital squamous terminology (LAST)“ Klassifikation, entwickelt von der „ISSVD“, eingeteilt (6).

1.1.2.1 LAST- Klassifikation

Die LAST- Klassifikation nach ISSVD (2015) unterscheidet zwischen:

- „low-grade-SIL of the vulvar“ oder „vulvar LSIL“
- „high-grade-SIL of the vulvar“ oder „vulvar HSIL“
- „vulvar intraepithelial lesion, differentiated type“: (5)

1.1.2.2 Low-grade-squamous intraepithelial lesion

Die „vulvar low-grade squamous intraepithelial lesions“ (=vLSIL) ist eine benigne Erkrankung der Vulva, welche sich klinisch durch Condylomata plana oder leichte Dysplasien mit HPV assoziierten Hautveränderungen präsentiert. Sie ist in 90% der Fälle mit einer Infektion durch HPV low-risk-Typen (v.a. Typ 6 & 11) vergesellschaftet, nicht als Präkanzerose einzustufen und hat ein hohes Potenzial zur Spontanremission (3,6).

1.1.2.3 High-grade-squamous intraepithelial lesion

Die „vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion“ (=vH-SIL) ist auch als „klassische-VIN“ oder „usual-VIN“ (uVIN) bekannt und mit einem Vorkommen von über 90% die häufigste prä-maligne Dysplasie atypischer Keratinozyten im Vulvaepithel. Sie tritt vor allem bei jüngeren Patientinnen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auf und steht in Verbindung mit einer Infektion durch HPV high-risk Typen. Derzeit kann in rund 89% der Läsionen eine Infektion mit HPV Viren nachgewiesen werden, wobei am häufigsten die Subtypen HPV 16 (77%), gefolgt von HPV 33 (10%) und HPV 18 (3%) detektiert werden (6,8,9,10).

Charakteristisch für das Erscheinungsbild der vH-SIL sind multifokale und multizentrische Läsionen. Aufgrund dessen besteht für Patientinnen mit vH-SIL ein erhöhtes Risiko auch an einer analen, vaginalen oder cervikalen intraepithelialen Neoplasie zu erkranken. Das Risiko der Progression einer vH-SIL in ein invasives Plattenepithelkarzinom liegt bei rund 10%. Assoziiert ist das Risiko einer schnelleren Progression mit höherem Lebensalter und einem schlechten Immunstatus (8).

1.1.2.4 Vulvar intraepithelial lesion- differentiated type

Die „differenzierte VIN“ (dVIN) weist keine Assoziation zum HPV-Virus auf (11). Vorrangig ist sie bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 60 und 80 Jahren zu beobachten und wird nur selten bei jüngeren Frauen diagnostiziert. Sie tritt häufig in Verbindung mit der Grunderkrankung eines Lichen sclerosus oder Lichen simplex chronicus auf (6,8).

Pathogenetisch liegt dieser Läsion eine p53-Alteration und Überexpression zugrunde, wodurch eine potentiell maligne Zelle ihre Fähigkeit verliert, in die Apoptose einzutreten und infolgedessen unkontrolliert proliferieren kann (12).

Im Gegensatz zur vH-SIL wächst die dVIN vor allem unifokal und unizentrisch (8). In 30% der Fälle entwickelt sich eine dVIN zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom und weist somit eine weitaus größere Tendenz zur Progression auf als die vH-SIL (13).

1.1.3 Risikofaktoren

Bei der Entwicklung von prämaligen Läsionen der Vulva spielen verschiedene Risikofaktoren eine Rolle. Zum einen kann der Lebensstil zur Entstehung einer Erkrankung beitragen. Hierbei sind vor allem der Nikotinabusus, die Ernährung und häufig wechselnde Sexualpartner zu berücksichtigen.

Zum anderen sind das Alter und der Immunstatus der Patientinnen ein nicht zu vernachlässigender Aspekt. Der wohl wichtigste Risikofaktor und die häufigste Ursache einer vH-SIL ist aber die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), worauf im Folgenden näher eingegangen wird (8,14).

1.1.3.1 Humane Papillomaviren

1.1.3.1.1 Klassifikation und Aufbau

Das humane Papillomavirus zählt zur Familie der Papillomaviridae und wird in fünf verschiedene phylogenetische Gattungen unterteilt (Alpha, Beta, Gamma, Mu und Nu) (15,16). Derzeit sind mehr als 200 verschiedene HPV- Typen bekannt (15).

Die rund 40 HPV-Typen, welche im anogenital Bereich vorkommen, zählen zur phylogenetischen alpha-Gattung und lassen sich aufgrund ihres onkogenen Potentials in zwei Risikogruppen unterteilen (17):

- Niedrigrisikogruppe („low-risk“): Vertreter sind die HPV-Typen 6 & 11. Verursacher von vL-SIL. Weiters zählen zu dieser Gruppe die Typen 42, 43, 44 und 53 (17,18).
- Hochrisikogruppe („high-risk“): Prominenteste Vertreter sind die HPV-Typen 16 & 18, welche vor allem an der Entstehung von hochgradigen vulvären Läsionen (vH-SIL) beteiligt sind. Weiters zählen die Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 zu dieser Gruppe (17,18).

Das HPV Genom besteht aus einer ringförmigen, doppelsträngigen DNA. Diese codiert für 6 frühe Virusproteine (E₁, E₂, E₄, E₅, E₆ und E₇) und für 2 späte Virusproteine (L₁ und L₂). Die frühen Virusproteine sind in die virale Genexpression und Replikation involviert, während die späten Virusproteine L₁ und L₂ für den Viruszusammenbau am Ende der Replikation und die Verpackung des Virus in sein Kapsid zuständig sind (15,19).

1.1.3.1.2 Tropismus

Das HPV-Virus weist einen Tropismus zu verhornten und unverhornten Plattenepithelien auf und ist somit vorrangig an Arealen der Haut, Mundschleimhaut und im anogenital Bereich zu finden (19,20). Prädisponiert für eine Infektion sind vor allem Lokalisationen, an denen die Schleimhaut kleine Verletzungen aufweist. Diese Läsionen können zum Beispiel im Rahmen des Koitus im Anogenitalbereich entstehen und ermöglichen dem Virus ein einfacheres Eindringen in den Wirt (18).

1.1.3.1.3 Lebenszyklus

1.1.3.1.3.1 Die produktive Infektion

Da das HPV Virus nicht über die Möglichkeit verfügt sich selbst zu replizieren, ist es vollständig vom Replikationszyklus der Wirtszelle abhängig (19). Aus diesem Grund muss das Virus, um eine produktive Läsion verursachen und seinen Lebenszyklus vollenden zu können, zuerst eine sich teilende Basalzelle infizieren und sich als Episom mit einer niedrigen Kopienzahl in den Zellkern integrieren. Die Expression der frühen Virusproteine E₆ & E₇ regt in dieser Phase die Wirtszelle dazu an, kontrolliert zu expandieren, während die Expression von E₂ dafür sorgt, dass die Virusgenome gleichmäßig auf die Tochterzellen verteilt werden. Die Virusreplikation und Vervielfältigung findet erst dann

statt, wenn sich die infizierte Zelle im Zuge ihrer Differenzierung in die Intermediärschicht des Epithels begibt. In der obersten Schicht des Epithels wird anschließend, durch die Expression der späten Virusproteine L₁&L₂, die neu replizierte Virus-DNA auf ihre Freisetzung vorbereitet und in ihr Kapsid gehüllt. Die nun am Ende ihrer Lebensphase angelangte infizierte Epithelzelle stirbt ab und wird zusammen mit einer großen Anzahl an frisch replizierter HPV Virus-DNA, welche nun auf andere Individuen übertragen werden kann, von der Epitheloberfläche abgestoßen (15,16).

Die oben beschriebenen Schritte, welche zu einer produktiven Virus Synthese in der obersten Epithelschicht führen, können sowohl durch HPV „low-risk-Typen“ als auch „high-risk-Typen“ verursacht werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine produktive Infektion Auslöser einer invasiven Läsion ist, ist jedoch verschwindend gering, da der Zellzyklus blockiert wird und die infizierten Zellen regelmäßig von der Epitheloberfläche abgestoßen werden und somit den Körper verlassen (16).

1.1.3.1.3.2 Die nicht-produktive Infektion

Anders verhält es sich bei der nicht-produktiven Infektion mit dem HPV Virus. Diese wird hauptsächlich durch hrHPV Typen verursacht, welche, wie der Name schon vermuten lässt, mit einem hohen Risiko der Progression zu prämaligen und invasiven Läsionen behaftet sind (16). Als Voraussetzung für die Entstehung einer nicht-produktiven Infektion, benötigt es eine Persistenz des HPV Virus (16). Zu den wichtigsten Faktoren, welche mit einer Viruspersistenz vergesellschaftet sind, zählt die Immunantwort des Wirts, welche in diesen Fällen unzureichend ist. Außerdem beeinflussen bestimmte Verhaltensweisen wie Nikotinabusus, Multiparität und vor allem die viralen Eigenschaften den Krankheitsverlauf (15).

Die lange Viruspersistenz hat die Integration der HPV DNA in das Genom der Wirtszelle zur Folge, wodurch es zur Überexpression der Virusproteine E₆ & E₇ über die ganze Epithelbreite kommt (21). Außerdem wird die Herstellung der Kapsidproteine L₁ & L₂ eingestellt. Deshalb kann frisch replizierte DNA nicht mehr verpackt werden und das Virus seinen Lebenszyklus nicht vollenden, was auch als abortive Infektion bezeichnet wird (22). Die Funktion der beiden Virusproteine E₆ & E₇ ist in „high-risk“-Typen und „low-risk“-Typen unterschiedlich (16). So weisen E₆ & E₇ in „high-risk“-Typen eine höhere Affinität zum Tumorsuppressorprotein p₅₃ und zum Retinoblastom-Protein auf als in „low-risk“-Typen (20).

E₆ hat in nicht-produktiven Läsionen die Aufgabe, an p₅₃ zu binden, welches dadurch

strukturell verändert wird und seiner eigentlichen Aufgabe, beschädigte Zellen in die Apoptose zu schicken, nicht mehr nachgehen kann. Dadurch können infizierte Zellen unsterblich (16).

E₇ wiederum bindet an das Retinoblastom-Protein (16). Dieses fungiert normalerweise als Tumorsuppressorprotein und schützt eine Zelle mit beschädigter DNA, indem es im Zellzyklus ihren Übertritt von der G1-Phase in die S-Phase verhindert (23). Kommt es jedoch zur Bindung an E₇ verliert es diese Funktion, was eine ungehinderte Proliferation der betroffenen Zellen und eine Instabilität des Wirtsgenoms nach sich zieht (16).

