

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Vulväre und penile Karzinogenese:  
Transformierende  
HPV-High-risk-Infektionen und  
Dermatosen (Lichen sclerosus und  
Lichen planus)**

Regauer S

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2012; 19 (2)*

*(Ausgabe für Österreich), 22-25*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2012; 19 (2)*

*(Ausgabe für Schweiz), 24-27*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz



# Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger  
Maurice Kienel

# ECMO

## für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019  
ISBN 978-3-901299-65-0  
78 Seiten, div. Abbildungen  
19.80 EUR

**Krause & Pachernegg**  
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf  
[www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html](http://www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html)

# Vulväre und penile Karzinogenese: Transformierende HPV-High-risk-Infektionen und Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus)

S. Regauer

**Kurzfassung:** In der verhornten Haut der Vulva und des Penis sind nur etwa 60 % der bei der steirischen Bevölkerung auftretenden Plattenepithelkarzinome durch humane Papillomvirus-High-risk-Genotypen induziert (im Gegensatz zu 100 % in der Cervix uteri), wobei HPV-HR 16 als einziger Genotyp in > 80 % der Karzinome nachgewiesen wurde. Nur etwa 15 % der Karzinome entstanden durch andere HPV-Genotypen. Die HPV-negativen vulvären und penilen Karzinome waren mit fortgeschrittenen Dermatosen assoziiert, in 2/3 mit einem fortgeschrittenen, hoch-aktiven Lichen sclerosus, in 1/3 mit Lichen planus. Die Dermatosen-assoziierten Peniskarzinome waren in den Tumorstadien pT-2 und pT-3 überrepräsentiert. Lichen sclerosus und Lichen planus gelten in der vulvären Karzinogenese schon lange als fakultative Präkanzerosen. Dies zeigte sich insbesondere in den vergangenen Jahren: Durch den Trend zu minimaler Krebschirurgie wird zwar das Karzinom komplett entfernt, jedoch nicht die gesamte von Lichen sclerosus bzw. Lichen planus befallene Haut. Fast jede 2. steirische Frau mit einem während der vergangenen 15 Jahre operierten vulvären Plattenepithelkarzinom entwickelte im residuellen Lichen sclerosus ein Zweit- bzw. Drittkarzinom. Ansammlungen von T-Lymphozyten mit einem

monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Lichen sclerosus und Lichen planus können über eine Reduktion der T-Zell-Rezeptorvielfalt im Entzündungsinfiltrat zur schnellen Entstehung eines HPV-negativen Karzinoms beitragen. Einzelzellen mit der Fähigkeit zur Proliferation können so ebenfalls der immunologischen Kontrolle entkommen und zu einer frühzeitigen Metastasierung führen.

**Schlüsselwörter:** Lichen sclerosus, Lichen planus, Immundysregulierung, Krebsrisiko, vulväre und penile intraepitheliale Neoplasie, differenzierte intraepitheliale Neoplasie

**Abstract: Vulvar and Penile Carcinogenesis: Transforming HPV High-Risk Infections and Dermatoses (Lichen Sclerosus and Lichen Planus).** About 60 % of vulvar and penile squamous cell carcinomas in Styria, Austria, are induced by human papilloma virus high-risk (HPV-HR) genotypes, with HPV-HR 16 being the sole genotype in > 80 % of cancers. 15 % revealed single or multiple HPV genotypes different from HPV 16. HPV-negative vulvar and penile cancers were associated with advanced, mostly untreated, and highly active dermatoses (2/3 li-

chen sclerosus, 1/3 lichen planus). They are typically large tumours stages pT-2 and pT-3. In vulvar carcinogenesis, lichen sclerosus and lichen planus are well recognized potential precancerous conditions. The trend towards minimal surgery has aggravated this problem. During the past 15 years, about 50 % of women with a prior surgical resection of dermatoses-associated squamous cell carcinomas suffered from recurrent *de-novo* cancer in the residual dermatoses. Collections of T-lymphocytes with a monoklonally rearranged T-cell receptor gamma locus in skin/mucosa affected by lichen sclerosus and lichen planus reduce the T-cell receptor diversity within the inflammatory infiltrate. Single cells with the potential to proliferate may escape the immunological control and thus indirectly contribute to rapid development of an HPV-negative cancer and early metastases. In analogy to vulvar dermatoses, penile lichen sclerosus and lichen planus need to be recognized as precancerous conditions and early treatment should be initiated. **J Urol Urogynäkol 2012; 19 (2): 22–5.**

