

Vulvakarzinom

Ein Stiefkind der gynäkologischen Onkologie

Inzidenz und insbesondere Vorstufen des Vulvakarzinoms haben in den letzten 20 Jahren deutlich zugenommen. Schätzungsweise erhalten in der Schweiz jährlich 180 Patientinnen die Diagnose eines Vulvakarzinoms. Die oftmals verstümmelnde operative Therapie erfordert ein hohes Mass an Erfahrungen und Kenntnissen bezüglich der Rekonstruktion sowie die Begleitung durch spezialisierte Pflege. Hinsichtlich (neo)adjuvanter Therapiekonzepte gibt es sehr positive Entwicklungen.

Autor | Prof. Dr. med. Andreas Günthert



Prof. Dr. med. Andreas Günthert
 Leiter gyn-zentrum ag,
 Luzern und Cham
 Leiter Gynäkologisches Tumorzentrum
 Klinik St. Anna, Luzern
 gyn-zentrum
 Haldenstrasse 11, CH-6006 Luzern
 andreas.guenthert@gyn-zentrum.ch

● Unter den gynäkologischen Malignomen ist das Vulvakarzinom das am meisten vernachlässigte, obwohl die Inzidenz und insbesondere die Vorstufen in den letzten 20 Jahren deutlich zugenommen haben. Für die Inzidenz des Vulvakarzinoms in der Schweiz liegen keine exakten Daten vor; schätzungsweise werden – extrapoliert aus den Daten des Robert-Koch-Instituts – ca. 180 Fälle pro Jahr diagnostiziert, wobei mehr als 85 % der Patientinnen über 50 Jahre alt sind. Auch wenn sich die Prognose insgesamt etwas verbessert hat, so stirbt weiterhin knapp ein Drittel der Patientinnen an den Folgen des Vulvakarzinoms.

Präkanzerosen der Vulva

Die Einteilung der Vorstufen des Vulvakarzinoms wird regelmässig überarbeitet. Grundsätzlich wird von der WHO in der

aktuellen Fassung von 2019 zwischen der HPV-assoziierten und der HPV-unabhängigen vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) unterschieden [BOX]. Die Inzidenz der Präkanzerosen der Vulva hat in den letzten 30 Jahren um etwa 400 % zugenommen, wobei dies beide Typen betrifft^{1,2}. Heute wird bei HPV-assoziierten Präkanzerosen in der Klinik besser von der *High-grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) in Analogie zur Zervix uteri gesprochen; die differenzierte Form einer VIN (dVIN) ist meist mit einem Lichen sclerosus (LS) assoziiert und hat eine deutlich schlechtere Prognose. Zusätzlich gibt es die selteneren Läsionen *Vulvar acanthosis with altered differentiation* (VAAD) und *Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion* (DE-VIL). Die dVIN wird mit einem Anteil unter 10 % wesentlich seltener diagnostiziert als die HSIL; Gründe dafür sind das höhere Alter der Frauen beim Auftreten einer dVIN und das meist verhornende und damit maskierte Wachstumsverhalten.

Bei den invasiven Karzinomen liegt der Anteil des HPV-negativen Vulvakarzinoms, je nach untersuchter Population, bei etwa 50%. Patientinnen mit

HPV-assoziierten Zervix-Dysplasien und Karzinomen in der Anamnese haben ein deutlich erhöhtes Risiko für anogenitale Malignome³. 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 des HSIL der Vulva und damit auch des unverhornten Plattenepithelkarzinoms erreichen⁴. Ob eine intensive Kontrolle von Patientinnen mit LS und die adäquate Therapie einen Einfluss auf die Entstehung des Vulvakarzinoms haben, ist nicht geklärt, aber wahrscheinlich^{5,6}.

