

# HPV und das weibliche Genitale

## Klinische Formen, aktuelle Diagnostik und Therapie

Die Entstehung des Zervixkarzinoms stand jahrzehntelang im Zentrum der initialen Forschung HPV-bezogener gynäkologischer Krankheiten, was schliesslich zur HPV-Impfstoff-Entwicklung führte. Daneben werden HPV-abhängige Neoplasien an Vulva und Vagina durch steigende Inzidenz vor allem bei jüngeren Frauen immer bedeutsamer.

JÖRG KLATT, RALPH WINTERHALDER, WALTER ARNOLD



Jörg Klatt



Ralph Winterhalder



Walter Arnold

Das humane Papillomavirus (HPV) ist als der häufigste Ursprung von prämaligen und malignen Erkrankungen des unteren Genitales der Frau zu sehen (1, 2). Einen medizinischen Meilenstein stellt die aus der Forschung resultierende erste Impfung gegen Krebs, insbesondere gegen Gebärmutterhalskrebs, dar.

Das Virus gliedert sich in eine grosse Zahl von Subtypen, welche sich wiederum in High-Risk-, Low-Risk- und Intermediate-Typen zusammenfassen lassen. Dabei geht man davon aus, dass die High-Risk- für die malignen und die Low-Risk-Typen für benigne Erkrankungen verantwortlich sind. Die Gynäkologie ist am häufigsten mit den Subtypen 6 und 11 für gutartige sowie mit den Subtypen 16 und 18 für bösartige Erkrankungen des Plattenepithels konfrontiert.

Für den klinischen Alltag stehen Tests zum Nachweis von humanen Papillomaviren zu Verfügung. Sie haben eine exzellente Sensitivität; nur ist ihre Spezifität für eine Veränderung respektive den Grad einer Neoplasie nicht konklusiv.

### Gutartige Veränderungen: Feigwarzen

Die Feigwarze (Condyloma acuminatum) kann in der gesamten Anogenitalregion vorkommen. Ihre Ätiologie sind vor allem die HPV-Subtypen 6 und 11. Sie gehören zu den sexuell übertragbaren Erkrankungen, können teilweise eine Spontanremission aufweisen, symptomatisch oder lediglich störend sein. Condyloma acuminata werden gemeinhin mittels Blickdiagnose festgestellt. Es zeigt sich aber, dass gelegentlich eine Abgrenzung zu einer intraepithelialen Neoplasie schwierig ist (s.u.).

Die *Behandlung* von Condylomata acuminata kann topisch oder chirurgisch ablativ erfolgen. Bei der *topischen Therapie*, welche als Initialtherapie empfohlen ist, wird zwischen direkt *zytoreduktiven Medika-*

*menten* (Podophyllotoxin, Podophyllin, Trichloressigsäure, Bichloressigsäure und 5-Fluorouracil) sowie *immunmodulierenden Medikamenten* (Imiquimod und Interferon) unterschieden. Allen Anwendungen ist gemeinsam, dass ihr Nebenwirkungspotenzial (Hautirritationen, Rötung, Juckreiz und Schmerzen) gelegentlich zum Abbruch der Therapie durch die Patientin führt.

Eine *chirurgische Therapie* sollte Patientinnen vorbehalten sein, die (3):

- ▲ keine Reaktion auf eine medikamentöse Therapie zeigen
- ▲ grosse exophytisch wachsende Kondylome haben, bei denen eine alleinige medikamentöse Therapie inadäquat ist
- ▲ eine multizentrische Erkrankung mit Einbezug von Vagina, Urethra oder Anus haben
- ▲ schwanger sind.

Die *ablative Therapie* kann ebenfalls mit verschiedenen Techniken durchgeführt werden: Exzision, Elektrokauter, Kryotherapie oder mittels Laservaporisation. Bei einer ablativen Therapie, besonders bei der Laservaporisation, sollte bedacht werden, dass eine Neoplasie übersehen werden könnte.