Mithilfe der oben erläuterten Mechanismen kann eine Infektion mit dem HPV-Virus zur Entstehung einer vH-SIL führen.

1.1.3.1.4 Transmission

Übertragen wird HPV überwiegend als STD („sexually transmitted disease“) im Rahmen des Geschlechtsverkehrs. Die vertikale Transmission einer virustragenden Mutter auf ihr Kind, ist eine weitere Möglichkeit. Am häufigsten wird das HPV Virus hierbei unter der Geburt bei der Passage des infizierten mütterlichen Genitaltraktes übertragen. Auch eine ascendierende Infektion bei vorzeitigem Blasensprung ist eine zu berücksichtigende Möglichkeit der Transmission. Selten können die Viren auch über Finger oder Badewasser übertragen werden (20,24).

1.1.3.1.5 „HPV-Clearance“ und Persistenz

Von der Infektion bis zu Entstehung einer vH-SIL oder eines Karzinoms vergehen oft Jahre bis Jahrzehnte. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine HPV Infektion in Spontanremission geht, sehr hoch (15,18). Die meisten Infektionen, sogar solche der nicht-produktiven Art, können, in 50% der Fälle innerhalb eines Jahres und in 90% der Fälle innerhalb von zwei Jahren, nicht mehr nachgewiesen werden (16). Entweder kann das Virus, durch das Immunsystem, vollständig aus den infizierten Zellen eliminiert werden oder durch die T-Zell-vermittelte-Immunantwort unter eine nicht mehr nachweisbare Grenze gedrückt werden (15).

Allerdings kann bei einem kleinen Anteil der infizierten Frauen die HPV-DNA kontinuierlich nachgewiesen werden. Die Dauer der Persistenz und der HPV-Typ bestimmen das Risiko, eine hochgradige HPV-assoziierte Läsion im Anogenitalbereich zu entwickeln (15,18).

1.1.3.1.6 Prävention – HPV Impfung

Zur Prävention einer Infektion durch das HPV-Virus steht derzeit ein 9-fach Impfstoff (Gardasil9©), welcher gegen die Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 & 58 wirksam ist, zur Verfügung (25).

Empfohlen wird eine Impfung für Jungen und Mädchen ab dem vollendeten 9. Lebensjahr, am besten vor Eintritt in das aktive Sexualleben (25).

Eine aktive Immunisierung beugt bei 95% der Geimpften einer Infektion, mit denen durch den Impfstoff abgedeckten Subtypen und damit assoziierten Erkrankungen des weiblichen Genitales vor (6).

1.2 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der vulvären intraepithelialen Neoplasie ist meist sehr unspezifisch. Das häufigste Symptom, in circa 60% der Fälle, ist der Juckreiz. Weitere typische Beschwerden sind Dysurie, Brennen, Vulvaschmerz, Ulzerationen, Schwellungen im Intimbereich und Kontaktblutungen nach Manipulation oder Geschlechtsverkehr.

Die Patientinnen können sich jedoch auch klinisch völlig asymptomatisch präsentieren, weshalb die Diagnosestellung häufig als Zufallsbefund, bei der visuellen Beurteilung des äußeren Genitals im Zuge der gynäkologischen Routinekontrolle, erfolgt (1,6,14,26).

Lokalisiert sein können die Läsionen im Bereich der gesamten Vulva. Am häufigsten betroffen sind die Bereiche der Labia majora, Labia minora und der hinteren Kommissur. Weniger häufig betroffen sind die Klitoris, der Mons pubis, das Perineum und der Perianalbereich (26).

Das Erscheinungsbild kann ebenso wie die Symptome sehr variabel sein.

Die Veränderungen können an nur einer (unifokal, 60%) oder auch mehreren Stellen (multifokal, 40%) der Vulvaregion auftreten (6,26).

Die Läsionen können sich flach oder erhaben bis hin zu höckerig kondylomatös präsentieren. Die Größe variiert zwischen einigen Millimeter bis Zentimeter. Die Formen reichen von rundlich über oval und irregulär, während farblich jeder Farbton zwischen weiß und rot in Frage kommt, sollte die Läsion eine Pigmentierung aufweisen, kann sie sich blass bis schwarz präsentieren (14).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Anamnese

Am Anfang jeder ärztlichen Untersuchung sollte die Erhebung einer ausführlichen Anamnese im Vordergrund stehen. Neben den aktuellen Beschwerden und Symptomen sollte sich der Untersucher auch ein Bild über die Patientengeschichte und den Lebensstil machen. Hier liegt das Hauptaugenmerk auf HPV-assoziierten Vorerkrankungen des unteren weiblichen Genitales, gynäkologischen Operationen, systemischen Erkrankungen oder Dermatosen und deren Therapieversuche (27).

Den Lebensstil betreffend liegt der Fokus auf einer Raucher- und Sexualanamnese. Es spielen neben dem Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs und dem Erfragen von vorbestehenden Geschlechtskrankheiten, vor allem die Anzahl der Sexualpartner eine wichtige Rolle in der Diagnostik HPV-assoziiierter Erkrankungen (4).

1.3.2 Inspektion

Unter der Inspektion versteht man die sorgfältige visuelle Beurteilung des unteren weiblichen Genitales. Begonnen wird mit der Untersuchung im Bereich des äußeren Genitals (27). Dieses besteht anatomisch betrachtet aus Labia majora, Labia minora, Klitoris, hintere Kommissur, Perineum und Analbereich (28).

Besonders große Aufmerksamkeit sollte auf die Oberflächenbeschaffenheit der Epithelien gerichtet werden. Auch Bereiche, in welchen Patientinnen Symptome, wie zum Beispiel Juckreiz, angeben, sind genauer zu betrachten. Häufige makroskopische Veränderungen sind Fissuren, Leukoplakien, Ulzera, Pigmentveränderungen, kondylomatöse Läsionen und Ekchymosen (27).

Sollten bei der Inspektion auffällige Areale identifiziert werden, ist es wichtig diese in ihrer Lokalisation, Anzahl, Größe, Farbe und Begrenzung genau zu beschreiben und zu dokumentieren (29).

Um ein multifokales Auftreten einer Läsion ausschließen zu können, werden mit Hilfe eines Spekulum sowohl die Cervix uteri als auch die Vagina genau inspiziert (6).

Zuletzt werden die pelvinen Lymphknoten hinsichtlich ihrer Dolenz, Konsistenz und Verschieblichkeit beurteilt. Im besten Fall wird, anschließend an die Inspektion des äußeren und inneren Genitals, ein gesamter körperlicher Status erhoben (6).

1.3.3 Vulvoskopie

Bei der Vulvoskopie handelt es sich um eine Auflicht-mikroskopische Untersuchungsmodalität, welche eine Beurteilung der Vulva mit 10- bis 30-facher Vergrößerung ermöglicht (27). Zuvor nicht sichtbare Läsionen können, unter Zuhilfenahme einer 3%igen Essigsäurelösung für Schleimhäute und einer 5%igen Essigsäurelösung für verhornte Haut, welche im gesamten Vulvabereich aufgetragen wird, sichtbar gemacht werden (26,30,31). Die über einen Tupfer aufgebrauchte Essigsäurelösung wirkt 5 Minuten ein, bevor die Vulva mithilfe des Kolposkops genauer betrachtet wird. Nun können sich dem Untersucher zwei verschiedene Bilder darbieten. Entweder kommt es zu einer positiven Essigsäurereaktion, wobei sich erkrankte Areale als weißlich, scharf begrenzt mit Gefäßen oder Gefäßpunktierungen darstellen. Sollten sich die essigweißen Areale als nicht scharf begrenzt und ohne Gefäßpunktierungen darstellen, ist dies als falsch-positive Essigsäurereaktion einzuordnen. Zu dieser falsch-positiven Reaktion kann es bei diversen Erkrankungen kommen. Hier kann als Beispiel ein Lichen sklerosus oder eine Candida albicans Infektion genannt werden (31).

Vor allem Gewebe mit hohem Proteingehalt ergeben eine positive Essigsäurereaktion. Der hohe Proteingehalt kommt durch eine hohe Zellkerndichte, wie sie in vH-SIL Läsionen zu finden ist, zustande (27).

Die Vulvoskopie weist als Untersuchung zur Identifikation einer vH-SIL eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 40% auf. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 98%.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Patientinnen, welche nach Aufbringen der Essigsäurelösung keine essigweisen Areale aufweisen, mit großer Sicherheit an keiner vH-SIL im Vulvabereich erkrankt sind (30).

Ergibt die Vulvoskopie einen auffälligen Befund, sollte in weiterer Folge eine Biopsie durchgeführt werden (26).

1.3.4 Weiterführende Diagnostik

Auffällige Vulvoskopiebefunde sollten in weiterer Folge durch die Entnahme einer Biopsie abgeklärt werden. Die Gewebeprobe wird anschließend sowohl histologisch als auch immunhistochemisch aufbereitet, gibt Aufschluss über den Schweregrad der Läsion und ist wegweisend für die weitere Therapieplanung (7).

1.4 Therapie

Für die Behandlung der vH-SIL stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die Wahl des Therapieverfahrens ist individuell zu treffen und grundsätzlich von der Ausprägung der Läsion (Größe, Lokalisation, Multifokalität, Zeichen der Invasion) und der Patientin selbst (Alter, Gesundheitszustand, Symptome, Comorbiditäten, Compliance) abhängig (6).

Das Ziel einer jeden Therapie ist es, Symptomfreiheit für die Patientin zu erlangen, die HPV Infektion zu eradizieren, gesundes benachbartes Gewebe durch die Intervention nicht zu schädigen, die Wiederherstellung oder Erhaltung einer normalen Vulvaarchitektur sicherzustellen und die Läsion in eine anhaltende Remission zu schicken (26).

1.4.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie der vH-SIL gilt als Goldstandard und hat das Ziel alle von einer Läsion betroffenen Areale zu entfernen (7).

An behaarten Regionen wie der Labia majora oder dem Perineum wird bis in eine Tiefe von 2.3 mm exziiert, um auch eventuell mitbetroffene Hautanhangsgebilde zu entfernen.

An unbehaarten Regionen wie der Labia minora oder Klitoris genügt eine Exzisionstiefe von 1 mm, da Talgdrüsen nicht weiter als 1 mm ins Epithel hineinreichen. An den Seitenrändern ist ein Abstand von 5 mm zum gesunden Gewebe empfohlen (1).

Die chirurgische Exzision hat jedoch auch einige Limitationen aufzuweisen (32).

Nach chirurgischer Exzision werden in 24-68% der Fälle, im Zuge der histologischen Untersuchung, positive Exzisionsränder diagnostiziert (32).