Ein Sonderfall ist der primäre extramammäre M. Paget der Vulva, der als semimaligner Tumor der Vulva zu werten ist und selten metastasiert, aber häufig rezidiert [ABB. 1]. Der metastasierte M. Paget der Vulva hat eine sehr schlechte Prognose, deswegen sollten Patientinnen mit M. Paget über lange Zeit engmaschig kontrolliert werden. Bei HPV-assoziierten Läsionen stehen neben der Exzision auch ablativ Verfahren mit z. B. CO₂-Laser und Imiquimod mit hoher Ansprechrate als Off-label-Therapie zur Verfügung. Nicht

[BOX] Einteilung der vulvären Präkanzerosen

	HPV-assoziiert			HPV-negativ	
Deskription	Kondylomatöse Läsion	Leichte Dysplasie	Mässiggradige Dysplasie	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ	HPV-negative Läsion mit atypischen Zellen in der Basalzellschicht
WHO 2003	VIN* 1	VIN* 1	VIN 2	VIN 3	VIN 3
ISSVD** 2005	HPV-assoziierte Veränderungen		Klassische VIN, usual type, u-VIN	Differenzierte VIN, d-VIN	
WHO 2014	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (keine Präkanzerose)		High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN)	
WHO 2019***	Low-grade squamous intraepithelial lesion LSIL (keine Präkanzerose)		High-grade squamous intraepithelial lesion HSIL	Differentiated type dVIN Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion DE-VIL Vulvar acanthosis with altered differentiation VAAD	

*Vulväre intraepitheliale Neoplasie ** International Society for the Study of Vulvo-vaginal Disease *** VIN wird auch in der WHO-Revision von 2019 weiter aufgeführt.

HPV-assoziierte Präkanzerosen und auch der M. Paget müssen dagegen mit Sicherheitsabstand exzidiert werden^{2,7}. Die Rezidivrate bei allen Präkanzerosen der Vulva ist relativ hoch, eine Anbindung an eine spezialisierte Sprechstunde ist daher zu empfehlen.

Klinik und Diagnostik

Bei der Entstehung einer Präkanzerose 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 Genitale durch Vulvoskopie und bei Verdacht die Punchbiopsie mit Gewinnung einer Histologie. Patientinnen mit LS haben überwiegend intermittierend Symptome wie Pruritus oder Brennen, können aber auch über Jahre symptomlos sein. Die Diagnosestellung wird in dieser Situ-

ation meist um Jahre verzögert, obwohl die Veränderungen zumindest im fortgeschrittenen Stadium sehr charakteristisch sind⁶. Aber auch etwa 50% der Patientinnen mit HPV-assoziiertem Vulvakarzinom berichten über Symptome in den letzten zwölf Monaten vor Diagnosestellung⁸.

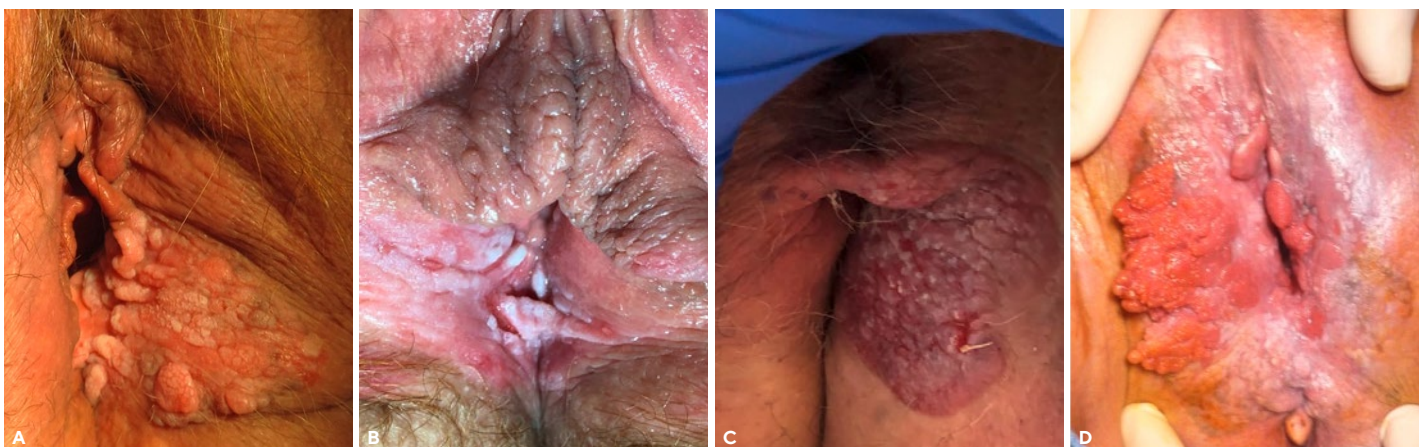
Bei gesichertem Vulvakarzinom erfolgt die Beurteilung der inguinofemorale Lymphknoten durch klinische Palpation mit ergänzender Sonografie und gegebenenfalls Feinnadelpunktion oder besser Coreneedle-Biopsie auffälliger Lymphknoten. Erst bei auffälligen Lymphknoten oder gesicherten Metastasen ist eine weitere bildgebende Abklärung wie CT oder besser PET-CT indiziert^{2,9,10}.