**Key words:** lichen sclerosus, lichen planus, immune dysregulation, cancer risk, vulvar and penile intraepithelial neoplasia, differentiated intraepithelial neoplasia

## ■ Einleitung

In der Cervix uteri entstehen nahezu 100 % der Karzinome durch eine transformierende Infektion mit humanem Papillomvirus- (HPV-) High-risk- (HR-) Genotypen [1]. Im Gegensatz dazu sind im verhornten Epithel der Vulva und des Penis nur etwa 50 % der Plattenepithelkarzinome durch HPV-HR induziert [2]. Infektionen mit HPV-Low-risk-Genotypen führen nur in Ausnahmefällen zu Karzinomen. HPV-negative vulväre und penile Karzinome entstehen oft auf dem Boden fortgeschrittener Dermatosen (Lichen sclerosus und Lichen planus). Die Psoriasis dagegen stellt kein Karzinomrisiko dar.

## ■ HPV-assoziierte Karzinogenese

Typischerweise sind Plattenepithelkarzinome der Cervix uteri, der Vulva und des Penis mit HPV-HR-Genotypen assoziiert. Eine Infektion mit HPV-HR führt jedoch nicht automatisch zu einer intraepithelialen Neoplasie und einem Karzi-

nom. Das HPV muss zur Infektion die basalen Keratinozyten des Epithels erreichen und in das Zytoplasma der Zelle eindringen, was in der verhornten Haut schwieriger ist als in der nicht verhornten, glykogenisierten Plattenepithelschleimhaut der Cervix uteri. Aber erst die Integration des Virusgenoms in den Kern der Keratinozyten kann zu einer Transformation und in späterer Folge zur Karzinomentstehung führen. Bei den meisten Patienten verläuft die Infektion klinisch stumm, denn ein intaktes Immunsystem ist in der Lage, im Verlauf mehrerer Monate bzw. innerhalb von 1–2 Jahren das Virus zu eliminieren. Wird das Virusgenom in den Zellkern und die menschliche DNA integriert, kommt es zur Bindung der viralen Onkoproteine E6 und E7 an zellregulatorische Proteine der Keratinozyten. Dadurch wird die Zellzykluskontrolle aufgehoben (= transformierende HPV-Infektion). Es kommt zum Verlust der Pause am G1-Zellzyklusstopp, der unter normalen physiologischen Begegnungen durch Tumorsuppressorproteine, insbesondere das Retinoblastomgenprotein (pRb), und durch den Zyklus-abhängigen Kinaseinhibitor p16<sup>ink4a</sup> negativ reguliert wird. Die inhibitorische Funktion des pRb wird durch das virale Onkogen E7 aufgehoben. Dies führt zum Verlust der Pause am G1-Kontrollpunkt und die Zellen gehen sofort in die S-Phase über. Die Inaktivierung des Zellzyklus-kontrollpunkts führt zur genetischen Instabilität und wird als notwendiges Schlüsselerlebnis der viralen Karzinogenese be-

Eingelangt am 21. Dezember 2011; angenommen am 22. Dezember 2011

Aus dem Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Sigrid Regauer, Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25; E-Mail: sigrid.regauer@medunigraz.at

trachtet. Die Inaktivierung von pRb erfolgt nur durch das E7-Onkoprotein von HPV-HR-Genotypen dauerhaft und lässt sich immunhistochemisch durch Überexpression von p16<sup>ink4a</sup> nachweisen. Die E7-Onkoproteine von HPV-Low-risk-Genotypen haben eine niedrige Bindungsaffinität für pRb, sodass es zu keiner dauerhaften Störung der Zellzykluskontrolle und zu keiner Überexpression von p16<sup>ink4a</sup> kommt [3]. Der Nachweis einer immunhistochemischen Überexpression von p16<sup>ink4a</sup> und HPV-HR-Genotypen-DNA in einem Tumor bedeutet, dass dieses Karzinom durch HPV induziert ist. Für die HPV-induzierte Karzinogenese bedarf es also einer persistierenden transformierenden HPV-HR-Infektion, wobei zwischen Infektion und Karzinomentstehung typischerweise eine längere Latenzphase von mehreren Jahren besteht.