Da durch die chirurgische Therapie eine Eradikation des HPV Virus nicht gewährleistet werden kann, sind Rezidive keine Seltenheit (32). 46% der Patientinnen, mit histologisch positiven Exzisionsrändern, weisen nach durchschnittlich 22 Monaten ein Rezidiv auf. Bei Patientinnen mit negativen Exzisionsrändern liegt die Rezidivrate nach durchschnittlich 44 Monaten bei 17% (1). Nach Vulvektomie ist mit einer Rezidivrate von 19% und nach Laserevaporisation mit einer Rezidivrate von 23% zu rechnen (33).

Darüber hinaus kann die chirurgische Therapie zu Architekturveränderungen und im schlimmsten Fall zu einer Verstümmelung der Vulva führen. Dies wiederum geht mit einer extremen psychosexuellen Belastung für die Patientinnen einher (32).

1.4.2 Medikamentöse Therapie

Imiquimod 5% (Aldara©) ist ein Immunmodulator und wird für die Behandlung der vH-SIL in Darreichungsform einer Creme topisch angewandt (1,6).

Zugelassen ist es für die Therapie von Genitalwarzen, Basalzellkarzinomen und aktinischer Keratose (34). Für die Therapie der vH-SIL ist Imiquimod nicht offiziell zugelassen und wird daher im off-label-use verwendet (6).

Die Creme wird 1-3x wöchentlich über einen Zeitraum von 12-32 Wochen angewandt (1,6). Vulvoskopie- Kontrollen sind während der Therapie alle 4-6 Wochen vorgesehen (6).

Imiquimod aktiviert Makrophagen und induziert eine Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen. Diese wiederum aktivieren TH1-Zellen, welche $INF\gamma$ sekretieren. All diese Vorgänge verändern die lokale Immunantwort und tragen zu einer Eradikation des HPV Virus bei (26).

Vorteile der Imiquimodtherapie sind, dass es sowohl gut toleriert wird, als auch einfach und selbstständig von zuhause aus angewendet werden kann. Im Vergleich zur chirurgischen Therapie ist die Creme nicht invasiv und hat dadurch weniger negative Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden und die Sexualität der Patientinnen (32). Als lokale Nebenwirkungen können Brennen, Schmerzen, Inflammation, Erytheme, Erosionen, Ödeme oder Juckreiz auftreten (6).

Eine randomisierte kontrollierte Studie von van Seters et al. (32), welche Imiquimod mit Placebo vergleicht, zeigt auf, dass Imiquimod eine vielversprechende Möglichkeit zur Behandlung von vulvären intraepithelialen Neoplasien ist. In 35% der Fälle konnte nach 20 Wochen eine Vollremission und in 46% der Fälle eine partielle Remission erzielt werden. Alle Patientinnen, welche nach 20 Wochen in Vollremission waren, wiesen auch nach 12 Monaten kein Rezidiv auf (32).

Darüber hinaus wird aufgezeigt, dass ein starker Zusammenhang zwischen der Remission einer Läsionen und der HPV-Clearance besteht und Imiquimod zur Reduktion von Juckreiz und Schmerz beiträgt (32).

Eine weitere Studie, welche ein Langzeit „Follow-UP“ über 7 Jahre durchführte, kam zur Erkenntnis, dass 9% der Patientinnen, welche sich in Vollremission befanden, ein Rezidiv entwickelten. Imiquimod erzielte also in Sachen Rezidivfreiheit ein besseres Ergebnis als die chirurgische Therapie (35).

1.5 Psychosexualität

Derzeit gilt die chirurgische Exzision der vH-SIL als Standardtherapie. Diese Behandlungsmethode ist invasiv und kann von der Durchführung einer kleinen lokalen Exzision bis hin zur radikalen Vulvektomie mit Entfernung der Klitoris reichen. Der Eingriff kann die Architektur, das Aussehen und die Funktion des weiblichen Genitales verändern und infolgedessen zu psychosexuellen Störungen führen (36).

Green et al. (37) kommt in seiner Studie, welche Frauen nach Vulvektomie auf sexuelle Funktionsstörungen untersucht, zu der Erkenntnis, dass es nach dem Eingriff zu einer Veränderung des eigenen Körperbildes kommt und die Frequenz der sexuellen Aktivität abnimmt (37). Viele Frauen, die vor dem chirurgischen Eingriff ein befriedigendes Sexualeben hatten, berichten nach dem Eingriff über eine Verschlechterung (38). Hierbei scheinen das Alter und das Ausmaß der Exzision ausschlaggebende Faktoren darzustellen. Ein höheres Lebensalter und eine umfangreichere Exzision korrelieren mit einer geringeren postoperativen Lebensqualität und sexuellen Aktivität (38).

Andersen et al (39) vergleicht mithilfe von Fragebögen und Interviews, 42 Frauen nach vH-SIL Exzision mit 42 gynäkologisch gesunden Frauen. Dabei liegt ein Hauptaugenmerk auf der Evaluierung von Funktionsstörungen im Bereich des sexuellen Reaktionszyklus, welcher aus Erregungsphase, Plateauphase, Orgasmus und Rückbildungsphase besteht. Über den „Follow-UP“ Zeitraum von 5 Jahren geben 86% der Frauen, verglichen mit 31% vor der OP, eine Zunahme von Problemen in der Erregungsphase an. 67% der Frauen nach Exzision, verglichen mit 43% vor dem Eingriff, haben Probleme einen Orgasmus zu erreichen. Außerdem geben 79% der Frauen, 5 Jahre nach der Behandlung, an, sexuell nicht aktiv zu sein (39,40).

Als Gründe für sexuelle Unzufriedenheit und Inaktivität gelten Schmerz oder Wundsein nach der Behandlung, Angst, höheres Alter, kein vorhandener Sexualpartner, die Angst das HPV-Virus zu verbreiten oder ein Libidomangel (41).

Bedauerlicherweise haben Frauen nach Exzision an der Vulva nicht nur mit sexuellen Funktionsstörungen zu kämpfen, sondern weisen auch ein Risiko für die Entwicklung von psychologischen Erkrankungen auf. Aus diesem Grund sollte ein multidisziplinäres Vorgehen, in welches etwa Psychologen oder Psychiater involviert sind, bei der chirurgischen Behandlung einer vH-SIL in Betracht gezogen werden (41).

Darüber hinaus äußern Betroffene die Kritik, dass sie schon vor dem Eingriff besser über etwaige psychosexuellen Folgen aufgeklärt werden hätten wollen. Da der Eingriff an der Vulva auch auf die Sexualität in einer Beziehung, wenn vielleicht auch nur kurzfristig,

Auswirkungen haben kann, sollte auch der Partner in ein ausführliches Aufklärungsgespräch, über mögliche architektonische Veränderungen der Vulva und psychosexuelle Folgen, miteinbezogen werden (40,41) .

1.6 Kosmetisches Resultat

Für viele Frauen stellt die Veränderung des eigenen Körperbildes, worunter auch das Aussehen des äußeren weiblichen Genitales fällt, eine große psychosexuelle Belastung dar. So leiden Frauen, aufgrund der ästhetischen Veränderungen im Genitalbereich, unter Hemmungen neue intime Beziehungen einzugehen und sich in bereits bestehenden Beziehungen dem Partner unbekleidet zu zeigen (37,40).

Thuesen et al. (42) untersucht in seiner Studie mit 18 Patientinnen das subjektive und objektive kosmetische Resultat nach lokaler Exzision an der Vulva.

14 von 18 Frauen sind mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden. Für zwei Frauen fühlt sich die Vagina nach dem Eingriff zu eng an, für zwei wiederum zu weit. Nur eine dieser Patientinnen findet das kosmetische Resultat nicht ansprechend und will sich aus diesem Grund ihrem Partner nicht zeigen.

Bei der Untersuchung durch einen Gynäkologen weist eine Patientin eine relative Striktur des Introitus vaginae auf und eine Patientin einen zu weiten Introitus vaginae.

Das kosmetische Resultat ist bei 12 der 18 Patientinnen zufriedenstellend. Bei den übrigen Frauen sind große Narben, hypertrophe Narben, Erythroplasie oder Architekturveränderungen aufgrund von kompletter und teilweiser Entfernung der Labia minora zu beobachten gewesen (42).

Obwohl die Zahlen der diagnostizierten vH-SIL und Exzisionen steigen, gibt es relativ wenig evidenzbasierte Daten, welche Aufschluss über das kosmetische Resultat nach der Therapie geben.

Aus diesem Grund wurden im Zuge dieser Diplomarbeit Daten zum kosmetischen Resultat, nach chirurgischer bzw. topischer Therapie der vH-SIL erhoben und miteinander verglichen.

2. Methoden

2.1 Literaturrecherche

Für die Literatursammlung und zur Gewinnung eines Überblicks über das Themengebiet wurden hauptsächlich Pubmed und die Suchmaschine Google verwendet. Die wichtigsten zur Suche herangezogenen Begriffe lauten: vulvar intraepithelial neoplasia, vH-SIL, LAST classification, topical Imiquimod, vulvar excision, vH-SIL management, human papillomavirus infection, HPV prevention, sexual function, sexual impact, quality of life, cosmetic result, vulvar architecture severity scale, global impression of improvement. Da zur Beantwortung von spezifischen Fragestellungen auf diesem Themengebiet wenig deutschsprachige Literatur vorhanden ist, wurde größtenteils englischsprachige Literatur zum Verfassen dieser Arbeit herangezogen. Über das Bibliotheksportal der medizinischen Universität Graz wurde Zugriff zu den verschiedenen Papers erlangt. Der Referenzenmanager Mendeley diente zur Verwaltung der gesammelten Literatur.

2.2 PITVIN Studie

Bei der PITVIN Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie mit einer Laufzeit von 6 Monaten, gefolgt von einem Kurzzeit „Follow-UP“ über 6 Monate und einem Langzeit „Follow-UP“ über 5 Jahre, die an der Universitätsfrauenklinik in Graz in Kooperation mit weiteren österreichischen Kliniken in Salzburg, Innsbruck, Linz und Wien durchgeführt wurde.

Im Rahmen der Studie wurde die primäre Imiquimod Therapie mit der, bisher als Standardtherapie der VIN geführten, chirurgischen Therapie verglichen.

Die lokale Applikation von Imiquimod erfolgte durch die Patientinnen selbst über einen Zeitraum von 4 Monaten. Die chirurgische Therapie erfolgte je nach Beschaffenheit der Läsion und Ermessen des Arztes durch Exzision oder Ablation.

Die Studienpopulation bestand aus 110 weiblichen Patientinnen, wobei 55 Patientinnen in die Imiquimod Gruppe und 55 Patientinnen in die Chirurgie Gruppe randomisiert wurden.

