

# E4 Vulvakarzinom

## E4.1 Definition, Inzidenz, Symptomatik

Maligne Tumoren der Vulva sind selten. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben 559 Frauen im Jahre 1999 an einem Vulvakarzinom. Die Inzidenz liegt bei 2/100 000 Frauen pro Jahr. Sie steigt von 0,4/100 000 Frauen bei den 30-jährigen auf 20/100 000 Frauen bei den über 70-jährigen Frauen an.

Das Plattenepithelkarzinom mit seinen verschiedenen Varianten ist mit 95% aller epithelialen und mit 80% aller malignen Tumoren der Vulva am häufigsten (*Fu 2002, Giles GG 1995, Hording U 1994, Hacker NF 2000*). Bei jüngeren Frauen zeigt es eine Assoziation mit einer HPV-Infektion, bei älteren Patientinnen in der Regel nicht (*Trimble CL 1996, Kurman RJ 1993, Hording U 1994, Messing MJ 1995, Scurry J 1999*).

Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) als Vorstufe des Vulvakarzinoms hat sich in letzten Jahrzehnten nahezu verdoppelt (*Iversen 1998, Joura EA 2000*). Dies geht bei jungen Frauen parallel mit einer Zunahme der zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN). Ursache hierfür ist eine häufigere Infektion mit humanen Papillomviren (HPV). Vor allem die HPV-Typen 16, 18, 33 und 39 lassen sich in den verschiedenen Formen der VIN nachweisen (*Hording U 1995, 1996*), wobei sich der HPV-16-Typ bei den hochgradigen VIN am häufigsten findet (*van Beurden 1998*). Nicht selten treten die VIN multifokal auf. In mehr als 50% dieser Fälle ist die VIN mit einer anderen HPV-bedingten genitalen Neoplasie assoziiert (*Hillemanns 2001*). Das maligne Vulvamelanom als Sonderform macht zirka 8–10% der malignen Vulvatumoren und 3,4% aller Melanome bei Frauen aus

(*Morrow und DiSaia 1976, Dunton CJ 1995, Hacker NF 2000*). In abfallender Häufigkeit sind die kleinen und großen Labien sowie die Klitoris beteiligt. Insgesamt gehen 55% der Melanome von der Schleimhaut und 43% von der behaarten Haut aus.

Weitere Malignome der Vulva sind verschiedene Adenokarzinome, der Morbus Paget und Metastasen anderer, überwiegend gynäkologischer Karzinome (Korpus, Zervix), Weichteilsarkome (Leiomyosarkom, epitheloides Sarkom u. a.) und maligne Lymphome sowie leukämische Infiltrate.

Die Symptomatik der Vulvakarzinome ist uncharakteristisch (*Lea JS 2001, Homesley HD 1991*). Ein chronischer Juckreiz tritt aber häufig schon bei präkanzerösen Veränderungen auf (*Fischer M 2001*). Der Lichen sclerosus gilt nicht als Präkanzerose, sondern als Risikofaktor; er ist in 25–64% der Fälle in der Umgebung der Vulvakarzinome zu finden (*Zaino 1982, Edwards CL 1996*). Zusätzlich auftreten können Verhornungsstörungen (Leukoplakien) sowie Pigmentveränderungen mit oder ohne Ausbildung tumorähnlicher Läsionen.

## E4.2 Diagnostik

### Diagnostik bei symptomatischen Patientinnen

#### ■ Prätherapeutische Diagnostik (*Edwards CL, 1996*)

- Inspektion der Vulva: Veränderungen der Farbe und des Oberflächenreliefs
- Vulvoskopie nach Einwirkung von 3% Essigsäure zur Festlegung repräsentativer Biopsie-Areale
- Zytologie (Cave: Aussagekraft deutlich geringer als an der Cervix uteri!)