### Problemfall Schwangerschaft

Da Condylomata acuminata häufig bei sexuell aktiven Frauen im fertilen Alter auftreten, stellen sie ein *spezielles Problem in der Geburtshilfe* dar. In der Schwangerschaft beziehungsweise peripartal kann es zur Übertragung des Virus auf das Neugeborene kommen. In vergleichenden Studien hat sich gezeigt, dass bei Frauen mit Feigwarzen eine erhöhte Inzidenz von Larynxpapillomen beim Kind zu finden ist. Interessanterweise scheint dabei der Geburtsmodus eine untergeordnete Rolle (3) zu spielen. Auf der anderen Seite sollten grosse, den Geburtskanal ver-

gende Kondylome präpartal saniert werden. Da topische Therapien zum Teil teratogen sind, sollte in der Schwangerschaft chirurgisch therapiert werden. Um die Wirkung der Narkose auf den Fetus zu minimieren, eine potenzielle Spontanremission abzuwarten und möglichst zeitnah beim Geburtstermin zu intervenieren, sollte die chirurgische Therapie im letzten Schwangerschaftstrimenon durchgeführt werden.

Wird die Diagnose erst bei Geburtsbeginn gestellt, und verlegen die Warzen den Geburtsweg, kann dies eine Indikation für eine Sectio caesarea sein.

Maligne und prä-maligne Veränderungen im unteren Genitale der Frauen gehen in über 70% auf die HPV-Subtypen 16 und 18 zurück. Dabei ist HPV 18 mit den seltenen Adenokarzinomen assoziiert.

### Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen

Das Zervixkarzinom steht mit 299 Neuerkrankungen pro Jahr in der Schweiz (Bundesamt für Statistik, 2007) an sechster Stelle der weiblichen Krebserkrankungen. Es erreicht einen ersten Alterspeak um das 35. und einen zweiten um das 65. Lebensjahr. In Entwicklungsländern steht das Zervixkarzinom weiterhin an erster Stelle bei den Malignomen der Frau.

### Screening und Diagnostik

Zu den gynäkologischen Screeningverfahren gehört das Erkennen von prä-malignen Erkrankungen der Zervix uteri. Da die Spezifität des HPV-Tests bezüglich neoplastischer Veränderungen gering ist, stellt die auf den Arbeiten von Papanicolaou (1941) (5) basierende zytologische Diagnose weiterhin – bezogen auf die Porti uteri – das wichtigste Verfahren dar. Die zytologische Auswertung erfolgt gemäss Empfehlung der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe nach der 2001 revidierten Bethesda-Klassifikation (6). Trotzdem gibt es andere Nomenklaturen («Pap, Münchener oder nach Richard»), die ebenfalls benutzt werden und die untereinander verschiedene Überschneidungen aufweisen, auf die hier nicht eingegangen werden soll.

Da eine alleinige zytologische Diagnose aufgrund der mässigen Sensitivität (50–70%) nicht suffizient ist, sollte der auffällige zytologische Abstrich durch

eine weiterführende Diagnostik evaluiert werden. Hier kann ein HPV-Test sehr wohl hilfreich sein. Bei einem negativen Ergebnis darf aufgrund des hohen negativen prädiktiven Werts des Tests das Kontrollintervall ausgedehnt werden. Zu bedenken ist, dass bei einem Pap IIIID in 79% der Fälle HP-Viren zu finden sind (7). Somit erscheint ein HPV-Test sinnvoll zu sein, wenn eine unklare Situation vorliegt: Sollte der Test entsprechend der Bethesda-Klassifikation (ASC-US) positiv sein, gibt es zwei mögliche Vorgehensweisen: Entweder kann nach einem Intervall von 4 bis 6 Monaten «nachkontrolliert» oder die Situation direkt durch eine Differenzialkolposkopie weiter abgeklärt werden. Höhergradige Läsionen sollten direkt einer Kolposkopie zugeführt werden. Die Kolposkopie sollte mit verschiedenen Vergrösserungen und mit Applikation von Essigsäure 3% oder 5% durchgeführt werden. Zusätzlich kann auch Jod respektive Lugol'sche Lösung verwendet werden. Die Beschreibung des kolposkopischen Befunds wurde 2002 international durch die Barcelona-Nomenklatur vereinheitlicht (8). Dabei gilt der Transformationszone – dem Übergang vom Plattenepithel zum Drüsenepithel – besondere Aufmerksamkeit. Der kolposkopisch auffällige Befund sollte durch eine Targetbiopsie und gegebenenfalls eine Endozervikalkürettage zusätzlich histologisch abgeklärt werden. Falls sich eine Dysplasie bestätigt, wird sie in drei Schweregrade eingeteilt. Je nach Grad der Dysplasie ergeben sich verschiedene Vorgehensweisen.

### Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

#### CIN I und II

Bei der zervikalen *intraepithelialen Neoplasie (CIN) I* ist aufgrund einer hohen Spontanremission von über 60% ein expektatives Vorgehen über 2 Jahre mit 4- bis 6-monatlichen kolposkopischen Abstrichkontrollen gerechtfertigt (Abbildung 1). Bei Persistenz kann eine ablative Therapie gewählt werden. Die Vaporisation stellt nur insofern eine Therapieoption dar, als die Transformationszone kolposkopisch gut einsehbar ist.

Da die Spontanremissionen bei *CIN II* weniger als 50% betragen, ist ein kontrollierendes abwartendes Vorgehen weniger

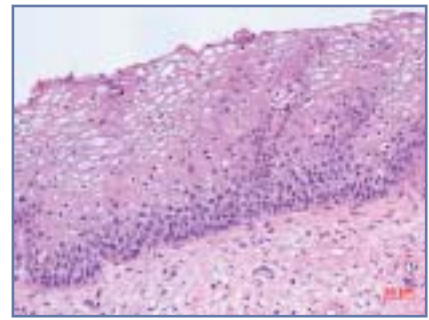


Abbildung 1: CIN I, (histologische Exzision, HE)

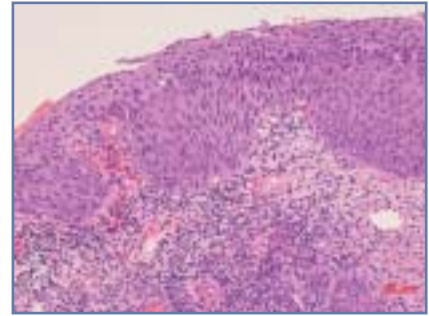


Abbildung 2: CIN II, HE

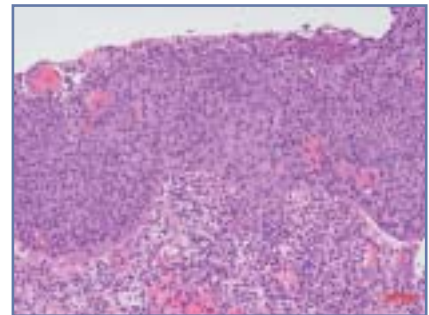


Abbildung 3: CIN III, HE

zu empfehlen (Abbildung 2). Ein ablatives Verfahren, die Konisation, ist vorzuziehen. Bei gut einsehbarer Transformationszone kann in bestimmten Fällen auch eine Laservaporisation durchgeführt werden. Dabei sollte eine ausreichende Histologie vorliegen, damit eine höhergradige Läsion nicht übersehen wird.

#### CIN III

Beim *CIN III* (= *Carcinoma in situ*) sollte aufgrund der fortgeschrittenen Dysplasie eine Konisation durchgeführt werden (Abbildung 3). Im ersten Schritt dient die Konisation einer erweiterten Histologiegewinnung. Nach histopathologischer Bestätigung der vollständigen Entfernung der Neoplasie gilt die Konisation als Therapie. Da die Konisation der Targetbiopsie überlegen ist, sollte sie selbst vor einer allfälligen Hysterektomie als vorausgehende Diagnostik durchgeführt werden.