Das Patientenkollektiv beinhaltete Frauen im Alter von über 18 Jahren mit einer histologisch gesicherten VIN 2-3 (usual type), einer sicheren Kontrazeption für den Zeitraum der Therapie und einer vorliegenden Einwilligungserklärung.

Als Ausschlusskriterien wurden die folgenden veranschlagt:

- Invasive Läsion

- St.p. Vulvakarzinom
- Schwere Inflammatorischer Dermatose der Vulva
- Schwangerschaft, Stillperiode
- Immundefizienz
- VIN Therapie innerhalb der letzten 3 Monate
- Bekannte Imiquimod Unverträglichkeit

Als Zielgrößen der Studie wurden folgende definiert:

- Komplette klinische Remission nach 6 Monaten
- Klinische Remission (komplett oder partiell): Größenreduktion der Läsion in cm²
- Histologische Remission
- Anzahl und Ausmaß der chirurgischen Interventionen
- Lokale Clearance von HPV
- Änderungen der Immunzellen in der Epidermis
- Aesthetisches Resultat (Fotodokumentation)
- „Health-related quality of life“: Fragebögen, Studientagebuch, VAS
- Langzeit Rezidivrate

2.3 Fotodokumentation

Für die Datenanalyse, welche im Zuge dieser Diplomarbeit durchgeführt wurde, ist vor allem die Fotodokumentation der PITVIN-Studie, welche vor Beginn der Therapie (Baseline) und 6 bzw. 9 Monate nach der Therapie („Follow-UP“) durchgeführt wurde, von großer Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit war es, ein Bewertungsverfahren für die Bilder zu erstellen, welches Daten über das kosmetische Resultat nach vH-SIL Therapie liefert.

Zu Beginn galt es die Fotos, welche über das Multimediaarchiv „iMagic“ zugänglich waren, nach ihrer Auswertbarkeit zu filtern. Die für diese Arbeit verwendeten Bilder wurden aus den 3 Zentren Universitätsfrauenklinik Graz, Barmherzige Brüder Graz und Landeskrankenhaus Salzburg zusammengetragen und anonymisiert auf einen gesicherten Datenträger übernommen. Manche Bilder konnten aufgrund schlechter Bildqualität oder unpassender Aufnahmemodalität nicht zur anschließenden Bewertung herangezogen werden. Die ausgewählten Aufnahmen zeigen das äußere weibliche Genital der Patientinnen und stammen von den Aufnahmezeitpunkten vor der Therapie („Baseline“) und von 6 oder 9 Monaten nach der Therapie („Follow-UP“).

2.4 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 77 Frauen, wobei Bilder von 40 Patientinnen aus der Imiquimod Gruppe und von 37 Patientinnen aus der Chirurgie Gruppe, nach Sichtung und Prüfung der Aufnahmen auf ihre Beurteilbarkeit, zur Verfügung standen. Da nicht alle Patientinnen zu beiden „Follow-UP“ Untersuchungen nach 6 und 9 Monate erschienen sind, konnte die Auswahl der Bilder für den Zeitpunkt „Follow-UP“ nicht auf einen der beiden Aufnahmezeitpunkte begrenzt werden. Aus diesem Grund wurden für den Zeitpunkt „Follow-UP“ je nach Verfügbarkeit, entweder die Bilder der Untersuchung nach 6 oder 9 Monaten herangezogen.

2.5 VASS

Die „vulvar architecture severity scale (VASS)“ ist eine Bewertungsskala, welche ursprünglich, für die Beurteilung der Ausdehnung eines Lichen sclerosus der Vulva, entwickelt wurde.

Die Vulva wird für die Beurteilung nach VASS in 6 Areale (=„vulvar aesthetic units“) eingeteilt. Diese gliedern sich in: Labia majora, Labia minora, Klitoris, hintere Kommissur, Perineum, Analregion (Abb. 2).

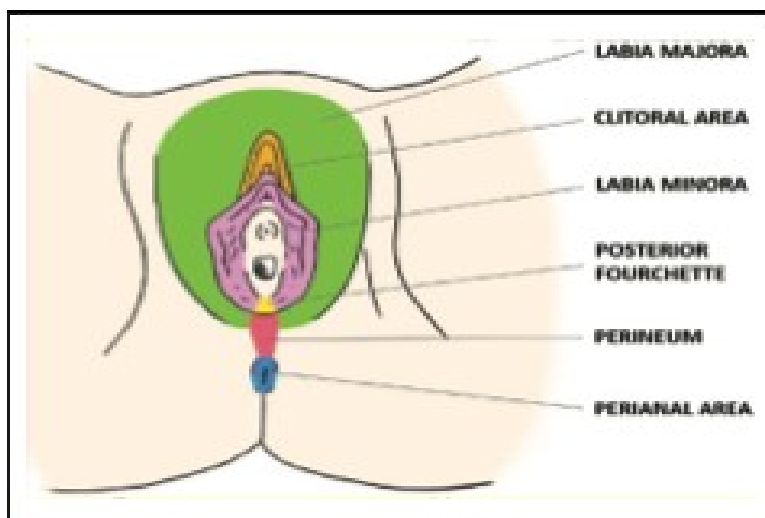


Abbildung 2: Die Areale der Vulva. Die Abbildung zeigt die 6 Areale der Vulva: Labia majora (grün), Labia minora (pink), Klitoris (orange), hintere Kommissur (gelb), Perineum (rot), Analregion (blau)(43).

Bei der VASS wird jedes Areal der Vulva, unabhängig voneinander, auf das Vorliegen einer Hautläsion untersucht. Anschließend wird diese einem von 4 Schweregraden zugeordnet. Schlussendlich ergibt dies ein 6-Areale-4- Schweregrade-Beurteilungsschema (43).

2.6 GAIS

Die „global aesthetic improvement scale“ ist eine Beurteilungsskala, welche unter anderem für die Beurteilung des kosmetischen Resultats nach Therapie von Nasolabialfalten herangezogen wurde. Mithilfe der Skala soll anhand einer Fotodokumentation, welche vor und nach der Therapie erstellt wurde, die Gesamtverbesserung der Kosmetik beurteilt werden (44).

2.7 Beurteilungsverfahren

Für die Beurteilung des kosmetischen Resultats nach Behandlung der vH-SIL wurde das VASS Schema etwas adaptiert.

Jedes Areal wurde der Reihe nach systematisch auf sichtbare Hautläsionen und Architekturveränderungen untersucht. Wenn ein Areal als betroffen identifiziert wurde, sollte zuerst die Art der Hautläsion beschrieben werden. Zur Auswahl standen folgende Hautläsionen:

- Vernarbung
- Atrophie
- Hyperpigmentierung
- Hypopigmentierung
- Hyperkeratose
- Fissur
- Erosion
- Ulzera
- Fibrose
- Leukoplakie
- Lichenifikation

Danach wurde jedes Areal, je nach Ausmaß der Architekturveränderungen und Vorhandensein von Hautläsionen, einem der 4 Schweregrade zugeteilt. Diese sind wie folgt eingeteilt:

- 1 (normal) = Normale Vulvaarchitektur; normale Hautbeschaffenheit.
- 2 (mild) = Normale Vulvaarchitektur; Vorhandensein einer Hautläsion.
- 3 (moderat) = partieller Verlust der Vulvaarchitektur; mit oder ohne Vorhandensein einer Hautläsion.

- 4 (schwer) = totaler Verlust der Vulvaarchitektur; mit oder ohne Vorhandensein einer Hautläsion.

Anschließend wurde bei jedem betroffenen Areal die Größe der Läsion beurteilt:

- 0 = keine Läsion
- 1 = klein (maximal 1/3 des Areales ist von der Läsion betroffen)
- 2 = mittel (maximal 2/3 des Areales sind von der Läsion betroffen)
- 3 = groß (mehr als 2/3 des Areales sind von der Läsion betroffen)

Um die Gesamtverbesserung der Kosmetik nach der Therapie beurteilen zu können, wurde angelehnt an die oben beschriebene „global aesthetic improvement scale“ die „global impression of improvement (GIOI)“ verwendet.

Um die kosmetische Gesamtverbesserung zu beurteilen, standen 7 verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

- 1= sehr viel besser
- 2=besser
- 3=etwas besser
- 4=unverändert
- 5= etwas schlechter
- 6= schlechter
- 7= sehr viel schlechter

Auf Basis der oben beschriebenen Punkte wurde eine Beurteilungstabelle erstellt (Abb 3.).

Patient		Klitoris	Labia majora	Labia minora	hintere Kommissur	Perineum	Analregion	
G-02	Art der Läsion (Baseline)							
	Schweregrad (Baseline)							
	Größe der Läsion (Baseline)							
	Art der Läsion (Follow-Up)							
Schweregrad (Follow-Up)								
Größe der Läsion (Follow-Up)								
Global Impression of Improvement								
Anmerkungen								

Abbildung 3: Beispiel in der Studie verwendete Beurteilungstabelle.

Anschließend wurden die Bilder der Zeitpunkte „Baseline“ und „Follow-UP“ von 3 Personen, welche hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Bilder verblindet waren, gesichtet und nach den Kriterien des oben erläuterten Beurteilungsschemas beurteilt. Die Gruppe der Beurteiler setzte sich aus einer Gynäkologin, einer Dermatologin und einer Studentin der Humanmedizin zusammen. Um eine verlässliche Beurteilung zu gewährleisten, wurden die Bilder von 3 verschiedenen Personen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, wiederholt beurteilt. Der Abstand zwischen den beiden Beurteilungszeitpunkten lag bei mindestens 2 Wochen. Somit wurde versucht die Interobserver-und Intraobserver Variabilität zu minimieren.

Patient		Klitoris	Labia majora	Labia minora	hintere Kommissur	Perineum	Analregion
G-54	Art der Läsion (Baseline)			Leukoplakie	Leukoplakie		
	Schweregrad (Baseline)			2: mild	2: mild		
	Größe der Läsion (Baseline)			2: mittel	2: mittel		
	Art der Läsion (Follow-Up)			Vernarbung	Vernarbung		
				Hypopigmentierung	Hypopigmentierung		
Schweregrad (Follow-Up)			1: normal	1: normal			
Größe der Läsion (Follow-Up)							
Global Impression of Improvement			2: besser	2: besser			
Anmerkungen							

Abbildung 4: Beispiel Beurteilungstabelle nach der Bearbeitung.

Hier ist beispielhaft eine bereits bearbeitete Beurteilungstabelle zu sehen.

Am linken Rand ist die Patientenkodierung zu finden.