- Biopsie zur histologischen Sicherung (= prätherapeutischer Standard)
- Stanzbiopsie mit kreisförmiger Stanze zu empfehlen (so genannte Punch-Biopsie). Knipsbiopsien sind nicht aussagekräftig, da die Basis nicht zuverlässig erfasst wird.
- Exzisionsbiopsie (bei zirkumskripten, auf VIN verdächtigen Herden)

## Prätherapeutisches Staging bei Karzinom

### ■ Grundprinzipien des Staging

Das Staging erfolgt entsprechend den Empfehlungen der FIGO 1988, 1994, 2001 (Beller 2001) und der UICC unter Berücksichtigung des Operationsergebnisses (Wittekind 2002). Die FIGO-Stadien basieren auf chirurgischem Staging, die TNM-Stadien auf klinischer und/oder pathologischer Klassifikation (Tabelle 1).

### ■ Gynäkologische Untersuchung

- Inspektion: gesamte Vulva, Meatus urethrae, Introitus, Vagina, Portio, Damm, Anus
- Palpation gesamte Vulva, Vagina, inneres Genitale, Anus, Rektum, Beckenwand, Leisten einschließlich der Schenkelgruben
- Dokumentation aller Veränderungen

### ■ Bildgebende Verfahren

- Stadium I und II: Fakultativ Thoraxaufnahme, Leber-sonographie
- Ab Stadium III:
  - Obligatorisch Thorax-Röntgen und Leber-sonographie
  - Zystoskopie und/oder Rektoskopie, gegebenenfalls vaginale und/oder rektale Sonographie
  - Alle weiteren bildgebenden oder endoskopischen Verfahren nur bei gezielter Indikation
- Stadium IV: Individuell an klinische Situation adaptiert (therapeutische Konsequenz)

Tabelle 1. Stadieneinteilung nach FIGO und UICC.

FIGO	UICC	Tumorausbreitung
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Tumor beschränkt auf die Vulva oder die Vulva und den Damm, größter Durchmesser < 2 cm; ohne Lymphknotenmetastasen (T1 N0)
IA	T1a	Stromainvasion ≤ 1,0 mm
IB	T1b	Invasionstiefe > 1,0 mm
II	T2	Tumor beschränkt auf die Vulva oder die Vulva und den Damm; > 2 cm ohne Lymphknotenmetastasen (T2 N0)
III	T3 T3 N0 T1–3 N1	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Urethra, Vagina, Anus oder mit unilateralen Leistenlymphknotenmetastasen
IV	T4	Mit Infiltration der proximalen Urethra, der Blasen- oder Rektummukosa, des Beckenknochens
IV A	T4 N0–2 M0 T1–3 N2 M0	Lokale Ausbreitung oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
IV B	T1–4 N0–2 M1	Fernmetastasen, eingeschlossen pelvine Lymphknotenmetastasen
	N0	Lymphknoten nicht befallen (mindestens sechs freie Lymphknoten <sup>a</sup> )
	N1	Leistenlymphknoten (einseitig) befallen
	N2	Beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten
	M1	Fernmetastasen

<sup>a</sup> Wurden weniger als sechs Lymphknoten entfernt und alle sind frei, dann ist ebenfalls pN0 anzugeben.

## Früherkennung, Screening

- Die Früherkennung erfolgt durch Diagnose der prämaligen Veränderungen.
- Ein Screening ist derzeit nicht erfolgversprechend und nicht etabliert.

## Pathologische Diagnostik

### ■ Nomenklatur

- Intraepitheliale Veränderungen (nach ISSVD, ISGP und WHO)  
Zu den intraepithelialen Veränderungen zählen der Morbus Paget der Vulva, das Melanoma in situ und die plattenepitheliale Neoplasie (VIN). Die VIN wird in drei Schweregrade unterteilt (VIN 1, 2, 3). Prinzipiell werden bei den VIN HPV-assoziierte (basaloide und kondylomatöse) Typen von dem differenzierten Typ abgegrenzt (Hart 2001). Letzterer Typ wird immer als VIN 3 klassifiziert.

Die bowenoide Papulose, der Morbus Bowen, die Erythroplasie Queyrat und das Carcinoma in situ simplex stellen historische Bezeichnungen für klinische Erscheinungsformen der VIN 3 dar.