Therapie

Hinsichtlich der Primärtherapie bestehen weiterhin viele offene Fragen. Im Vordergrund steht nach Möglichkeit die operati-

ve Therapie mit diagnostischer Abklärung der regionalen Lymphabflussgebiete^{2,10}. Bei Tumoren unter 4 cm hat sich die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLN) etabliert. Diese benötigt eine hohe Expertise und sollte immer mit einer Doppelmarkierung durchgeführt werden – beispielsweise Technetium plus Patentblau oder neu in Studien auch mit dem Fluoreszenz-Tracer Indocyanine Green (ICG) –, da das Ergebnis entscheidende Auswirkungen hat: Bei negativem SLN folgt keine adjuvante Therapie, und ein inguinales Rezidiv bei falsch negativem SLN geht mit einer schlechten Prognose einher^{2,10-12}. Die SLN müssen im Lymphoszintigramm oder im SPECT/CT präoperativ quantifiziert werden und auch dementsprechend alle entfernt werden.

Bei der operativen Therapie sind postoperative Komplikationen und Langzeiteffekte häufig, allen voran Wundheilungsstörung, Lymphocelen und Lymphödeme



[ABB. 1] Übersicht über die Präkanzerosen der Vulva und den extramammären M. Paget. A HSIL; B dVIN bei Lichen sclerosus; C M. Paget; D DE-VIL

[ABB. 2] Lokalrezidive von Vulvakarzinomen
A 72-jährige Patientin mit exophytischen Lokalrezidiv nach Hemivulvektomie und Lichen sclerosus sowie Psoriasis der Vulva.
B 83-jährige Patientin mit ausgedehntem 3. Lokalrezidiv nach wiederholter radikaler Exzision und Radiotherapie



bei inguinofemorale Lymphadenektomie und auch erhebliche Einschränkungen im Alltag, sodass beschwerdefreies Sitzen oft kaum möglich ist¹³⁻¹⁵. Die SLN hat hier zu einer deutlich verringerten Morbidität beigetragen. Die Beherrschung chirurgischer Techniken zur spannungsfreien Rekonstruktion und Erhaltung der Funktionalität der Vulva sind Voraussetzung für den Erhalt der Lebensqualität, wobei die parallele Betreuung durch eine speziell ausgebildete Pflegeexpertin einen positiven Einfluss haben kann^{16,17}.

Die postoperative Radiotherapie kann zwar bei R1-Resektion die Lokalrezidivrate senken, Ziel sollte jedoch grundsätzlich die Exzision im Gesunden sein. Eine Nachresektion ist daher der postoperativen lokalen Radiotherapie vorzuziehen^{2,10}. Eine Grundlage für einen definierten ausreichenden Sicherheitsabstand existiert nicht, die Empfehlungen der Leitlinien sind jeweils konsensbasiert. Bei sehr ausgedehnten Primärtumoren oder bei Patientinnen mit hoher Komorbidität kann die primäre Radiochemotherapie oder Radiotherapie in Erwägung gezogen werden, wobei hier Komplettremissionen in bis zu 30% der Fälle erreicht werden¹⁸.