Bei dieser Patientin war zum Zeitpunkt „Baseline“, also vor der Therapie, an den Arealen Labia minora und hintere Kommissur eine Leukoplakie zu erkennen, welche jeweils nicht mehr als 2/3 der Größe des Areals (=mittel) eingenommen hat. Beide Areale waren mild von der Erkrankung betroffen.

Zum Zeitpunkt „Follow-UP“ wurde durch den Untersucher an den Arealen Labia minora und hintere Kommissur eine Vernarbung und Hypopigmentierung festgestellt. Die Vulvaarchitektur wurde nach der Therapie als normal wahrgenommen. Die

Gesamtverbesserung der Kosmetik (=„global impression of improvement“) wurde als besser (2) bewertet.

2.8 Deskriptive Analyse

Die deskriptive Analyse erfolgte mit Microsoft Excel und beinhaltet Absolutwerte, Prozentwerte und die Berechnung von Mittelwerten und der Standardabweichung. Ziel der Datenanalyse war es, die Unterschiede und Gemeinsamkeiten im kosmetischen Resultat der chirurgischen Therapie und der Therapie mit Imiquimod aufzuzeigen. Es sollten Daten über die Auswirkung der Therapie auf die Ästhetik der Vulva gewonnen werden, um diese in Zukunft in die Therapieplanung miteinfließen zu lassen. Zusätzlich zu erwähnen sind einige Anpassungen, welche im Rahmen der Datenanalyse vorgenommen wurden, um eine übersichtlichere Auswertung und Darstellung der Daten zu gewährleisten.

Da viele Läsionen arealübergreifend gewachsen sind, wurden die 6 Areale der Vulva, in die 3 Areale Klitoris/Labia minora, Labia majora und Perineum zusammengefasst. Das Areal Perineum umfasst die hintere Kommissur, das Perineum und die Analregion. Bei den Hautläsionen wurden die Läsionen Leukoplakie & Hypopigmentierung zu einer Läsion zusammengefasst, da diese häufig als Synonym verwendet werden. Die Informationen, welche zu den Hautläsionen Vernarbung, Atrophie, Hyperkeratose, Erosion, Ulzera, Fissur, Lichenifikation und Fibrose erhoben wurden, sind in der Datenanalyse, welche im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt wurde, nicht berücksichtigt worden. Grund dafür war, dass in dieser Arbeit ausschließlich genauer belichten werden sollte, wieviele Patientinnen hyperpigmentierte bzw. hypopigmentierte Läsionen aufwiesen, da diese am häufigsten vorkommen.

Wurden bei der Beurteilung der Bilder mehrere Areale der Vulva als betroffen angesehen und waren diese Areale unterschiedlich schwer betroffen, wurde für die Datenanalyse beim „Schweregrad der Läsion“ der höhere (=schlechtere) Wert herangezogen.

Ähnliches gilt für das „global impression of improvement“, wurden bei einer Patientin, bei welcher zwei oder mehr Areale betroffen waren, unterschiedliche Werte für das GIOI angegeben, wurde der höhere (=schlechtere) Wert für die Datenanalyse herangezogen.

Wurde beim Parameter „Größe der Läsion“ keine Angabe gemacht (=0), wurde das in der deskriptiven Analyse mit einem Fehlen einer Läsion gleichgesetzt.

2.8.1 Größe der Läsion

Beim Parameter Größe der Läsion wurde für jede Patientin ein Mittelwert aus den abgegebenen Bewertungen ermittelt und anschließend einer von 4 Kategorien zugeordnet:

- <1: normal
- 1-1,9: klein
- 2-2,9: mittel
- >3,0: groß

2.8.2 Schweregrad

Beim Parameter Schweregrad wurde für jede Patientin ein Mittelwert aus den abgegebenen Bewertungen ermittelt und anschließend einer von 4 Kategorien zugeordnet:

- < 2,0 : normal
- 2,0-2,9: mild
- 3,0-3,9: moderat
- > 4,0: schwer

2.8.3 GIOI

Beim Parameter GIOI wurde für jede Patientin ein Mittelwert aus den abgegebenen Bewertungen ermittelt und anschließend einer von 4 Kategorien zugeordnet:

- 1-2,5: sehr viel besser
- 2,6-3,5: besser
- 3,6-4,5: unverändert
- > 4,6: schlechter

3. Ergebnisse

3.1 Patientenmerkmale

In die Datenanalyse wurden insgesamt 77 Patientinnen eingeschlossen. Davon 37 Patientinnen aus der OP-Gruppe und 40 Patientinnen aus der Imiquimod-Gruppe. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag in der OP-Gruppe bei 52,57 Jahren ($\pm 13,19$ SAW). Die jüngste Patientin war 28 Jahre, die Älteste 82 Jahre. In der Imiquimod-Gruppe lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 52,28 Jahren ($\pm 14,09$ SAW). Die jüngste Patientin war 23 Jahre, die Älteste 77 Jahre.

OP-Gruppe	n= 37 Patientinnen
Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	52,57 ($\pm 13,19$)
Imiquimod-Gruppe	n= 40 Patientinnen
Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	52,28 ($\pm 14,09$)

Tabelle 1: Patientenmerkmale

Daten werden als Mittelwert (\pm SAW) angegeben; SAW: Standardabweichung

3.2 Fotoanalyse

Im Rahmen der Fotoanalyse wurden insgesamt 349 Bilder gesichtet, von welchen 154 Bilder verwertbar waren.

Aus der OP-Gruppe konnten die Bilder von 10 Patientinnen und aus der Imiquimod-Gruppe die Bilder von 7 Patientinnen, aufgrund von schlechter Bildqualität oder unpassender Aufnahmemodalität, nicht zur Beurteilung herangezogen werden.

Bilder	n= 349 Bilder
Gesichtete Bilder	349
Verwertbare Bilder	154
Anzahl Patientinnen mit nicht verwertbaren Bildern	n= 17 Patientinnen
OP- Gruppe	10
Imiquimod-Gruppe	7

Tabelle 2: Fotoanalyse

3.3 Art der Läsion

Wird die OP-Gruppe zum Zeitpunkt „Baseline“ betrachtet, so fanden sich bei 38% der Patientinnen Läsionen, welche eine Hypopigmentierung bzw. eine Leukoplakie aufweisen. Zum Zeitpunkt „Follow-UP“ wurden diese Läsionen bei 49% der Patientinnen beschrieben. In der Imiquimod-Gruppe war die Hypopigmentierung/Leukoplakie zum Zeitpunkt „Baseline“ bei 35% und zum Zeitpunkt „Follow-UP“ bei 42% der Frauen zu finden.

Eine Hyperpigmentierung wurde in der OP-Gruppe zum Zeitpunkt „Baseline“ bei 17% und zum Zeitpunkt „Follow-UP“ bei 15% der Patientinnen detektiert. In der Imiquimod-Gruppe waren es zum Zeitpunkt „Baseline“ 16% und zum Zeitpunkt „Follow-UP“ 9% der Patientinnen.

Art der Läsion	OP (N=37)		Imiquimod (N=40)	
	Baseline	Follow-UP	Baseline	Follow-UP
Hypopigmentierung/ Leukoplakie	14,2 (38%)	18,1 (49%)	13,8 (35%)	16,7 (42%)
Hyperpigmentierung	6,3 (17%)	5,5 (15%)	6,3 (16%)	3,7 (9%)

Tabelle 3: Art der Läsion

Daten werden als Mittelwert und Prozentwert angegeben.

3.4 Betroffene Areale

Das Perineum war zum Zeitpunkt Baseline sowohl in der OP-Gruppe (75%), als auch in der Imiquimod-Gruppe (79%) das am häufigsten betroffene Areal. Am zweithäufigsten waren in beiden Gruppen Läsionen an der Klitoris/Labia minora (OP: 72%; Imiquimod: 61%) zu finden. Etwas seltener, nämlich bei jeweils genau 40% der Patientinnen, war das Areal der Labia majora betroffen.

Zum Zeitpunkt „Follow-UP“ wiesen in der OP-Gruppe 52% und in der Imiquimod-Gruppe 59% der Patientinnen eine Läsion im Bereich des Perineums auf. Die Klitoris/Labia minora war bei 57% der Frauen in der OP-Gruppe und 41% der Frauen in der Imiquimod-Gruppe von einer Läsion betroffen. Auch zum Zeitpunkt „Follow-UP“ war das Areal der Labia majora sowohl in der OP-Gruppe (29%), als auch in der Imiquimod-Gruppe (27%), der am wenigsten betroffene Bereich.

Areal	OP (N=37)		Imiquimod (N=40)	
	Baseline	Follow-UP	Baseline	Follow-UP
Klitoris/ Labia minora	26,8 (72%)	20,3 (57%)	24,3 (61%)	16,2 (41%)
Labia majora	14,8 (40%)	10,8 (29%)	16 (40%)	10,8 (27%)
Perineum	27,6 (75%)	19,4 (52%)	31,5 (79%)	23,6 (59%)

Tabelle 4: Betroffene Areale

Daten werden als Mittelwert und Prozentwert angegeben.