- Invasives Karzinom  
Unter den primären Karzinomen der Vulva ist an dieser Stelle nur der histologische Typ des Plattenepithelkarzinoms explizit zu nennen, der in 95% der Fälle vorliegt (Giles GG 1995, Hording U 1994). Die Therapie des Adenokarzinoms entspricht in der Regel dem des Plattenepithelkarzinoms, auf die sich die nachfolgenden Therapieempfehlungen beziehen. Auf die Besonderheiten beim Nachweis eines verrukösen Karzinoms wird gesondert hingewiesen (Ghurani GB 2001).

### ■ Pathologisch-anatomische Aufarbeitung

- Biopsien  
Hautbiopsien werden senkrecht zur Hautoberfläche geschnitten, um insbesondere bei frühinvasiven Läsionen die Eindringtiefe präzise zu ermitteln. Größere Exzisionsbiopsien sollen zur Erhaltung einer er-

kennbaren Oberfläche vor der Fixation aufgespannt werden.

- Operationspräparat  
Das Vulvapräparat muss vor der Fixation aufgespannt werden. Die Lymphknoten müssen gezählt und einzeln verarbeitet werden. Lymphknoten über 10 mm Durchmesser sollen in Stufen geschnitten werden.

### ■ Angaben für den Kliniker

Für die Stadieneinteilung und eine eventuelle Anschlusstherapie sollte der histologische Befundbericht folgende Angaben enthalten: Klassifikation des Tumortyps (nach WHO) (Scully 1994), Differenzierungsgrad, Angaben zur Multifokalität, zur Lymph- und Blutgefäßinvasion, die makroskopisch und mikroskopisch bestimmte Tumorgroße (wenn sie von der makroskopischen abweicht), Angabe des Minimalabstandes zwischen äußerer Tumorgrenzung und Resektionsrand (vulvär, vaginal, Weichgewebe) und zum Vorliegen einer vulvären intraepithelialen Neoplasie.

Die Invasionstiefe ist definiert als Maß der Tumordinfiltration, gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze einer nahen oberflächlichen dermalen Papille bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

Notwendig ist die Untersuchung sämtlicher Lymphknoten und die Angabe der Zahl befallener Lymphknoten zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten.

## E4.3 Therapie

(Tyring 2003, Benedet JL 2000)

### Operation

#### ■ Stadium Tis (VIN 3)

Umschriebene Epithelveränderungen müssen komplett entfernt werden. Eine definitive Entfernung in sano ist nur für den selteneren differenzierten Typ zu fordern.

Bei sehr ausgedehntem Befall: Skinning vulvectomy und Spalthautlappen.

Alternativ nach histologischer Sicherstellung des präinvasiven Charakters: destruktive Therapie (z. B. CO<sub>2</sub>-Laser).

#### ■ Stadium T1a

Invasionstiefe  $\leq 1$  mm: lokale Exzision im Gesunden mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm, keine Lymphonodektomie.

- Mit umgebender VIN:
  - Lokale Exzision einschließlich VIN oder
  - Einfache Vulvektomie oder
  - Lokale Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm im Gesunden und Destruktion der VIN (z. B. CO<sub>2</sub>-Laser)

#### ■ Stadium T1b

□ Umschriebene Läsion: Lokale radikale Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm im Gesunden (*Heaps JM 1990, deHullu JA 2002*)

- Mit umgebender VIN:
  - Lokale Exzision einschließlich VIN oder
  - Einfache Vulvektomie oder
  - Lokale Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1,0 cm im Gesunden und Destruktion der VIN (z. B. CO<sub>2</sub>-Laser)

Klitoris-nahe Lokalisation: Individualisiertes, möglichst Klitoris-erhaltendes Vorgehen

Vollständige inguino-femorale Lymphknoten-dissektion (Fett- und Lymphknotengewebe der Leiste und Gewebe medial der A. femoralis)

- Bei lateraler Tumorlokalisation ipsilaterale Lymphonodektomie ausreichend; bei Nachweis von Metastasen kontralaterale inguino-femorale Lymphonodektomie erforderlich

#### ■ Stadium T2

- Radikale Vulvektomie mit beidseitiger inguino-femorale Lymphonodektomie (En-bloc-Resektion oder von separaten Inzisionen aus, gegebenenfalls Lappenplastik)

