

Malignome der Vulva und Vagina

MANUAL

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative
Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte
Therapie in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Zervixkarzinom



W. Zuckschwerdt Verlag
München

MANUAL

Malignome der Vulva und Vagina

Bandherausgeber:

Priv. Doz. Dr. med. Christian Dannecker
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, D-81377 München

Prof. Dr. med. Martin Kolben
Praxis für Frauengesundheit
Bahnhofstrasse 9, D-82166 Gräfelfing

Prof. Dr. med. Rainer Kürzl
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11, D-80337 München

2. Auflage 2011

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 51 60-22 38
Telefax (089) 51 60-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>



W. Zuckschwerdt Verlag
München

Im Internet sind auf der Seite
<http://www.tumorzentrum-muenchen.de>
folgende Manuale abrufbar:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische und
myeloproliferative Syndrome
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen und symptomorientierte
Therapie in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
<http://www.krebsinfo.de>

Titelbild

Vordergrund: adenoid-zystisches Karzinom
(Quelle: PD Dr. Doris Mayr)
Hintergrund: verruköses Karzinom
(Quelle: PD Dr. Doris Mayr)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten.
Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

Vorwort

Wir freuen uns, Ihnen die zweite vollständig überarbeitete Auflage des Manuals „Malignome der Vulva und der Vagina“ vorlegen zu können, wobei die Malignome der Vagina neu aufgenommen wurden. Jedes Kapitel wurde sorgfältig im Licht der aktuellen Datenlage überarbeitet oder neu erstellt. Ziel war es, klare Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Vulva- und Vaginalmalignome so zu formulieren, dass sie im klinischen Alltag Hilfestellung sein können.

Eine kritische Diskussion und Darstellung der Studienlandschaft soll den Hintergrund der Empfehlungen nachvollziehbarer machen und eine individuelle Entscheidung vor allem auch in schwierigen Situationen erleichtern.

Das Manual ist die Frucht einer intensiven und interdisziplinären Kooperation in vielen Arbeitssitzungen unserer Projektgruppe. Unser Dank gilt deshalb allen Mitgliedern, welche sich in den vergangenen Jahren mit großem Engagement für die Projektgruppe und insbesondere für die Entstehung des nun vorliegenden Manuals eingebracht haben. Unser besonderer Dank gilt den Autoren und Koautoren, deren Arbeit das Manual erst möglich gemacht hat.

Wir wünschen uns, dass die Neuauflage unseres Manuals einen Beitrag dazu leisten kann, die Versorgung der uns anvertrauten Patientinnen in enger Kooperation zwischen Praxis und Klinik weiter zu optimieren.

München, im September 2011

Christian Dannecker

Martin Kolben

Rainer Kürzl

Inhalt

Malignome der Vulva

Epidemiologie

<i>(G. Schubert-Fritschle, A. Schlesinger-Raab, J. Engel)</i>	1
Klinische Daten	1

Risikofaktoren, Ätiologie, Prävention und Früherkennung

<i>(C. Dannecker, S. Maurer, M. Kolben)</i>	7
Risikofaktoren und Ätiologie	7
Vulväre intraepitheliale Neoplasie	7
Nicht neoplastische epitheliale Veränderungen	7
HPV-Infektion	7
Immundefekt	8
Rauchen	8
Sonstige Risikofaktoren	8
Prävention und Früherkennung	8
Screening	8
Erkennen präinvasiver Läsionen	8
HPV-Impfung	8

Diagnostik

<i>(R. Kürzl)</i>	10
Früherkennung	10
Differenzialdiagnostik von Vulvaläsionen	10
Prätherapeutische Diagnostik	10
Lokale Tumorausbreitung	11
Gynäkologische Untersuchung, Stanzbiopsie	11
Regionäre Lymphknoten	11
Klinische Untersuchung der Leisten	11
Fernmetastasen	11

Histopathologie

<i>(D. Mayr)</i>	12
Tumorklassifikation nach WHO (2003) für die Vulva	12
Epitheliale Tumoren	12
Weichgewebstumoren	13
Verschiedene maligne Tumoren	14
Vorschlag der International Society for the Study of Vulvar Diseases	14
p16-Immunhistochemie	14
Der histopathologische Befund beim Plattenepithelkarzinom	15
Sentinel-Lymphknoten beim frühen Vulvakarzinom	15

Tumorklassifikation

<i>(R. Kürzl)</i>	16
Regeln zur Klassifikation	16
Regionäre Lymphknoten	16

Behandlung präneoplastischer Läsionen

<i>(J. Gallwas, C. Höß, C. Dannecker)</i>	18
Vulväre intraepitheliale Neoplasie	18
Lokale Exzision und oberflächliche (skinning) oder einfache Vulvektomie	18
CO ₂ -Laserablation	18
Topische Therapie	19
Morbus Paget der Vulva	19

Lokale operative Therapie

<i>(R. Kürzl, C. Anthuber, E. Oberlechner, A. Burges, C. Höß)</i>	20
Definitionen	20
T1 oder FIGO I	21
T2 oder FIGO II	21
T3 oder FIGO IVA(i)	21