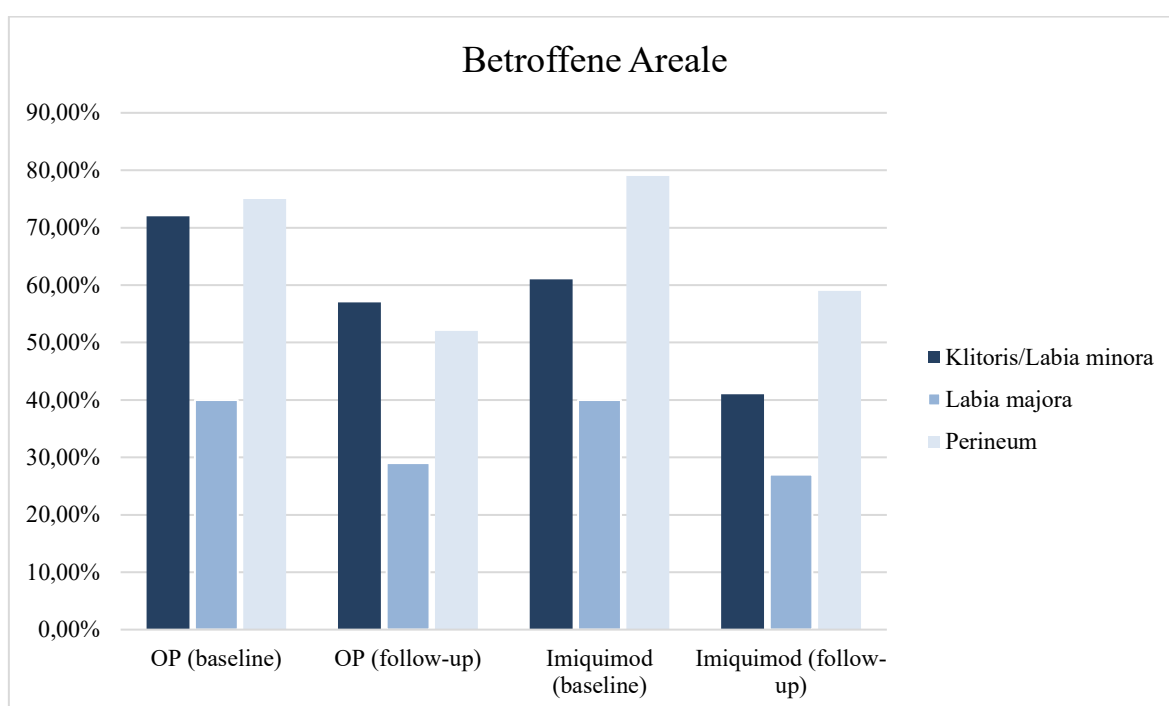


Abbildung 5: Betroffene Areale

3.5 Größe der Läsion

Vor der operativen Therapie wurde die Größe der Läsion bei 43% der Frauen als klein, bei 33% als mittel und bei 24% als groß beurteilt. Vor der Behandlung mit Imiquimod wurde bei 45% der Frauen die Läsion als klein, bei 43% als mittel und bei 7% als groß eingestuft. Zum Zeitpunkt „Follow-UP“ war bei 70% der Patientinnen in der OP-Gruppe und bei 60% der Patientinnen in der Imiquimod-Gruppe keine Läsion mehr zu erkennen. Weiters wurde nach der operativen Therapie bei 22% der Frauen die Läsion als klein, bei 8% als mittel und bei 0% als groß beschrieben. Nach der topischen Therapie mit

Imiquimod wurde bei 30% der Frauen die Läsion als klein, bei 8% als mittel und 2% als groß beurteilt.

Größe der Läsion	OP (N=37)		Imiquimod (N=40)	
	Baseline	Follow-UP	Baseline	Follow-UP
Keine Läsion	0 (0%)	26 (70%)	2 (5%)	24 (60%)
Klein	16 (43%)	8 (22%)	18 (45%)	12 (30%)
Mittel	12 (33%)	3 (8%)	17 (43%)	3 (8%)
Groß	9 (24%)	0 (0%)	3 (7%)	1 (2%)

Tabelle 5: Größe der Läsion

Daten werden als Absolutwert und Prozentwert angegeben.

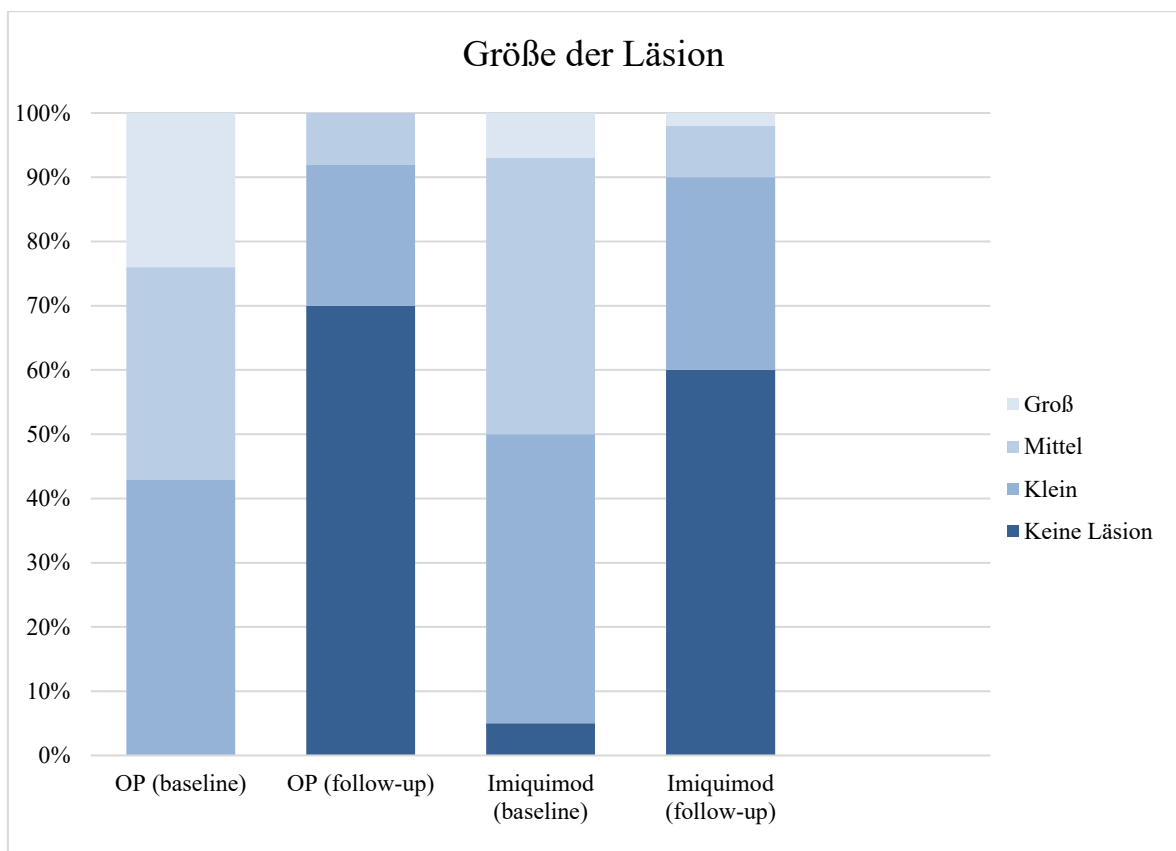


Abbildung 6: Größe der Läsion

3.6 Schweregrad

Wird der Parameter Schweregrad der Läsion zum Zeitpunkt „Baseline“ in der OP-Gruppe betrachtet, so wurde die Läsion bei 4 (11%) Patientinnen als normal, bei 31 (84%) Patientinnen als mild, bei 2 (5%) Patientinnen als moderat und in keinem der Fälle als schwer betrachtet. Zum Zeitpunkt „Follow-UP“ konnte der Schweregrad der Läsion bei 31 (84%) Frauen als normal, bei 5 (13%) Frauen als mild, bei einer (3%) Frau als moderat und in keinem der Fälle als schwer eingestuft werden.

In der Imiquimod-Gruppe wurde der Schweregrad der Läsion zum Zeitpunkt „Baseline“ bei 9 (23%) Frauen als normal, bei 31 (77%) Frauen als mild und in keinem der Fälle als moderat oder schwer beurteilt. Zum Zeitpunkt „Follow-UP“ wurde der Schweregrad der Läsion bei 32 (80%) Patientinnen als normal, bei 8 (20%) Patientinnen als mild und bei keiner der Frauen als moderat oder schwer betrachtet.

Schweregrad	OP (N=37)		Imiquimod (N=40)	
	Baseline	Follow-UP	Baseline	Follow-UP
Normal	4 (11%)	31 (84%)	9 (23%)	32 (80%)
Mild	31 (84%)	5 (13%)	31 (77%)	8 (20%)
Moderat	2 (5%)	1(3%)	0 (0%)	0 (0%)
Schwer	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 6: Schweregrad der Läsion

Daten werden als Mittelwert und Prozentwert angegeben.

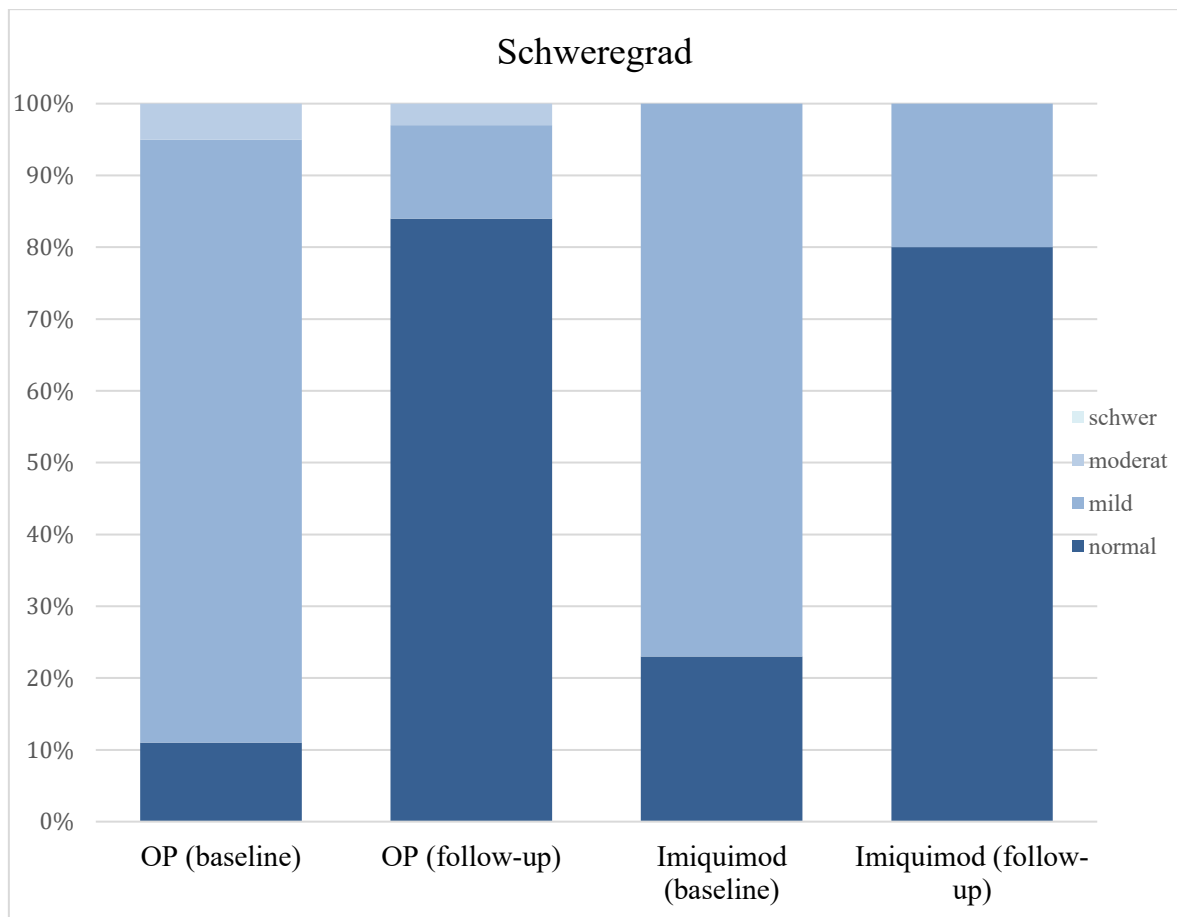


Abbildung 7: Schweregrad

3.7 Global impression of improvement (GIOI)

In der OP-Gruppe wurde der Parameter Global impression of improvement in 23 (62%) Fällen als sehr viel besser, in 9 (24%) Fällen als besser, in 4 (11%) Fällen als unverändert

und in einem (3%) der Fälle als schlechter bewertet.