- Bei unilokulärem Tumor lokale radikale Exzision mit beidseitiger inguino-femorale Lymphonodektomie möglich

#### ■ Stadium T3

- Radikale Vulvektomie mit beidseitiger inguino-femorale Lymphonodektomie, je nach Tumorausdehnung Entfernung von Teilen der Vagina oder der Urethra (Resektion der distalen Urethra bis zirka 1 cm Länge ohne Inkontinenzrisiko)
- Sonderfälle:
  - Bei begrenzter Operabilität: gegebenenfalls palliative Resektion des Vulvatumors und Radiatio der Lymphabflusswege
  - Bei Gefährdung der Kontinenzorgane ist eine primäre Radiochemotherapie zu erwägen.

#### ■ Stadium T4

- Radikale Vulvektomie mit vorderer und/oder hinterer Exenteration sowie beidseitige inguino-femorale Lymphonodektomie, soweit die Operabilität der Patientin einen solchen ausgedehnten Eingriff zulässt, ansonsten kann unter Umständen auch eine Radiochemotherapie erwogen werden.

#### ■ Inguinale Lymphknotenmetastasen N1 oder N2

- Bei Nachweis von bis zu zwei kleinen (< 1,1 cm) inguinalen Lymphknotenmetastasen keine weitere operative oder radiologische Behandlung erforderlich
- Bei Nachweis von mehr als zwei inguinalen Lymphknotenmetastasen oder Kapseldurchbruch oder großer Metastase (> 2,0 cm):
  - Pelvine Lymphonodektomie und Bestrahlung der Leisten oder
  - Bestrahlung des kleinen Beckens und der Leisten

### ■ Therapie bei besonderen histologischen Tumortypen

- Radikale lokale Exzision ohne inguinale Lymphonodektomie ausreichend bei folgenden Tumortypen:
  - Basalzellkarzinom (Basaliom)
  - Verruköses Karzinom

### ■ Malignes Melanom der Vulva

- Infiltrationstiefe weniger als 1 mm: radikale lokale Exzision 1 cm im Gesunden
- Bei größerer Infiltrationstiefe En-bloc-Resektion mit regionären Lymphknoten
- Keine pelvine Lymphonodektomie

## Strahlentherapie

Die klassische Therapie des Vulvakarzinoms stellt unverändert die Operation dar, nur in Einzelfällen wird die primäre oder postoperative Strahlentherapie eingesetzt. Etwa ein Drittel aller Patientinnen mit Vulvakarzinom weist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Tumoren (klinisch Stadium FIGO III und IV) auf (Hart WR 2001). Bei den lokal fortgeschrittenen Primär- und Rezidivtumoren, die sonst nur mit sehr radikalen Eingriffen therapierbar wären, können multimodale Konzepte zur Anwendung kommen.

### ■ Primäre Strahlentherapie im Stadium I und II (T1–2 N0)

Die alleinige Strahlentherapie invasiver Vulvakarzinome beschränkt sich auf medizinisch nicht-operable Patientinnen (5). Die Dosis im Bereich des Primärtumors sollte 60–70 Gy und im Bereich der inguinalen Lymphknoten (klinisch N0) 50 Gy betragen.

### ■ Postoperative Strahlentherapie bei T1–2 N0

Die Empfehlung zur postoperativen Strahlentherapie gilt insbesondere für R1- oder zu knapp R0-resezierte Tumoren, wenn eine Nachresektion nicht möglich ist oder nicht gewünscht wird.

### ■ Postoperative Strahlentherapie bei N+

Bei Befall von ein bis zwei inguinalen Lymphknoten muss keine weitere Therapie erfolgen (siehe oben). Sind drei und mehr Lymphknoten befallen oder ist eine Metastase größer als 2 cm oder findet sich ein Kapseldurchbruch, so sollte entweder eine Strahlentherapie der inguinalen und pelvinen Lymphabflusswege erfolgen oder eine pelvine Lymphonodektomie plus inguinaler Strahlentherapie.