Weltweit sind etwa 50 % aller Peniskarzinome durch HPV induziert [2]. Die meisten Daten stammen aus Ländern mit einer hohen Inzidenz von Peniskarzinomen. Dazu gehören viele Länder in Südamerika und Afrika [4, 5]. Westliche Länder in Europa und die USA gehören zu den so genannten Low-incidence-Gebieten für Peniskarzinome. Unabhängig von der Inzidenz ist weltweit HPV-16 bei HPV-induzierten Penis- und Vulvakarzinomen der am häufigsten nachweisbare Genotyp [6]. Von 115 invasiven Peniskarzinomen, die in den vergangenen 20 Jahren in der Steiermark/Österreich operiert wurden, waren 69/115 (60 %) durch HPV induziert. Etwa 80 % waren ausschließlich durch HPV-16 induziert, die HPV-HR-Genotypen 18, 33, 45 und 73 als einzelner Genotyp wurden nur in je 2 % der Karzinome nachgewiesen. In den restlichen HPV-induzierten Karzinomen wurden in 4 % Mischinfektionen mit multiplen HPV-HR-Genotypen zusätzlich zu HPV-16/18 und in 5 % Mischinfektionen ohne Beteiligung von HPV-16/18 nachgewiesen. Im weltweiten Vergleich (49 %) hat die Steiermark eine höhere Prävalenz von HPV-induzierten Peniskarzinomen (60 %), einen höheren Prozentsatz von HPV-HR-16 und -33, jedoch einen geringeren Prozentsatz von HPV-HR-18. Bei den steirischen Patienten war nur ein condylomatöses Plattenepithelkarzinom durch HPV-LR induziert. Mit einer rechtzeitigen Impfung mit dem derzeit erhältlichen Impfstoff gegen HPV-HR-Genotypen-16/18 hätten etwa 50 % der Peniskarzinome in der Steiermark verhindert werden können [7].

## ■ Dermatosen-assoziierte penile und vulväre Plattenepithelkarzinome

Die HPV-negativen Peniskarzinome in der Steiermark entstanden auf dem Boden lang andauernder, fortgeschrittener, hoch-aktiver chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen (Lichen sclerosus >> Lichen planus) und waren in fortgeschrittenen Tumorstadien pT-2 und pT-3 überrepräsentiert. Die meisten Dermatosen-assoziierten HPV-negativen Karzinome zeigten ein dichtes Entzündungsinfiltrat mit Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus [7].

Die Prävalenz von Lichen sclerosus und Lichen planus in der Gesamtbevölkerung ist nicht genau bekannt. Beide Erkrankungen kommen in allen Altersstufen und beiden Geschlechtern vor, auch wenn der Lichen sclerosus fälschlicherweise nach wie vor als Erkrankung der alten Frau gilt. Bei Männern ist die Prävalenz von Lichen sclerosus wahrscheinlich niedriger als die publizierte 8-%-Prävalenz aus einer großen gynäkologischen Praxis in Österreich [8]. Der Lichen sclerosus ist

meist auf die anogenitale Haut beschränkt und manifestiert sich bei Frauen an der vulvären und analen Haut/Schleimhaut, bei Männern ist er zumeist auf die Vorhaut bzw. Schleimhaut der Glans penis begrenzt [9]. Der Lichen planus dagegen kommt mit einer Prävalenz von 1 % vor und befällt auch extragenitale behaarte Haut, Nägel und Schleimhäute. Mindestens 1/4 der Männer mit systemischem Lichen planus klagen über anogenitale Manifestationen, die Prävalenz von vulvovaginalen Manifestationen eines Lichen planus liegt wahrscheinlich höher [10]. Beide Erkrankungen werden durch Lymphozyteninfiltrate nach einer überschießenden Reaktion auf ein Antigen im Sinne einer (Auto-) Immundysregulierung hervorgerufen [11–16]. Die Ansammlung von T-Lymphozyten in Läsionen von Lichen sclerosus und Lichen planus, die ein gemeinsames Antigen erkennen, kann molekularpathologisch als monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Entzündungsinfiltrat nachgewiesen werden [14, 16, 17]. Weder für Lichen sclerosus noch Lichen planus sind bisher krankheitsspezifische Laborwerte oder Autoantikörper bekannt [18]. Auffällig ist jedoch die hohe Komorbidität mit systemischen Autoimmunerkrankungen, die mit organspezifischen Autoantikörpern einhergehen, wie die Hashimoto-Thyreoiditis und die Autoimmungastritis [19, 20]. Zudem kommen systemische, durch T-Lymphozyten hervorgerufene Autoimmunerkrankungen ohne krankheitsspezifische Autoantikörper, insbesondere Psoriasis und Vitiligo, bei Patienten mit Lichen sclerosus und Lichen planus gehäuft vor [8].