In der Imiquimod-Gruppe wurde das Global impression of improvement bei 28 (70%) Frauen als sehr viel besser, bei 7 (17%) Frauen als besser, bei 4 (10%) Frauen als unverändert und bei einer (3%) Frau als schlechter eingestuft.

Global impression of improvement	OP (N=37)	Imiquimod (N=40)
Sehr viel besser	23 (62%)	28 (70%)
Besser	9 (24%)	7 (17%)
Unverändert	4 (11%)	4 (10%)
Schlechter	1 (3%)	1 (3%)

Table 7: Global impression of improvement

Daten werden als Mittelwert und Prozentwert angegeben.

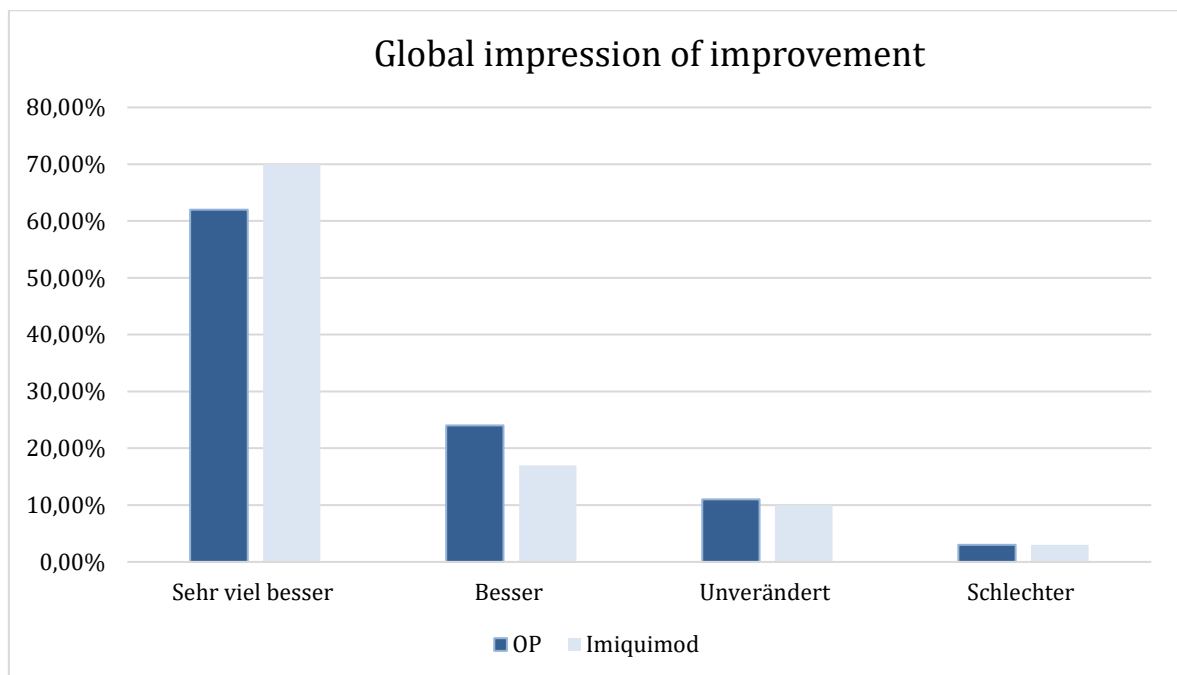


Abbildung 8: Global impression of improvement

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Bewertung, deskriptive Datenanalyse und Interpretation der Fotodokumentation, welche aus der PITVIN-Studie stammt, vorgenommen. Bei der PITVIN-Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, welche die chirurgische Therapie der vH-SIL mit der topischen Therapie mit Imiquimod 5% vergleicht. Die Studienpopulation umfasste 110 Frauen in einem Alter zwischen 18 und 82 Jahren mit einer histologisch gesicherter vH-SIL.

In diese Diplomarbeit floss die Fotodokumentation von 37 Patientinnen, welche für eine chirurgische Therapie und von 40 Patientinnen, welche für eine topische Therapie mit Imiquimod 5% randomisiert wurden, mit ein. Die Bilder wurden von 3 verblindeten Untersuchern und Untersucherinnen mithilfe der „Global aesthetic improvement scale (GAIS)“ (44) und einer modifizierten Version der „Vulvar architecture severity scale (VASS)“ (43) bewertet. Ziel war es, das ästhetische Resultat nach den beiden unterschiedlichen Therapien zu vergleichen.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte deskriptive Analyse berücksichtigte nicht, welche Patientinnen laut Protokoll behandelt wurden, sprich, die Therapie wirklich wie geplant, erhalten haben. In einzelnen Fällen wurde zB. ein Wechsel zwischen den beiden Therapiegruppen vorgenommen. Es handelte sich hier also um eine reine „Intention-to-treat“-Analyse.

Bei der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten „Intention-to-treat“-Analyse zeigte sich kein wesentlicher Unterschied des ästhetischen Resultates zwischen den Patientinnen der OP-Gruppe und den Patientinnen aus der Imiquimod-Gruppe.

Die „global impression of improvement“ wurde zum Zeitpunkt U6 bzw. U9 erfasst und bei 23 von 37 (62%) Patientinnen nach chirurgischer Therapie und bei 28 von 40 (70%) Patientinnen nach topischer Imiquimod Therapie als „sehr viel besser“ bewertet. Bei 26 von 37 (70%) Patientinnen war nach chirurgischer Therapie und bei 24 von 40 (60%) Patientinnen nach topischer Imiquimod Therapie subjektiv keine Läsion mehr mit freiem Auge zu erkennen. Der Schweregrad der Läsion wurde nach chirurgischer Therapie bei 31 von 37 (84%) Frauen und nach topischer Imiquimod Therapie bei 32 von 40 (80%) Frauen als „normal“ bewertet.

Im Zuge der Intention-to-treat-Analyse, wurden Patientinnen, welche die Therapie mit Imiquimod 5% nicht oder unzureichend durchführten, nicht berücksichtigt. In der

Imiquimod-Gruppe wurde bei 9 Frauen eine Persistenz bzw. Progression der vH-SIL festgestellt. 8 Frauen der Imiquimod-Gruppe verwendeten die topische Therapie mit Imiquimod 5% nicht laut Protokoll. In der OP-Gruppe wurde bei 11 Frauen eine Progression bzw. Persistenz der vH-SIL festgestellt. Von diesen 11 Frauen hatten 9, zum Untersuchungszeitpunkt U6, bereits eine Rezidiventfernung hinter sich. Bei einer Patientin erfolgte zu diesem Zeitpunkt bereits die zweite zusätzliche Operation (45).

Bisher wurden kaum Daten zur Fragestellung, welche Auswirkungen eine Therapie der vH-SIL auf das kosmetische Erscheinungsbild der Vulva hat, erhoben. Lediglich Thusen et al. (42) führte im Jahr 1992 eine Studie durch, welche das kosmetische Resultat nach Exzision einer vH-SIL, auf Basis einer optischen Begutachtung durch einen Gynäkologen, untersuchte. Die Studienpopulation umfasste 18 Frauen unter 60 Jahren, deren vH-SIL mithilfe chirurgischer Exzision behandelt wurde. Bei der Untersuchung durch den Gynäkologen war das kosmetische Resultat bei 12 der 18 Patientinnen zufriedenstellend. Eine Patientin wies eine relative Strikture des Introitus vaginae auf und eine Patientin einen zu weiten Introitus vaginae. Bei den übrigen Frauen waren große oder hypertrophe Narben, Erythroplasien oder Architekturveränderungen aufgrund von kompletter und teilweiser Entfernung der Labia minora zu beobachten gewesen (42).

Die Architekturveränderungen der Vulva und die großen bzw. hypertrophen Narben lassen sich durch die damals verwendeten chirurgischen Methoden, welche weitaus radikaler als heutzutage waren, erklären. Dass im Vergleich dazu bei der Analyse, welche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, die „Global impression of improvement“ bei 32/37 Patientinnen der OP-Gruppe als „sehr viel besser“ bzw. „besser“ beurteilt wurde, lässt sich vermutlich auf die weniger invasiven Operationsmethoden heutzutage zurückführen. Da die oben erläuterte Studie aus 1992 doch schon etwas zurückliegt und keine allzu große und somit aussagekräftige Studienpopulation aufweist, war es durchaus wichtig, im Rahmen dieser Arbeit, weitere Untersuchungen zu diesem Thema anzustellen.

Eine Limitation in der Bewertung der Fotodokumentation stellte die verwendete Beurteilungsskala dar. Die „Vulvar architecture severity scale (VASS)“ (43) wurde ursprünglich entwickelt, um das Ausmaß eines Lichen sclerosus der Vulva genauer graduieren zu können. Aus diesem Grund ist diese Beurteilungsskala nicht optimal auf die Bewertung einer vH-SIL abgestimmt. Da diese jedoch zum Zeitpunkt der Bildbewertung die einzige zur Verfügung stehende validierte Beurteilungsskala war, wurde beschlossen,

sie dennoch für die Analyse heranzuziehen.

Eine weitere Limitation bei der Bewertung stellte der kleine Kreis von nur 3 Untersucherinnen dar. Außerdem waren alle 3 Untersucherinnen weiblich. Eine zusätzliche Beurteilung der Bilder durch männliche Bewerter könnte die Resultate durchaus verändern. Hinzu kommt natürlich, dass die Ästhetik einen Wert darstellt, welcher bekanntlich im Auge des Betrachters liegt und somit als sehr subjektiver Parameter zu werten ist.

Auch die Fotodokumentation wies eine Limitation auf. Aus der OP-Gruppe mussten 10 Patientinnen und aus der Imiquimod-Gruppe 7 Patientinnen aus der Analyse ausgeschlossen werden. Grund dafür war, dass entweder die Aufnahmequalität der Bilder unzureichend war oder aufgrund von Nichterscheinen zur „Follow-UP“ Kontrolle keine Bilder erstellt werden konnten.

Außerdem wurden, nicht alle für die Bewertung herangezogenen Bilder, an einem Untersuchungszeitpunkt erstellt. Grund dafür war ein Nichterscheinen der Patientinnen zu den Untersuchungen. So wurden für den Zeitpunkt „Follow-UP“ Bilder verwendet, welche entweder zum Zeitpunkt U6 oder U9 erstellt wurden. Hier wären Bilder, von allen teilnehmenden Patientinnen eines einheitlichen Follow-UP Termins, wünschenswert gewesen.