### ■ Radiochemotherapie des Vulvakarzinoms

Durch eine Radiochemotherapie kann bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen der Vulva in den meisten Fällen eine Tumorreduktion bewirkt und so ein operabler Zustand erreicht werden (Keys H 1993; Berek JS 1991, Moore DH 1998). Ferner kann bei ungünstig lokalisierten Tumoren, die nur durch eine Exenteration resektabel wären (z. B. bei Befall der proximalen Urethra, des Anus oder des Rektums), ein ultraradikaler Eingriff vermieden werden. Nach den wenigen vorliegenden Daten erscheint eine Tumorbettresektion an der Vulva sinnvoll, eine inguinale Lymphonodektomie nach Radiochemotherapie ist nicht erforderlich, wenn die Leisten klinisch unauffällig sind (Leiserovitz 1997).

Zur primären Radiochemotherapie beim Vulvakarzinom wird vor allem 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin C eingesetzt (Berek 1991).

Für die adjuvante Radiochemotherapie konnte bislang lediglich eine Tendenz für ein besseres rezidivfreies und gesamtes Überleben ohne statistische Signifikanz gezeigt werden (Han 2000). Dabei sollte die Indikation im Hinblick auf die häufig multimorbiden Patientinnen restriktiv gestellt werden.

## Chemotherapie

Eine primäre Chemotherapie hat beim Vulvakarzinom nicht zu einer nennenswerten Steigerung der Operabilität oder einer Verbesserung des Organerhaltes geführt (Benedetti-Panici 1993). Ebenso gibt es keine Erkenntnisse über

den Erfolg einer adjuvanten postoperativen Chemotherapie. Im metastasierten Stadium führen 5-Fluorouracil, Cisplatin, Mitomycin C und Bleomycin in zirka 30% der Fälle zur Remission über wenige Monate.

## Rezidiv

Bei lokoregionärem Rezidiv ist das Vorgehen abhängig von der Art der Primärtherapie und von der individuellen klinischen Situation. Die Maßnahmen sollen tumoradaptiert durchgeführt und am Allgemeinzustand der Patientin orientiert werden. Operative Maßnahmen umfassen das Spektrum von der einfachen Exzision in sano über eine komplettierende Re-Vulvektomie bis hin zu exenterierenden Prozeduren. Plastische Rekonstruktionen mit lokalen und myokutanen Lappenplastiken verbessern das Therapieergebnis insbesondere bei komplexem Ausgangsbefund.

Bei eingeschränkter Operabilität und nicht vorbestrahlter Patientin kann eine alleinige oder zusätzliche Strahlentherapie durchgeführt werden.

## Nachsorge

Kern der Nachsorge ist die gynäkologische Untersuchung, gegebenenfalls mit Vulvoskopie, Zytologie und Biopsie. Bildgebende Verfahren werden bei Beschwerden symptomorientiert indiziert.

Intervall: über drei Jahre alle drei Monate, dann über zwei Jahre alle sechs Monate und ab sechstem Jahr einmal jährlich. Bei rezidivierter VIN in der Vorgeschichte kann eine langfristige Kontrolle in engeren Intervallen indiziert sein.

Ein Vulvakarzinom (jeglicher Histologie) in der Vorgeschichte stellt keine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution in der Postmenopause dar.

## Literatur

Weitere Angaben dazu beim Verfasser

### Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die AGO.

**Expertengruppe:** Reinhard Andreesen, Regensburg (DGHO); Hermann Delbrück, Wuppertal (ARNS); Peer Hantschmann, Altötting (AGO); Paul Hermanek, Erlangen (ISTO); Klaus Höffken, Jena (AIO); Hansjörg Sauer, München (ADT); Hans-Georg Schnürch, Neuss (federführend) (AGO); Willibald Schröder, Aachen (AGO); Hans-Egon Stegner, Hamburg (DGP (Pathologie)); Wolfgang Weikel, Mainz (AGO); Hans Herbert Zippel, Hanau (AGO)

**Leitlinienkoordinatoren:** Hans-Georg Schnürch, Neuss; Peer Hantschmann, Altötting; Matthias W. Beckmann, Erlangen

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGIM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh, DGGG
- AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, ASO, AGO
- ADT