Lymphabflusswege

Ein Befall der inguinofemorale Lymphknoten hat einen erheblichen Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben (OS). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das OS nehmen mit der Erhöhung der Lymphknoten-Ratio signifikant ab^{12,19,20}. Die adjuvante Radiotherapie (RT) kann einen signifikanten Einfluss auf DFS und OS haben. Dies zeigten insbesondere die Daten der GOG37-Studie (RT ab zwei befallenen Lymphknoten) und der CaRE-1-Studie (RT ab einem befallenen Lymphknoten). Aktuell besteht ab mehr als einem befallenen Lymphknoten die Indikation zur adjuvanten RT^{2,10,20,21}. Eine Radiochemotherapie (RCT) sollte, wenn möglich, immer in Erwägung gezogen werden, wobei

sich hier in Analogie zum Zervixkarzinom Cisplatin in der wöchentlichen Applikation etabliert hat^{2,10}. Bisher wurde kein Nachweis erbracht, dass eine adjuvante RCT gegenüber der alleinigen RT einen Vorteil hat; ein Vorteil konnte bisher nur bei inoperablen Vulvakarzinomen gezeigt werden²². Eine aktuelle Analyse der GROINSS-V-II-Studie zeigt, dass auf eine inguinofemorale Lymphadenektomie bei einer Metastase ≤ 2 mm verzichtet werden kann, sofern eine adjuvante RT erfolgt. Bei einer Metastase > 2 mm sollte nicht auf die inguinofemorale Lymphadenektomie verzichtet werden, denn die alleinige RT ist der Operation plus RT hinsichtlich lokaler Kontrolle deutlich unterlegen²³.

Nachsorge, Rezidivtherapie und Survivorship

Über 50% aller lokoregionären Rezidive treten innerhalb der ersten sechs Monate nach Primärtherapie auf, wobei über 70% davon die Vulva mitbetreffen und davon wiederum über 50% ausschliesslich an der Vulva auftreten. Da die sonografische Bildgebung der Leiste eine hohe Sensitivität zeigt und eine multimodale Therapie der inguinofemorale und der pelvinalen Lymphknoten vermutlich einen Einfluss auf das Überleben hat, zielt die Nachsorge auf die rechtzeitige Erkennung eines lokoregionären Rezidivs ab^{2,10,12}. In den ersten zwei Jahren nach Erstdiagnose sollten somit alle drei Monate eine Vulvoskopie und eine klinische Untersuchung der Leistenregion inklusive Ultraschall erfolgen. Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass bei Patientinnen mit LS ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko besteht²⁴. Da Patientinnen insbesondere mit

LS über Jahre durchaus auch wiederholte Lokalrezidive entwickeln, sind wiederholte chirurgische Massnahmen einerseits anspruchsvoll und andererseits für die Patientinnen auch potentiell mutilierend. Die lokale RT in der Rezidivsituation bringt keine gesichert verbesserte Kontrolle mit sich. Dies sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden, zumal eine Rezidivoperation im bestrahlten Gewebe oft eine aufwändige plastische Deckung erfordert [ABB. 2].

Im Falle eines metastasierten Vulvakarzinoms wird meist in Analogie zu den anderen gynäkologischen Malignomen eine Systemtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gewählt, eine gute Datengrundlage für die Wahl einer Systemtherapie besteht aber nicht^{2,10}. Es gibt durchaus innovative Therapieansätze, zum Beispiel der Einsatz des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab oder des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab, diese Substanzen benötigen aber erst eine Überprüfung in grösseren prospektiven Studien^{25,26}.

Nahezu alle Patientinnen mit Vulvakarzinom haben eine nachhaltige Einschränkung ihrer Lebensqualität, einerseits physisch, aber auch hinsichtlich ihrer Selbstwahrnehmung und der Sexualität. Hilfestellung kann hier die Pflegeexpertin oder die Psychoonkologie, aber auch der Austausch unter Betroffenen geben. Hierfür wurde in der Schweiz eine Selbsthilfegruppe gegründet, der Verein Elle-Help, der inzwischen auch international von der ENGAGE anerkannt und aufgenommen wurde (www.ellehelp.ch).

Die Pandemie und das Vulvakarzinom

Die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf Patientinnen mit Vulvakarzinom wird wohl im Detail nicht erfasst werden können. Zu berücksichtigen ist aber, dass etwa die Hälfte der Patientinnen über 70 Jahre alt ist und damit per se zur Risikogruppe gehört. Inwieweit die auf-erlegte und selbstgewählte Isolation zur Vermeidung von Arztbesuchen und zur Diagnoseverschleppung führt, bleibt nur zu vermuten. Während der ersten Welle der Pandemie im Frühling 2020 wurden zudem Risikopatientinnen teilweise nicht umgehend einer adjuvanten RT zugeführt; ob dies zu einer individuellen Prognoseverschlechterung führt, bleibt ebenfalls Spekulation.

