

# Das Vulvakarzinom

## Diagnostik und Therapie

Das Vulvakarzinom ist unter den gynäkologischen Malignomen das am meisten vernachlässigte, obwohl seine Inzidenz und insbesondere die Vorstufen deutlich zunehmen. Im Vordergrund steht die oftmals verstümmelnde operative Therapie, welche ein hohes Mass an Erfahrung und Kenntnisse der Rekonstruktion sowie die Begleitung spezialisierter Pflege erfordert. Der Stellenwert adjuvanter oder neoadjuvanter Therapiekonzepte bleibt in vieler Hinsicht ungeklärt.

ANDREAS GÜNTHERT

SZO 2013; 4: 6-8.



Andreas  
Günthert

Für die Inzidenz zum Vulvakarzinom in der Schweiz liegen keine exakten Daten vor, diese lassen sich daher lediglich anhand der Daten der ASF-Statistik und im Vergleich zu den Daten des Robert-Koch-Instituts mit einer Inzidenz von 2,5/100 000 abschätzen. Es ist davon auszugehen, dass die Zahl der Neuerkrankungen bei fehlender Früherkennung über der des Zervixkarzinoms in der Schweiz liegt und etwa 260 bis 300 Fälle pro Jahr beträgt. Über ein Drittel der Patientinnen verstirbt an den Folgen des Vulvakarzinoms. Die Inzidenz nimmt in den letzten Jahren insbesondere bei jungen Frauen zu, sodass zu dem Altersgipfel jenseits des 70. Lebensjahres ein zweiter Gipfel bei Frauen um die 50 Jahre entstanden ist (1, 2).

### Risikofaktoren und Prävention

Als Vorstufe ist die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) zu nennen, die in ihrer Inzidenz in den letzten 30 Jahren um etwa 400% zugenommen hat (1–3). Hierbei wird zwischen der «HPV-assoziierten usual type VIN» (uVIN) und der «differenzierten VIN» (dVIN) unterschieden, Letztere mit Lichen sclerosus assoziiert. Aufgrund des höheren Alters der Frau bei Auftreten sowie des meist verhornenden und damit maskierten Wachstumsverhaltens wird die dVIN mit einem Anteil unter 10% wesentlich seltener diagnostiziert als die

HPV-assoziierte uVIN. Bei den invasiven Karzinomen liegt der Anteil des HPV-negativen Vulvakarzinoms, je nach untersuchter Population, bei etwa 50% (Abbildung 1). Als weitere Risikofaktoren sind rezidivierende genitale Infektionen, Nikotinabusus, Immunsuppression und Alkoholabusus zu nennen.

Bei der Prävention kann die HPV-Vakzinierung eine Senkung zumindest der Inzidenz der uVIN und damit auch der des unverhornten Plattenepithelkarzinoms erreichen. Ob eine intensive Beobachtung von Patientinnen mit Lichen sclerosus und die adäquate Therapie einen Einfluss auf die Entstehung des Vulvakarzinoms haben, ist nicht geklärt, aber wahrscheinlich (4).

### Klinik und Diagnostik

Bei der Entstehung einer VIN oder des invasiven Karzinoms sind die Symptome, wie Pruritus oder Brennen, eher unspezifisch und können oft als banale Infektion verkannt werden. Ausschlaggebend für die Früherkennung ist die sorgfältige Inspektion des äusseren Genitales durch Vulvoskopie und bei Verdacht die Punchbiopsie mit Gewinnung einer Histologie. Patientinnen mit Lichen sclerosus haben nahezu ausnahmslos intermittierend Symptome, können aber auch über Jahre symptomlos sein. Die Diagnosestellung wird in dieser Situation meist über mindestens 5 Jahre verzögert, obwohl die Veränderungen zumindest im fortgeschrittenen Stadium sehr charakteristisch sind (5). Aber auch annähernd 50% der Patientinnen mit HPV-assoziiertem Vulvakarzinom berichten über Symptome in den 12 Monaten vor Diagnosestellung (6).