Die Assoziation von Lichen sclerosus mit anogenitalen Karzinomen ist bei Frauen gut dokumentiert. Bereits seit Jahrzehnten gilt der vulväre Lichen sclerosus als fakultative Präkanzerose und wird auch von der WHO so definiert [21–24]. Eine regelmäßige Behandlung und Kontrolle von Patientinnen mit vulvarem Lichen sclerosus und Lichen planus gehören in der gynäkologischen Praxis bereits zur Routine. Im Gegensatz dazu wird die Bedeutung dieser Dermatosen im Bereich des Penis als Risikofaktor für Peniskarzinome stark unterschätzt, obwohl immer wieder beschrieben [7, 25–29]. Insgesamt kann das individuelle, aber auch das Gesamtrisiko einer malignen Transformation im anogenitalen Lichen sclerosus und Lichen planus nur geschätzt werden. In der bis zu 30 Jahre alten Literatur wird es bei Frauen mit bis zu 5 % angegeben [30], allerdings wird es heutzutage von Experten der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) als wesentlich niedriger (1–2 %) angenommen. Lichen planus in behaarter Haut hat kein Karzinomrisiko, in der oralen und ösophagealen Schleimhaut wurde jedoch ein Risiko von 0,5–5 % beschrieben [31]. Während sich HPV-induzierte Karzinome über die langsam progrediente Vorstufe der penilen intraepithelialen Neoplasie (PeIN) entwickeln, entstehen Dermatosen-assoziierte Karzinome über hochdifferenzierte intraepitheliale Läsionen, den so genannten differenzierten penilen/vulvären intraepithelialen Neoplasien (d-PeIN oder d-VIN) [32–34], die als schnell fortschreitende Vorstufe zum invasiven Karzinom in manchmal < 6 Monaten gelten [7, 35]. Vielfach sind diese Läsionen histologisch so hoch differenziert, dass sie in Biopsien nicht immer als hochaggressive Vorläuferläsionen erkannt werden [35, 36].

Vulväre Karzinome werden im Rahmen des allgemeinen Trends zu minimaler Chirurgie statt mit Hemi- oder komplet-

ter Vulvektomie nur mehr mit einem Sicherheitsabstand von > 1 cm exzidiert [37]. Dies führt dazu, dass nicht die gesamte von Lichen sclerosus und Lichen planus befallene Haut/Schleimhaut entfernt wird und Patientinnen mit residuellen Dermatosen in die klinische Nachsorge entlassen werden. Unter steirischen Patientinnen mit Dermatosen-assoziierten Karzinomen entwickelte jede 2. Frau im residuellen Lichen sclerosus ein neuerliches invasives Karzinom (50%ige Rezidivrate!) [35]. Die Rezidive/Zweitkarzinome traten meist sehr schnell innerhalb von 6–18 Monaten auf, wurden aber auch nach Latenzphasen von > 6 Jahren beobachtet. Eine Vulvakarzinompatientin mit residueller Dermatose ist als Hochrisikopatientin für ein Zweit- und Drittkarzinom zu betrachten und muss engmaschig onkologisch nachgesorgt werden.