Für die Durchführung der Konisation stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: Messerkonisation, Schlingenexzi-

sion (Leetz = large loop excision of transformation zone, Leep = loop electric excision procedure) oder die Laserkonisation. Alle Verfahren sind in ihrer diagnostischen Aussagekraft gleichwertig.

In der Patientinnenbetreuung nach einer ablativen Therapie kann ein HPV-Test sinnvoll sein, da bei einem negativen Ergebnis das Kontrollintervall entsprechend ausgedehnt werden kann. Sonst empfehlen sich 4- bis 6-monatliche Kontrollen, bis mindestens zweimal ein negatives zytologisches und kolposkopisches Ergebnis vorliegt.

Anders als in einigen europäischen Ländern gibt es für den HPV-Test in der Schweiz (noch) keine Zulassung gemäss Krankenversicherungsgesetz (KVG).

### Zervixkarzinom

Findet sich ein Zervixkarzinom, orientiert sich das Vorgehen am klinischen Stadium (FIGO), am menopausalem Status sowie auch an der Familienplanungssituation der Patientin. Letzteres erscheint insofern wesentlich zu sein, da sich das steigende Alter der Frauen bei der ersten Schwangerschaft respektive Geburt dem ersten Alterspeak des Zervixkarzinoms annähert. Dargent und Kollegen (9) zeigten, dass bis zum Stadium FIGO IB1 fertilitätserhaltende Therapien möglich sind.

Mit der vaginalen radikalen Trachelektomie und auch mit der Abdominaltechnik konnte gezeigt werden, dass die Rezidiv- und Überlebensraten denen der radikalen Hysterektomie gleichen. Zudem wurden danach akzeptable Schwangerschafts- und Geburtsraten von 66% (10) erreicht.

In einem höheren Stadium ist eine radikalere Behandlung unumgänglich.

Obwohl initial – aufgrund von ersten Versuchen laparoskopischer Operationen beim Zervixkarzinom – der Lehrer-Schüler-Streit Schauta versus Wertheim (gestorben 1919 bzw. 1920) wieder aufflammte, setzt sich heute eine modifizierte Variante der Wertheimschen Operation, die «nerve sparing radical hysterectomy», durch. Diese Operationsmethode vermeidet unter Erhaltung des vegetativen und sympathischen Nervensystems die negativen Effekte der Wertheimschen Operation bezogen auf Harn- und Stuhlkontinenz. Einige Zentren wenden diese Methodik als laparoskopisches Operationsverfahren an – entweder kombiniert

mit der radikalen vaginalen Hysterektomie nach Schauta oder als totale laparoskopisch radikale Hysterektomie.

Ab FIGO-Stadium IIA mit Bulkytumor (und ggf. IIB) kann das initiale Vorgehen unterschiedlich sein: operativ oder radiotherapeutisch. Häufig wird eine neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie (11) zur Tumorreduktion genutzt und anschliessend durch eine Operation komplettiert. Die Entscheidung für das Vorgehen ist individuell und hängt unter anderem vom menopausalen Status der Patientin ab. Bei höheren Stadien oder bei Wunsch der Patientin ist weiterhin eine Radiotherapie indiziert.

Eine *pelvine und paraortale Lymphknotenexstirpation* gehört ab Stadium IB2 zur radikalen Operation (12). Durch die Lymphknotenentfernung kann eine allenfalls notwendige adjuvante Radiotherapie individualisiert werden. Der Nutzen einer Sentinel-Lymphknoten-Detektion ist im Gegensatz zu anderen Krebsarten nicht gegeben (13). Bei einem Adenokarzinom sollten zusätzlich zur radikalen Hysterektomie beide Ovarien entfernt werden.