Es ist zu befürchten, dass das ohnehin eher oligosymptomatische Vulvakarzinom im schwierigen Jahr 2020 eher später diagnostiziert wurde, insbesondere bei älteren Patientinnen. Da es für das Vulvakarzinom in der Schweiz keine offizielle Statistik gibt, werden wir darüber wohl nie Genaueres erfahren. Die Pandemie wird trotz Impfung noch eine Weile unseren Alltag bestimmen und die Tatsache, dass es ausser COVID-19 noch andere lebensbedrohliche Erkrankungen gibt, ist inzwischen wieder allen ins Bewusstsein geraten. Unsere Kolleg*innen in Italien haben sich zu dem Thema Pandemie und Vulvakarzinom Gedanken gemacht und einen Workflow entworfen, der die Sicherheit der Patientinnen im Rahmen der Diagnostik und Therapie trotz Pandemie gewährleisten soll²⁷. Da das Vulvakarzinom in der Schweiz offiziell nahezu nicht existiert, können wir nur hoffen, dass die Patientinnen ihren Weg rechtzeitig zu uns finden und wir unter Einhaltung aller notwendigen Sicherheitsvorkehrungen ihnen weiterhin die bestmögliche Therapie gewährleisten können. ○

Bibliografie

¹ Joura EA, 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: 613–615.

² Schnürch HG, et al.: Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 1035–1049.

³ Matsuo K, et al.: Incidences and risk factors of metachronous vulvar, vaginal, and anal cancers after cervical cancer diagnosis. *Gynecol Oncol* 2018; 150: 501–508.

⁴ Gargano JW, 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: 471–479.

⁵ Lee A, et al.: Long-Term Management of Adult Vulva Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1061–1067.

⁶ Günther AR, et al.: Clinical scores for vulvar lichen sclerosus. *J Sex Med* 2012; 9: 2342–2350.

⁷ Lawrie TA, et al.: Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD011837.

⁸ Lanneau GS, et al.: Vulvar cancer in young women: demographic features and outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 645.e1–5.

⁹ Kim KW, et al.: Update on imaging of vulvar squamous cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 147–157.

¹⁰ Oonk MHM, et al.: European Society of Gynaecologic Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 832–837.

¹¹ Oonk MH, et al.: Size of sentinel node metastasis and changes of non-sentinel node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from the GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 646–652.

¹² Frey J, et al.: Should groin recurrence still be considered as a palliative situation in vulvar cancer patients? A brief report. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 575–579.

¹³ Senn B, 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: 234–240.

¹⁴ Wills A, et al.: A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 467–479.

¹⁵ Van der Zee AG, et al.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884–889.

¹⁶ Höckel M, et al.: Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet Oncol* 2008; 9: 559–568.

¹⁷ Raphaelis S, et al.: The impact of written information and counseling (WOMAN-PRO II Program) on symptom outcomes in women with vulvar neoplasia: A multicenter randomized controlled phase II study. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 114–122.

¹⁸ Martinez-Castro P, et al.: Treatment of inoperable vulvar cancer: Where we come from and where we are going. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 1694–1698.

¹⁹ Woelber L, et al.: Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 503–508.

²⁰ Polterauer S, et al.: Lymph node ratio in inguinal lymphadenectomy for squamous cell vulvar cancer: Results from the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 286–291.

²¹ Kunos C, et al.: Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 537–546.

²² Rao YJ, et al.: Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 572–579.

²³ Oonk MHM, et al.: Radiotherapy instead of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: results of GROINSS-V II. *BMJ* 2020; 29 Suppl 4.

²⁴ Regauer S: Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011; 123: 289–294.

²⁵ Woelber L, et al.: Targeted therapeutic approaches in squamous cell vulvar cancer (VSCC): Case series and review of the literature. *Oncol Res* 2020 Dec: online ahead of print.

²⁶ Yeku O, et al.: A phase 2 study of combined chemo-immunotherapy with cisplatin-pembrolizumab and radiation for unresectable vulvar squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2020; 18: 350.

²⁷ Garganese G, et al.: Personalizing vulvar cancer workflow in COVID-19 era: a proposal from Vul.Can MDT. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 2535–2545.