Beachtenswert ist – neben der Zunahme des Karzinoms bei jungen Frauen – auch eine Veränderung der Lokalisation des Vulvakarzinoms in den letzten Jahren, sodass zunehmend die prognostisch ungünstigere subklitoridale Region betroffen ist (7). Bei ge-

### ABSTRACT

#### Vulvar cancer

Vulvar cancer is regarded as an orphan disease, although its incidence and its precancerous lesions are increasing. The main treatment is still radical surgery, which is often accompanied by complications and mutilation. Surgery of vulvar cancer requires a high grade of expertise and knowledge of reconstruction techniques, as well as perioperative specialized nursing. The value of adjuvant or neoadjuvant treatment concepts remain unclear in many aspects.

**Keywords:** vulvar cancer, increasing incidence, surgery.

sichertem Vulvakarzinom erfolgt die Beurteilung der inguinofemorale Lymphknoten durch klinische Palpation mit ergänzender Sonografie und gegebenenfalls Feinnadelpunktion auffälliger Lymphknoten (8). Erst bei auffälligen Lymphknoten ist eine weitere bildgebende Abklärung indiziert.

### Therapie

#### Bezüglich Primärbefund

Hinsichtlich der optimalen Therapie des Vulvakarzinoms bestehen viele offene Fragen. Im Vordergrund steht die radikale operative Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von wenigstens 8 mm (9, 10). Hierbei ist nachvollziehbar, dass dies für die Patientinnen einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann, in funktioneller wie auch symptomatischer Hinsicht (11). Zudem ist mit postoperativen Komplikationen, allen voran mit Wundheilungsstörung, in über einem Drittel der Fälle zu rechnen, wenn nicht eine adäquate primäre Adaption oder eine Rekonstruktion erfolgt (Abbildung 2) (12, 13). Ein von M. Höckel aus Leipzig vorgestelltes chirurgisches Therapiekonzept berücksichtigt die Ausbreitung der Tumoren innerhalb definierter embryologischer Komponenten, die bei der Entfernung respektiert werden müssen. In seiner Fallserie traten keine Lokalrezidive auf. Diese sogenannte Vulvafeldresektion muss allerdings noch prospektiv multizentrisch als sichere Methode bewiesen werden (14). Die postoperative Radiotherapie kann zwar bei R1-Resektion die Lokalrezidivrate senken, Ziel sollte jedoch grundsätzlich die radikale Exzision im Gesunden sein; eine Nachresektion ist daher der postoperativen lokalen Radiotherapie vorzuziehen.

#### Bezüglich Lymphabflusswege

Ein Befall der inguinofemorale Lymphknoten hat einen erheblichen prognostischen Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben (15, 16). Da bis heute eine adjuvante Therapie, mit Ausnahme der Strahlentherapie der Lymphabflusswege, wie in der GOG37-Studie ab zwei befallenen Lymphknoten gezeigt, keinen nachgewiesenen Effekt auf das Überleben der Patientinnen hat, kommt dem chirurgischen Staging ein herausragender Stellenwert zu (15, 17).

Die radikale inguinofemorale Lymphadenektomie ist mit erheblicher Kurz- und Langzeitmorbidity verbunden, daher wird sie wo möglich zunehmend durch die Sentinelnodebiopsie ersetzt, wenn auch teilweise recht unkritisch (12, 18, 19). Nach Aufarbeitung der niederländischen GROINSS-V und der multizentrischen deutschen Studie zeigt sich zwar eine Falschnegativ-Rate von unter 10%, dennoch ist die Situation eines inguinalen Rezidivs für die Patientinnen verheerend bei einer zu erwartenden 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 25% (20, 21).

Bei der Durchführung der Sentinelnodebiopsie sind

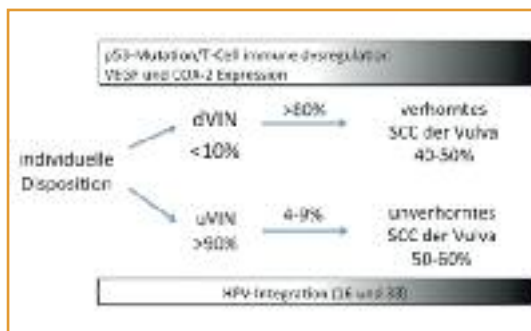


Abbildung 1: Die Entstehung des HPV-assoziierten Vulvakarzinoms verhält sich ähnlich wie die des Zervixkarzinoms. Zu berücksichtigen ist, dass die HPV-Persistenz in der Vulva deutlich länger ist als in der Cervix uteri und Früherkennungsprogramme fehlen. Die dVIN ist prognostisch ungünstiger, sie wird wegen des höheren Alters der Patientinnen und bei der hyperkeratotischen Erscheinung des Lichen sclerosus selten diagnostiziert. Eine Stratifizierung hinsichtlich Risikopatientinnen wäre immunhistochemisch zwar möglich, hat sich aber bisher nicht etabliert.