Die reaktive Ansammlung von Lymphozyten mit einem monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptor-Gamma-Lokus im Entzündungsinfiltrat von Dermatosen-assoziierten Vulvakarzinomen [38] und Peniskarzinomen [7] kann zu einer Reduktion der T-Zell-Rezeptor-Vielfalt im Entzündungsinfiltrat führen. Eine daraus resultierende ineffektive immunologische Kontrolle kann das schnelle Fortschreiten einer differenzierten intraepithelialen Neoplasie zu einem invasiven Karzinom, aber auch eine schnelle Metastasierung erklären. Speziell in Dermatosen-assoziierten Karzinomen wurden Einzelzellen mit dem Potenzial zur Proliferation in Sentinellymphknoten beschrieben [39]. In der Vulva wird bereits der Nachweis einzelner intraparenchymaler kernhaltiger Tumorzellen in Sentinellymphknoten als metastatischer Befall gewertet, der eine weitere Behandlung der Leisten erfordert [40, 41]. Im Gegensatz dazu gelten beim Mammakarzinom erst Tumorabsiedelungen > 2 mm als Indikation für eine axilläre Lymphadenektomie.

Lichen-sclerosus- und Lichen-planus-assoziierte Karzinome in anogenitaler Haut/Schleimhaut entstehen zumeist nach langjährigen Verläufen mit einem hohen Aktivitätsgrad der Erkrankung. Um die Morbidität und womöglich auch das Risiko einer malignen Entartung zu reduzieren, wäre eine frühzeitige Erkennung der Dermatosen mit einer rechtzeitigen adäquaten Behandlung, d. h. einer Reduktion der Aktivität (= Reduktion des Entzündungsinfiltrates), empfehlenswert. Es gibt gut dokumentierte Therapieansätze, um dieses Ziel zu erreichen [42–46]. Auf keinen Fall darf das Risiko einer möglichen malignen Entartung in anogenitalen Dermatosen ignoriert werden. Betroffenen Frauen und Männern sollte die Möglichkeit einer entsprechenden Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchung an einem spezialisierten interdisziplinären Zentrum angeboten werden. Ein derartiger Ansatz wurde an der Medizinischen Universität Graz bereits umgesetzt. Am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz gibt es ein Referenzzentrum für anogenitale Erkrankungen (Leitung: Prof. Dr. Sigrid Regauer), in dem neben Befundung auch spezielle Untersuchungen u. a. zur individualisierten Therapieplanung durchgeführt werden. Im Rahmen der Aktivitäten des Referenzzentrums für anogenitale Erkrankungen wurde vor 2 Jahren an der Urologischen Klinik eine „penile Dermatosenambulanz“ gegründet (Vorstand: Prof. Dr. Karl Pummer, Leitung: Dr. Yas Razmara), in der sich Männer nach einer Diagnose eines Lichen sclerosus oder Lichen planus in regelmäßige Nach-/Vorsorge geben können [47].

Des Weiteren hat der Verein Interdisziplinäre Interessensgemeinschaft für Vulva-Erkrankungen (VIVE e.V.; Präsidentin Prof. Dr. Sigrid Regauer, Vizepräsidentin Dr. Barbara Eberz) seinen Sitz am Institut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz. Dieser Verein bietet Ärzten zumindest eine jährliche Weiterbildung für anogenitale Dermatosen und Präkanzerosen an ([www.vulvaworkshop.at](http://www.vulvaworkshop.at)). Im Namen des Vereins reflektiert sich die Tatsache, dass vulväre Dermatosen und Karzinogenese wesentlich länger und besser erforscht sind als am Penis und dass eine hohe Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit unter den mit vulvären Erkrankungen befassten Kollegen besteht. Alle Erkenntnisse aus der vulvären Karzinogenese gelten aber auch für penile Dermatosen, Präkanzerosen und Malignome. Es sollte unser Ziel sein, ein ähnliches Bewusstsein auch für penile Erkrankungen zu schaffen.