### Chemotherapie und Nachkontrolle

Die primäre Therapie für das Zervixkarzinom in den Frühstadien IA1 und IA2 ist in der Regel die Operation. Auch Patientinnen im Stadium IB und IIA können primär chirurgisch behandelt werden (14), die Alternativen dazu sind jedoch die Radiotherapie allein oder die kombinierte Radio- und Chemotherapie. Für Patientinnen im Stadium IB2 oder IIA2 konnte mit kombinierter Radiochemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden (15, 16).

Im fortgeschrittenen Stadium, noch limitiert auf das kleine Becken, gilt die kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin, der eine Brachytherapie folgt – meist appliziert über eine zervikal eingelegte Hülse – als die Therapie der Wahl (16–18). Zeigen sich jedoch schon Lymphknotenmetastasen im Becken oder paraaortal, empfiehlt sich eine Lymphknotendissektion, der eine ausgedehnte Bestrahlung, konkomittierende Chemotherapie (cisplatinhaltig) und eine Brachytherapie folgen.

In der Nachkontrolle liegt das Hauptaugenmerk auf der klinischen und zytologi-

schon Kontrolle. Zusätzlich sind sonografische und bei Bedarf radiologische Untersuchungen sinnvoll. Bei präoperativ erhöhtem Tumormarker ist deren Kontrolle im Verlauf indiziert. Dies betrifft «squamous cell cancer antigen» (SCC) beim Plattenepithelkarzinom und gelegentlich «CA 125» beim Adenokarzinom.

### Vulväre und vaginale intraepitheliale Neoplasie

Die Vulva und die Vagina stellen häufig noch immer eine diagnostische Hürde dar. Lichen sclerosus et atrophicus, Lichen planus, Condylomata acuminata oder Condylomata lata können gelegentlich schwer von einer vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) oder einer vaginalen intraepithelialen Neoplasie (VAIN) unterschieden werden.

### VIN I bis III und VAIN

Bei zirka 60% der Frauen, die eine vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN, Abbildung 4) oder einer vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN, Abbildung 5) aufweisen, kann in der Anamnese eine CIN gefunden werden (14).

Analog zur histologischen Beschreibung der CIN wurde auch das VIN in drei Schweregrade unterteilt.

Da ein VIN I nicht als Präkanzerose angesehen werden kann, wurde 2004 eine Nomenklaturänderung von der International Society for the Study of Vulvar Diseases (ISSVD) vollzogen (15).

Es wird zwischen VIN vom gewöhnlichen Typ (Warzentyp, basaloider und gemischter Typ) und dem differenzierten Typ unterschieden, der in weniger als 5% der Fälle und vor allem bei postmenopausalen Frauen auftritt. 90% der VIN sind HPV-assoziiert (16).

Die offensichtlich klinisch schwierige Abgrenzung zu anderen Veränderungen macht den Einsatz des Kolposkops sowohl an der Vulva als auch in der Vagina, unter Zuhilfenahme von Essigsäure, notwendig – nicht zuletzt, da sich hinter der Blickdiagnose Condyloma acuminatum eine intraepitheliale Neoplasie verbergen kann.

Die Inzidenz von VIN ist weltweit steigend, vor allem durch die Zunahme dieser Erkrankung bei jüngeren Frauen (17, 18). Somit wird eine bioptisch-histologische Abklärung zwingend, obwohl dabei zu bedenken ist, dass eine Lichen sclero-

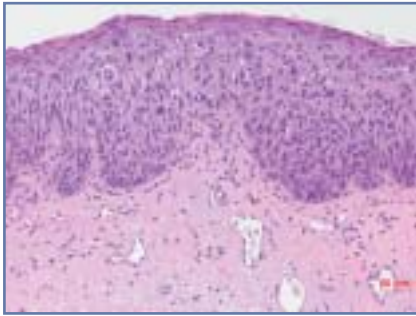


Abbildung 4: VIN III, HE

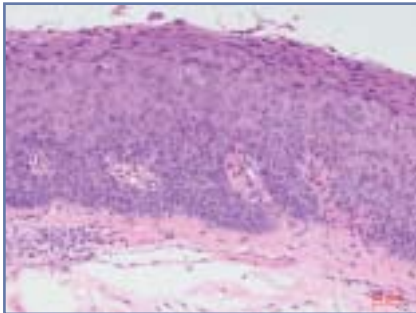


Abbildung 5: VAIN III, HE

sus et atrophicans durch eine Probeentnahme verstärkt werden kann.