Abbildung 2: Typische schwere und frühe postoperative Komplikation nach radikaler Vulvektomie ohne Rekonstruktion bei bakterieller Superinfektion.

strenge Kriterien einzuhalten, wie Tumorgrosse unter 4 cm, Vermeidung der Schnellschnittbeurteilung wegen der Relevanz von Mikrometastasen, bei Tumorsitz in der Mittellinie das Vorhandensein von Wächterlymphknoten obligat beidseits und die direkte quantitative und topografische Korrelation mit der Bildgebung. Die Bildgebung kann durch die kombinierte Darstellung der Wächterlymphknoten mit dem SPECT-CT optimiert werden (22).

Eine jüngst retrospektiv durchgeführte multizentrische Analyse bei etwa 1600 Patientinnen mit Vulvakarzinom in Deutschland zeigte einen Vorteil für eine adjuvante Therapie mittels Strahlentherapie oder Radiochemotherapie, sofern mehr als ein Lymphknoten befallen ist (23). Hierbei ist zu erwähnen, dass bisher kein Nachweis für den Vorteil einer Radiochemothe-



Abbildung 3: Ausgedehnte Resektion eines inguinofemorales Rezidivs mit Gefässinterponat der Vena iliaca externa nach falschnegativem Sentinelnode. Präoperativ war eine Radiochemotherapie zum Erreichen einer Operabilität erforderlich.

Das Ligamentum inguinale, die Lymphknoten inguinofemoral und pelvin rechts sowie die Vena femoralis und Teile des M. obliquus externus wurden reseziert.

rapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie erbracht wurde und diese Therapie prospektiv in der CARE-2-Studie untersucht werden soll.

In fortgeschrittenen Stadien wird eine individuelle Vorgehensweise in Abhängigkeit von der Morbidität der Patientin vorgeschlagen, wobei interdisziplinär auch neoadjuvante Therapiemöglichkeiten und ultraradikale Operationen in Betracht gezogen werden sollten.

### Nachsorge

Über 50% aller lokoregionären Rezidive treten innerhalb der ersten 6 Monate nach Primärtherapie auf, wobei über 70% davon die Vulva mit betreffen und davon wiederum über 50% ausschliesslich an der Vulva auftreten (18–22). Da die sonografische Bildgebung der Leiste eine hohe Sensitivität zeigt (8) und eine multimodale Therapie der inguinofemorales und der pelvinen Lymphknoten vermutlich einen Einfluss auf das Überleben hat ([21]; eigene unveröffentlichte Daten) zielt die Nachsorge auf die rechtzeitige Er-

kennung eines lokoregionären Rezidivs ab. In den ersten 2 Jahren nach Erstdiagnose sollten somit eine Vulvoskopie alle 3 Monate und eine klinische Untersuchung der Leistenregion inklusive Ultraschalls erfolgen. Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass bei Patientinnen mit Lichen sclerosus ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko besteht (24).

Im Fall eines lokoregionären Rezidivs richtet sich die Therapie nach der lokalen Ausdehnung und nach der Komorbidität der Patientin und besteht in der Regel aus einer radikalen Entfernung mit operativer Therapie auch der Lymphabflusswege und anschliessender oder vorangehender Radio- oder Radiochemotherapie (Abbildung 3).