Abbildung 9: Patientin vor (links) Therapie mit Imiquimod 5%

Abbildung 10: Patientin nach (rechts) Therapie mit Imiquimod 5%

Auf diesen Aufnahmen, welche zum Zeitpunkt „Baseline“ (links) und „Follow-UP“ (rechts) unter topischer Therapie mit Imiquimod 5% erstellt wurden, ist die Vulva einer Patientin zu sehen, bei welcher, zum Zeitpunkt U9, keine vollständige klinische Remission erzielt werden konnte. Die am rechten Bild an der hinteren Kommissur deutlich sichtbaren Erosionen und Ulzerationen, waren bei dieser Patientin durch eine Persistenz bzw. Progression des Befundes zu erklären. Zu beachten ist hierbei, dass eine Persistenz bzw. Progression der Läsion, die Beurteilung des kosmetischen Resultats, zum Zeitpunkt „Follow-UP“, in gewissen Fällen wohl zu einem schlechteren ästhetischen Ergebnis hin verändert haben könnte. Bei diesen Patientinnen wäre eine zusätzliche Bewertung des kosmetischen Resultats nach abgeschlossener Therapie erstrebenswert gewesen.



Abbildung 11: Patientin vor (links) chirurgischer Therapie
Abbildung 12: Patientin nach (rechts) chirurgischer Therapie

Auf diesen Aufnahmen, welche zum Zeitpunkt „Baseline“ (links) und „Follow-UP“ (rechts) erstellt wurden, ist erkennbar, dass es nach chirurgischer Exzision durchaus zu Architekturveränderungen der Vulva kommen kann. Da das Areal, in welchem die Exzision erfolgte, jedoch im Großen und Ganzen durchaus sehr schön verheilt ist, muss die Architekturveränderung der Vulva, aus Sicht des Betrachters, das kosmetische Bild nicht unbedingt negativ beeinflussen.

In solchen Fällen wird es definitiv notwendig und wegweisend sein, die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten mit den Ergebnissen der Fragebögen, welche, die Zufriedenheit der Patientinnen mit dem kosmetischen Resultat, erhoben haben, auf etwaige Unterschiede und Abweichungen zu untersuchen.

Die Inzidenz der vH-SIL ist in den letzten Jahrzehnten weltweit stark steigend. Derzeit gilt

die chirurgische Exzision als Goldstandard. Der Eingriff kann die Architektur, das Aussehen und die Funktion des weiblichen Genitals verändern und infolgedessen zu massiven psychosexuellen Störungen und einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Da es hinsichtlich der ästhetischen und psychosexuellen Folgen und Auswirkungen noch keine ausreichend gute Studienlage gibt, ist es äußerst wichtig dieses Themengebiet näher zu untersuchen. Es ist für jede betroffene Frau wichtig, die Auswirkungen, sowohl der chirurgischen Therapie als auch der topischen Therapie mit Imiquimod 5%, auf die Kosmetik, Ästhetik und Psychosexualität zu kennen. Mithilfe einer besseren Studienlage wäre es möglich, die Frauen schon vor Therapiebeginn dementsprechend aufzuklären, zu beraten und somit der Entwicklung von psychosexuellen Störungen und Lebensqualitätseinschränkungen frühzeitig entgegen zu wirken.

Ein weiterer wichtiger Schritt ist im Folgenden, die in dieser Arbeit erhobenen kosmetischen Resultate mit den Fragebögen, welche Daten zu den Gesichtspunkten Lebensqualität, psychosexuelle Zufriedenheit und Behandlungszufriedenheit erhoben haben, abzugleichen und die Ergebnisse zu diskutieren. Diese Auswertung wird jedoch nicht im Rahmen dieser Diplomarbeit behandelt, sondern in naher Zukunft in einer eigenen Publikation veröffentlicht werden.

5. Conclusio

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Fotodokumentation, welche aus der PITVIN-Studie stammt, deskriptiv analysiert und interpretiert.

Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied im kosmetischen Resultat zwischen den beiden Therapie Gruppen. Allerdings erfolgte die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Analyse nach der "intention-to-treat" Einteilung und nicht nach der Per-Protokoll Einteilung. Dabei zeigte sich das kosmetische Resultat als vergleichbar.

In dieser Arbeit wurde eine rein deskriptive Analyse der erhobenen Daten durchgeführt. Der gesamte Datensatz wurde an eine Statistikerin übergeben. Die erhobenen Daten werden nun unter Berücksichtigung der Per-Protokoll Einteilung und des klinischen Ergebnisses aufgearbeitet, wobei sich durchaus Veränderungen in der Beurteilung des kosmetischen Resultats ergeben könnten. Die Ergebnisse der Datenanalyse werden in naher Zukunft in einer eigenen Publikation veröffentlicht werden.

Literaturverzeichnis

1. Lai KW, Mercurio MG. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):477–84.
2. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the Incidence of Invasive and In Situ Vulvar Carcinoma LEVEL OF EVIDENCE: III. Vol. 107, *Obstet Gynecol*. 2006.
3. Hampl M, Bauerschmitz G, Janni W. Vulväre präkanzerosen. Diagnostik und therapie. *Gynakologe*. 2011;44(4):291–301.
4. Natalia Rakislova, MD, Adela Saco, MD, Adriana Sierra, MD, Marta del Pino, MD, PhD, wz and Jaume Ordi, MD P. Role of Human Papillomavirus in vulvar Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(4):201–14.
5. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):264–8.
6. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavoué V, Body G, Levêque J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(9):1–12.
7. Nelson EL, Bogliatto F, Stockdale CK. Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) and Condylomata. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;58(3):512–25. Available from: www.clinicalobgyn.com
8. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: Terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol*. 2014;67(4):290–4.
9. Green N, Adedipe T, Dmytryshyn J, Preti M, Selk A. Management of Vulvar Cancer Precursors: A Survey of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(4):387–91.
10. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3450–61.
11. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two Distinct Pathways to Development of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Skin Cancer*. 2011;2011:1–7.
12. Kato S, Han SY, Liu W, Otsuka K, Shibata H, Kanamaru R, et al. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8424–9.
13. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger LFAG, Quint W, Bult P, et al.

- Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):310–7.
14. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1051–62.
 15. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev.* 2016;2:1–20.
 16. Burd EM, DEAN CL. Human papillomavirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4):1–17.
 17. Groves IJ, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol.* 2015;235(4):527–38.
 18. Böcker W., Denk H., Heitz U. Ph., Höfler G., Kreipe H. MH. Pathologie. 5. Auflage. Elsevier GmbH, editor. München; 2012. 776–777 p.
 19. Reuschenbach M, Vinokurova S, Von Knebel Doeberitz M. HPV-assoziiertes Karzinom des weiblichen Genitaltrakts: Molekulare Mechanismen der Entstehung. *Pathologe.* 2011;32(6):451–60.
 20. Höpfl R, Guger M, Widschwendter A. Humane papillomviren und ihre rolle bei der karzinogenese. *Hautarzt.* 2001;52(9):834–46.
 21. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci.* 2006;110(5):525–41.
 22. Sotlar K. Die infektion mit humanen papillomaviren. *Pathologie und molekularpathologie.* *Pathologe.* 2008;29(SUPPL. 2):153–6.
 23. Poznic M. Retinoblastoma protein: A central processing unit. *J Biosci.* 2009;34(2):305–12.
 24. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):429–35.
 25. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit P und K. Impfplan Österreich 2021. 2021;
 26. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;68(2):131–56.
 27. Goldnau C, Köninger A, Kimmig R. Das äußere Genitale der Frau: Pathologische Befunde und initiale Behandlungsschritte. *Urol - Ausgabe A.* 2010;49(12):1496–502.
 28. Almadori A, Zenner N, Boyle D, Swale V, Reid W, Maclean A, et al. Development and Validation of a Clinical Grading Scale to Assess the Vulvar Region: The Vulvar Architecture Severity Scale. *Aesthetic Surg J.* 2020 May 8;1–8.

29. Stüber TN, Wulff C, Wöckel A. Diagnostik und Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Best Pract Onkol.* 2017;12(7):330–7.
30. Santoso JT, Likes W. Colposcopic acetowhitening of vulvar lesion: a validity study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):387–90.
31. G. G. HPV-Infektionen der Vulva. *Gynäkologe.* 2001;34:883–97.
32. Van Seters M, Van Beurden M, Ten Kate JW, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans JC, et al. Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia with Topical Imiquimod A BS T R AC T. *N Engl J Med.* 2008;358:1465–73.
33. Van Seters M, Van Beurden M, De Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):645–51.
34. Agency EM. ALDARA [Internet]. 2008. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/aldara-epar-summary-public_en.pdf
35. Terlou A, Seters M Van, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-antonissen C, et al. Gynecologic Oncology Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod : Seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):157–62.
36. Likes WM, Stegbauer C, Hathaway D, Brown C, Tillmanns T. Use of the female sexual function index in women with vulvar intraepithelial neoplasia. *J Sex Marital Ther.* 2006;32(3):255–66.
37. Green MS, Naumann RW, Elliot M, Hall JB, Higgins R V., Grigsby JH. Sexual dysfunction following vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):73–7.
38. Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, Pruett J. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecol Oncol.* 2007 Jun;105(3):600–3.
39. Cendejas BR, Smith-Mccune KK, Khan MJ. Does treatment for cervical and vulvar dysplasia impact women’s sexual health? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):291–7.
40. Andersen BL, Turnquist D, LaPolla J, Turner D. Sexual functioning after treatment of in situ vulvar cancer: Preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1988;71(1):15–9.
41. Shylasree TS, Karanjaokar V, Tristram A, Wilkes AR, MacLean AB, Fiander AN. Contribution of demographic, psychological and disease-related factors to quality of life in women with high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2008;110(2):185–9.
42. Benedikte Thuesen, Benny Andreasson JEB. Sexual function and somatopsychic reactions after local excision of vulvar intra-epithelia neoplasia. *Acta Obs Gynecol Scand.* 1992;71:126–8.

43. Almadori A, Zenner N, Boyle D, Swale V, Reid W, MacLean A, et al. Development and Validation of a Clinical Grading Scale to Assess the Vulvar Region: The Vulvar Architecture Severity Scale. *Aesthetic Surg J.* 2020;40(12):1319–26.
44. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of restylane versus zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surg.* 2003;29(6):588–95.
45. Trutnovsky G, Reich O, Joura EA, Holter M, Ciresa-König A, Widschwendter A, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;399(10337):1790–8.