### Behandlung bei intraepithelialen Neoplasien und ...

Die Behandlung der intraepithelialen Neoplasien von Vulva und Vagina ist vor allem durch die Chirurgie gekennzeichnet: lokale Exzision, Skinningvulvektomie und Laservaporisation stellen das chirurgische Armamentarium dar.

Auch topische Behandlungsansätze mit 5-Fluorouracil und Imiquimod kommen in Studien zur Anwendung. 5-Fluorouracil kommt aufgrund der starken lokalen Nebenwirkungen jedoch kaum zum Einsatz. Imiquimod dient eher zur Verkleinerung der Läsion als zur vollständigen Behandlung und ist höchstens im «off label use» verwendbar (19). Unter den chirurgischen Methoden erscheint die Laservaporisation aufgrund der kosmetisch-anatomischen Ergebnisse herauszustechen. Trotzdem muss hierbei ebenfalls eine klare histologische Diagnostik vorangehen, damit ein eventuelles Karzinom nicht übersehen wird. Die anderen Methoden bergen ein grösseres Potenzial entstellender Komplikationen durch einen chirurgischen Eingriff.

Eine vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN) kann aufgrund der Nebenwirkungen der topischen Medikamente allein

chirurgisch angegangen werden, wobei alle oben genannten Verfahren angewandt werden können.

Die Nachbehandlung sollte durch engmaschige kolposkopische Kontrollen erfolgen. Die zytologische Untersuchung der Vulva hat dabei keine grosse Signifikanz.

### ... bei Karzinomen der Vulva und der Vagina

Die Behandlung des Vulvakarzinoms hat sich in den letzten Jahren stark verändert. Galt noch vor wenigen Jahren die radikale Vulvektomie mit der inguinalen Lymphonodektomie, unabhängig vom Tumorstadium, als Standard, ist heute ein differenzierteres Vorgehen möglich. Es reicht von der Tumorektomie «wide excision» bis hin zur Vulvektomie, kombiniert mit einer Sentinel-Lymphonodektomie oder vollständiger En-block-Lymphknotenentfernung. Die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie beim Vulvakarzinom in den Stadien FIGO I und FIGO II stellt eine Alternative zur kompletten Lymphonodektomie dar. Bei befallenen Lymphknoten folgt eine Strahlentherapie.

In höheren Tumorstadien erfolgt weiterhin eine vollständige Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie. In inoperablen Fällen kann eine palliative Radiotherapie durchgeführt werden.

Das Vaginalkarzinom kann operativ nur mittels einer vorderen oder hinteren Exenteration therapiert werden.

Die Nachsorge der Vulva- und Vaginalkarzinome basiert analog dem Zervixkarzinom auf der Klinik, der Kolposkopie, sonografischen und gegebenenfalls radiologischen Untersuchungen.

### Offene Fragen

Inwiefern hat die Entdeckung des humanen Papillomavirus als Verursacher von prämaligen und malignen Erkrankungen im unteren Genitale der Frau die Behandlung verändert?

Bei den aktuellen therapeutischen Empfehlungen stehen diese Entwicklungen weniger im Zusammenhang mit dem HPV, dafür mit neueren Erkenntnissen über das Tumorverhalten. Ähnlich wie beim Mammakarzinom sind und werden die Therapien differenzierter und damit individualisierter.

Die Screeningprogramme bezüglich Zervixkarzinom sind unverändert. Im eu-

ropäischen Raum sind die zeitlichen Abstände allerdings uneinheitlich und reichen vom 1-jährlichen Pap-Abstrich in Deutschland bis hin zum 5-jährlichen in Finnland. Die Schweiz hält die goldene Mitte: Hier wird der Pap-Abstrich alle 3 Jahre durchgeführt.