### ■ Relevanz für die Praxis

Nur etwa 50–60 % der vulvären und penilen Karzinome werden durch eine transformierende Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) hervorgerufen. Die andere Hälfte entsteht unabhängig von HPV, oft auf dem Boden lang bestehender peniler und vulvärer Dermatosen *Lichen sclerosus* und *Lichen planus*. Diese beiden Erkrankungen haben eine hohe Morbidität und werden als Risikofaktoren für eine maligne Entartung weit unterschätzt.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342–50.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 870–8.
- Reuschenbach M, Seiz M, Doeberitz CK, et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16(INK4a) and Ki-67 in epithelial cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 388–94.
- Velazquez EF, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma: anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993–2007). *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29: 185–98.
- Smith JS, Backes DM, Hudgens MG, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection by penile site in uncircumcised Kenyan men. *Int J Cancer* 2009; 126: 572–7.
- Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4550–6.
- Mannweiler S, Sygulla S, Beham-Schmid C, et al. Penile carcinogenesis in a low incidence area: A clinicopathological and molecular analysis of 115 invasive carcinomas with special emphasis on chronic inflammatory skin diseases. *Am J Surg Pathol* 2011; 5: 998–1006.
- Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1143–7.
- Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 923–6.
- Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, et al. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 433–8.
- Zhou XJ, Savage NW, Sugerman PB, et al. TCR V beta gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996; 2: 295–8.
- Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, et al. T cell receptor V-gene usage in oral lichen planus; increased frequency of T cell receptors expressing V alpha 2 and V beta 3. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 503–7.
- Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, et al. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 206–26.
- Regauer S, Beham-Schmid C. Monoclonally rearranged T-cell receptor in lichen sclerosus – a finding of clinical significance? *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 349–50.
- Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 273–7.
- Regauer S, Beham-Schmid C. Detailed analysis of the T-cell lymphocytic infiltrate in penile lichen sclerosus: an immunohistochemical and molecular investigation. *Histopathology* 2006; 48: 730–5.

17. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449–56.
18. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777–83.
19. Eberz B, Regauer S. Konkomitantes Auftreten von Lichen sclerosus und Hashimoto-Thyreoiditis. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2 (3): 7–10.
20. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med* 2007; 52: 28–30.
21. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Tumours of the vulva – Epithelial tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2003; 316–20.
22. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, et al. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1217–23.
23. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 301–7.
24. Kennedy CM, Peterson LB, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med* 2008; 53: 781–4.
25. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006; 175: 1359–63.
26. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1448–53.
27. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, et al. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 934–8.
28. Powell J, Robson A, Cranston D, et al. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 85–9.
29. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008; 71: 816–7.
30. Scurry JP, Vanin K. Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol* 1997; 38 (Suppl 1): S20–5.
31. Gandolfo S, Richiardi L, Carozzo M, et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004; 40: 77–83.
32. Ordi J, Alejo M, Fuste V, et al. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1659–65.
33. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 429–41.
34. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 16–30.
35. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: A clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 289–94.
36. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 297–305.
37. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 869–73.
38. Regauer S, Reich O, Beham-Schmid C. Monoclonal gamma T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinomas. *Am J Pathol* 2002; 160: 1035–45.
39. Regauer S. Histopathological work-up and interpretation of sentinel lymph nodes removed for vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2009; 55: 174–81.
40. Tjin Asjoe FM, van Bekkum E, Ewing P, et al. Sentinel node procedure in vulvar squamous cell carcinoma: a histomorphologic review of 32 cases. The significance of anucleate structures on immunohistochemistry. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1032–6.
41. Onk MH, van de Nieuwenhof HP, van der Zee AG, et al. Update on the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 61–9.
42. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163: 672–82.
43. Kauppila S, Kotila V, Knuuti E, et al. The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 181.e1–4.
44. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2007; 215 (Suppl 1): 45–54.
45. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 451–7.
46. Gisondi P, Ellis CN, Girolomoni G. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 969–74.
47. Regauer S, Razmara Y, Pummer K. Penile Dermatosen – unterschätze Erkrankungen mit zahlreichen Komorbiditäten. Erste Ergebnisse von der Grazer „Penile Dermatosenambulanz“. *Spectrum Urologie* 2011; 1: 70–1.

**Univ.-Prof. Dr. Sigrid Regauer**

1981–1987 Studium der Medizin in Heidelberg, Deutschland, und Doktorarbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg. 1987–1995 Forschungsaufenthalt, Dermatologie- und Dermatopathologie, Dermatopathologie-Facharztausbildung an der Harvard Medical School, Boston, USA, am Massachusetts General Hospital und am Beth Israel Hospital. Seit 1995 an der Pathologie der Medizinischen Universität Graz. 1999 Habilitation in Pathologie. 2004–2008 Vorsitzende der Arbeitsgruppe Gynäkopathologie der Europäischen Gesellschaft für Pathologie. Präsidentin des Vereins Interdisziplinäre Interessensgemeinschaft für Vulvaerkrankungen (VIVE e.V., ZVR 174112632), Fellow der International Society for the Study of Vulvar Disease (ISSVD) und Council Member des European College for the Study of Vulvar Disease (ECSVD).



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)