### Besonderheiten beim Vulvakarzinom

Eingriffe am äusseren Genitalbereich sind für die betroffenen Frauen sehr belastend und nachhaltig. Die Rate postoperativer Komplikationen liegt – je nach Schwellenwert, was als Komplikation gewertet wurde – tatsächlich über 50%. Da Fehler beim operativen Management hinsichtlich onkologischer Sicherheit für die Patientinnen fatal sind und nicht durch adjuvante Therapiekonzepte ausgeglichen werden können, sollte die Behandlung von einem eng kooperierenden Team, bestehend aus sehr erfahrenen, onkologisch spezialisierten Gynäkologen mit Beherrschung rekonstruktiver Techniken, ferner aus Nuklearmedizinern/Radiologen sowie Pathologen durchgeführt werden. Zudem ist hinsichtlich Lebensqualität und Komplikationsmanagements eine spezialisierte Pflege für die Betreuung dieser Patientinnen obligat. ▲

Prof. Dr. med. Andreas Günthert  
Neue Frauenklinik  
Tumorzentrum  
Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern 16  
E-Mail: andreas.guenther@luks.ch

Quellen:

1. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA.: Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1018–22.
2. Jones RW, Baranyai J, Stables S.: Trends in squamous cell of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 448–52.
3. Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, 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: 613–15.
4. Gargano JW, Wilkinson EL, Unger ER et al.: Prevalence of human papillomavirus types in invasive vulvar cancers and vulvar intraepithelial neoplasia 3 in the United States before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16: 471–79.
5. Günthert AR, Duclos K, Jahns BG et al.: Clinical scores for vulvar lichen sclerosus. *J Sex Med* 2012; 9: 2342–50.

## Merkpunkte

- ▲ **Das Vulvakarzinom nimmt in seiner Inzidenz zu,** ätiologisch spielen HPV-Infektion und der unbehandelte Lichen sclerosus die wesentlichen Rollen.
- ▲ **Der wichtigste Therapiebestandteil** ist weiterhin die radikale operative Entfernung und das operative Staging der Lymphabflusswege. Ab zwei und mehr befallenen Lymphknoten wird eine adjuvante Radiotherapie empfohlen.
- ▲ **Eingriffe an der Vulva** und der inguinofemorales Lymphknoten sind oftmals verstümmelnd und haben eine hohe Komplikationsrate. Sie erfordern ein hohes Mass an Expertise sowie ein multimodales Pflege-management.

6. Lanneau GS, Argenta PA, Lanneau MS et al.: Vulvar cancer in young women: demographic features and outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 645.e1–5
7. Hampl M, Decker-Figiel S, Hampl JA, et al.: New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 340–45.
8. Kim KW, Shinagare AB, Krajewski KM et al.: Update on imaging of vulvar squamous cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W147–57.
9. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al.: Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 309–14.
10. Palaia I, Bellati F, Calcagno M, et al.: Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 114: 120–23.
11. Senn B, Eicher M, Mueller MD et al.: A patient-reported outcome measure to identify occurrence and distress of post-surgery symptoms of WOMen with vulvAr Neoplasia (WOMAN-PRO) – a cross sectional study. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 234–40.
12. Wills A, Obermair A.: A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131(2): 467–79. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.082
13. Höckel M, Dornhöfer N.: Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet Oncol* 2008; 9: 559–68.
14. Höckel M, Schmidt K, et al.: Vulvar field resection: novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 106–13.
15. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H et al.: Size of sentinel-node metastasis and changes of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from the GRO-INSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 646–52.
16. Woelber L, Eulenburg C, Choschizick M et al.: Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 503–08.
17. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H.: Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 537–46.
18. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al.: *J Clin Oncol* 2008; 26: 884–89.
19. Hampl M, Hantschmann P, et al. (German Multicenter Study Group): Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 282–88.
20. Oonk MH.: Mündliche Präsentation der Subgruppen der GROINSS V-I und V-II. Daten am ESGO-Kongress in Liverpool 2013.
21. Gordinier ME, Malpica A, Burke TW et al.: Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 625–28.
22. Beneder C, Fuechsel FG, Krause T, Kuhn A, Mueller MD.: The role of 3D fusion imaging in sentinel lymphadenectomy for vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 76–80.
23. Mahner S.: Mündliche Präsentation der Daten der CARE-1 Studie am ESGO-Kongress in Liverpool 2013 (Publikation im Druck).
24. Regauer S.: Residual anogenital lichen sclerosis after cancer surgery has risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011, 123: 289–94.