Ähnlich verhält es sich mit dem HPV-Test, die Empfehlungen zur Anwendung werden jedoch breit diskutiert. Beispielsweise lässt ein HPV-Test bei über 30-Jährigen eine prädiktive Aussage über die Entwicklung einer Präkanzerose zu. Stimmen aber im heutigen Sozialgefüge noch die Rahmenbedingungen für diese Aussage? Oder würde dadurch eine Übertherapie stattfinden?

Sobald durch die Impfkampagnen eine hohe Durchimpfungsrate erzielt worden ist, die Kinder zum Screeningskollektiv zählen und dessen grössten Teil darstellen, kann ein neues System etabliert werden. Hier scheint am ehesten ein Wechsel möglich. Wie ein solches Screening aussehen wird und mit welchen Tools es durchgeführt werden soll, ist derzeit unklar. Vorstellbar wäre bei einem neuen Screening der Einsatz des HPV-Tests. Diskutiert wird, ob Frauen auch über das zurzeit empfohlene Alter hinaus geimpft werden sollten. Dadurch kann jedoch eine falsche Sicherheit entstehen, die dazu führt, dass sich weniger Frauen an Screeninguntersuchungen beteiligen. In der Behandlung der prämaligen Erkrankungen gibt es interessante Ansätze von therapeutischen Impfungen, wobei die Ergebnisse ausstehen. Positive Ergebnisse würden eine echte Targettherapie darstellen.

Wir stehen – bezogen auf die Existenz des Virus – mit dem heutigen Kenntnisstand erst am Anfang. ▲

Dr. med. Jörg Klatt  
(Korrespondenzadresse)  
Neue Frauenklinik Luzern  
Luzerner Kantonsspital (LUKS)  
6000 Luzern 16  
E-Mail: joerg.klatt@ksl.ch

Koautoren:  
Dr. med. Ralph Winterhalder<sup>1</sup>,  
Dr. med. Walter Arnold<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Klinik für Onkologie LUKS, Luzern  
<sup>2</sup>Institut für Pathologie LUKS, Luzern



Quellen:

1. Schiffman, MH, Bauer, HM, et al.: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958-5.
2. Kaufman, RH, et al.: Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 87.
3. Ting, PT, Dytoc, MT.: Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther* 2004; 17: 68.
4. Silverberg, MJ, Thorsen, P, Lindeberg, H, et al.: Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 645.
5. Papanicolaou, GN, Traut, HF.: The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42: 193.
6. Solomon, D, Davey, D, Kurman, R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114.
7. Böhmer G, Petry KU, Iftner T et al.: Detection of human papillomavirus DNA using hybrid capture does not allow sufficient triaging of recurrent atypical pap smear classified as Pap III. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124: 111-115.
8. Walker P et al.: International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 175-177.
9. Dargent, D, Brun, JL, Roy, M.: La trachélectomie élargie (T.E.). Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol* 1994; 2: 292.
10. Jolley, JA, Battista, L, Wing, DA.: Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24: 531.
11. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008285.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines are available online at [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
13. GOG, *J. Clin. Onc.* 2008; 26: 2930-31.
14. Landoni F, Maneo A, et al.: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-40.
15. Keys HM, Bundy BN, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky Stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
16. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
17. Rose PG, Bundy BN, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
18. Monk BJ, Tewari KS, Koh W-J.: Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2952-65.
19. Hording, U, Junge, J, et al.: Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 276; Champion, MJ.: Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 363.
20. Sideri, M, Jones, RW, et al.: Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology. *ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med* 2005; 50: 807.
21. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, et al.: Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68: 131.
22. Judson, PL, Habermann, et al.: Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1018.
23. Joura, EA, Losch, A, et al.: Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000; 45: 613.
24. Mahto, M, Nathan, M, et al.: More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* 2010; 21: 8.