Therapie der Lymphabflusswege

<i>(P. Hantschmann, C. Dannecker, C. Anthuber)</i>	22
Prätherapeutische Diagnostik	22
Auswahl der Therapiemodalität	22
Sentinel-Lymphonodektomie	22
Stadienabhängige Therapie der Lymphknoten	23
Stadium T1a cN0	23
Stadium T1b cN0	23
Stadium T2–3 cN0	23
Stadium T1b < 2 cm cN1	24
Stadium T1–3 cN2	24

Primäre und (neo-)adjuvante Strahlentherapie

<i>(P. Schaffer, H. Lindner, M. Panzer, H. Scheithauer, D. Schulz, H. Sommer, C. Winkler)</i>	26
Stadium I und II	26
Primäre Strahlentherapie (T1–2 N0)	26
Postoperative Strahlentherapie bei pT1–2 pN0	26

Postoperative Strahlentherapie bei cN+ und pN1 26
 Inguinale Lymphonodektomie oder Strahlentherapie der Leisten 27
 Stadium III und IV 27
 Radiochemotherapie 27
 Praktische Durchführung der Radio(chemo)therapie 28
 Strahlentherapie des Rezidivs 29

Rezidiv/Metastasen

(P. Hantschmann, P. Schaffer, H. Sommer, H. Lindner, A. Wuttge-Hannig) 31
 Vulvoperineales Rezidiv 31
 Lymphogenes Rezidiv 31
 Fernmetastasen 32

Malignes Melanom der Vulva

(R. Kürzl, B. Schmalefeldt) 34
 Epidemiologie 34
 Symptome und klinisches Bild 34
 Tumorklassifikation 34
 Lokalisation der malignen Melanome an der Vulva 34
 Behandlung 35
 Postoperative Diagnostik 36
 Prognose 36

Malignome der Vagina

Epidemiologie

(G. Schubert-Fritschle, A. Schlesinger-Raab, J. Engel) 38
 Epidemiologische Kenngrößen 38
 Klinische Daten 38

Risikofaktoren, Ätiologie, Prävention und Früherkennung

(S. Maurer, C. Dannecker, M. Kolben) 44
 Risikofaktoren und Ätiologie 44
 Vaginale intraepitheliale Neoplasie 44
 HPV-Infektion 45
 Immundefekt 45
 Rauchen 45
 Erkennen präinvasiver Läsionen 45
 HPV-Impfung 45

Prätherapeutische Diagnostik

(B. Löhrs, E. Oberlechner, M. Schwoerer) 47

Histopathologie	
<i>(D. Mayr)</i>	49
Tumorklassifikation nach WHO (2003)	
für die Vagina	49
Epitheliale Tumoren	49
Weichgewebstumoren	50
Mischtumoren	50
Verschiedene benigne Tumoren	50
Verschiedene maligne Tumoren	50
Tumorklassifikation	
<i>(R. Kürzl)</i>	51
Regeln zur Klassifikation	51
Regionäre Lymphknoten	52
Behandlung präneoplastischer Läsionen	
<i>(P. Hantschmann, C. Dannecker)</i>	53
Klinisches Vorgehen in Abhängigkeit vom VAIN-Schweregrad	54
VAIN 1	54
VAIN 2	54
VAIN 3	54
Operative Therapie	
<i>(C. Anthuber, R. Kürzl, C. Höß)</i>	55
Radioonkologische Behandlung	
<i>(C. Winkler, M. Panzer, P. Schaffer, H. Scheithauer, H. Sommer, H. Lindner)</i>	57
Primäre Strahlentherapie	57
VAIN 3	57
FIGO-Stadium I	57
FIGO-Stadium II und III	57
Radiochemotherapie	57
Adjuvante Therapie	58
Rezidivtherapie	58
Dosierungskonzepte der Strahlentherapie	58

Malignome der Vulva und Vagina

Nachsorge und Dokumentation Vulva- und Vaginalkarzinom

<i>(G. Rauthe , H. Sommer)</i>	60
Vulvakarzinom	60
Nachsorgeaufgaben	60
Nachsorgeinhalte	60
Nachsorgezeitpunkte	61
Vaginalkarzinom	61
Dokumentation	61
 Autorenverzeichnis	 62

Epidemiologie

G. Schubert-Fritschle, A. Schlesinger-Raab, J. Engel

Epidemiologische Kenngrößen

Das Vulvakarzinom zählt zu den seltenen Tumorerkrankungen der Frau, die in den nationalen und internationalen Statistiken in der Regel nicht gesondert aufgeführt werden. Einige wichtige epidemiologische Parameter für das Vulvakarzinom sind den Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) [1] und den Angaben des statistischen Bundesamtes [2] entnommen und in Tabelle 1 zusammengestellt. Für die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen existiert für Deutschland keine Schätzung, weshalb die anhand der Daten des TRM geschätzte Inzidenz angegeben ist. Zur Mortalität gibt das statistische Bundesamt für Deutschland 670 am Vulvakarzinom verstorbene Frauen für das Jahr 1998 und 768 für 2009 an [2]. Inzidenz und Mortalität sind über die Jahre relativ konstant, die rohe Inzidenz liegt bei ca. 4 Frauen/100 000, pro Jahr versterben 1,8/100 000 Frauen an einem Vulvakarzinom.

Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet des Tumorregisters München mit einem Vulvakarzinom beträgt 72,1 Jahre, vergleichbar mit dem mittleren Alter der Patientinnen mit Vaginalkarzinom von 70,1 Jahren. Jünger sind dagegen Patientinnen mit Zervixkarzinom (54,4 J.), Ovarialkarzinom (65,2 J.) oder Corpuskarzinom (68,4 J.). Abb.1 zeigt die Altersverteilung, wie sie sich in der klinischen Praxis präsentiert und als Linie die altersspezifische Inzidenz als Maß für das altersabhängige Erkrankungsrisiko.

Klinische Daten

Alle folgenden Ergebnisse beruhen auf den Daten des Tumorregisters München (TRM) aus den Jahren

1998 bis 2009 (für Überlebenszeitanalysen 1998–2007). Nicht berücksichtigt sind Patientinnen mit VIN-III-Karzinomen (21,1 %) und mit Morbus-Paget-Läsionen (2,5 %). Des Weiteren wurden 3,7 % maligne Melanome und 0,3 % Sarkome diagnostiziert, die in den folgenden Auswertungen ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Invasive Vulvakarzinome sind im Wesentlichen Plattenepithelkarzinome (96,6 %), außerdem finden sich 1,4 % Adenokarzinome.

Einen Überblick über die klinischen Charakteristika für Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom geben die Tabellen 2 und 3. Das FIGO-Stadium war in den Jahrgängen 1998–2005 für 89,9 % der invasiven Karzinome verfügbar, in den Jahrgängen 2006–2009 für 91,3 % (n = 712).

Das Vulvakarzinom wird vorrangig operativ (ggf. in Kombination mit einer Bestrahlung) versorgt, wobei das therapeutische Vorgehen in engem Bezug zum FIGO-Stadium steht. Während die Stadien FIGO I und II in der Regel mit einer alleinigen Operation behandelt werden, wird in den Stadien FIGO III und IV die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie gestellt. Bei prognostisch ungünstigen FIGO-III/IV-Tumoren wird seit 2004 vereinzelt die kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt (ca. 2 % aller Fälle). Bei den operativen Verfahren überwiegt in den letzten Jahren die Tumorsektion (ab 2006 mit 73 %), der Anteil ausdrücklich benannter Vulvektomien sank von 43 % in den Jahren 1998–2005 auf 23 % in den Jahren ab 2006. Sentinel-Biopsien wurden ab 2002 zunehmend durchgeführt, ihr Anteil betrug auf alle operativ behandelten Fälle bezogen 2005 11 % und 2009 schon fast 50 %. In über 40 % der Fälle folgte auf die Sentinel-Biopsie eine Lymphadenektomie.

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen für das Vulvakarzinom.

Kenngröße	Vulvakarzinom (C51)	
Geschätzte Neuerkrankungen in Deutschland/Jahr ¹	2007	1760 Frauen
Rohe Inzidenz ¹	2007	4,2 je 100 000 Frauen
Inzidenz (Weltstandard) ¹	2007	1,8 je 100 000 Frauen
Inzidenz (Europastandard) ¹	2007	2,7 je 100 000 Frauen
Erkrankungsalter (Mittelwert/Median) ¹	1998–2009	72,1/75,4 Jahre
Anteil jünger als 60 Jahre bzw. ab 80 Jahre alt ¹	1998–2009	19,9 % bzw. 35,1 %
Kohorte: Erstdiagnose	1998–2007 ²	
Mittleres Erkrankungsalter für Verstorbene		
bei tumorabhängigem Tod		77,5 Jahre
bei nicht tumorabhängigem Tod		79,3 Jahre
Mittleres Sterbealter		
bei tumorabhängigem Tod		79,2 Jahre
bei nicht tumorabhängigem Tod		82,4 Jahre
Mittleres Erkrankungsalter der Lebenden		
derzeit unter Beobachtung		67,6 Jahre
lost to follow up		67,1 Jahre
5-Jahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) ¹	1998–2007	50,7 %
5-Jahres-Überlebensrate (relatives Überleben) ¹	1998–2007	60,0 %
Mittlere Überlebenszeit ²		
bei tumorabhängigem Tod		1,7 Jahre
bei nicht tumorabhängigem Tod		3,1 Jahre
Mittlere Beobachtungszeit der Lebenden ²		
derzeit unter Beobachtung		4,7 Jahre
lost to follow up		1,9 Jahre
Sterbefälle in Deutschland ³	1998	670 Frauen
	2009	768 Frauen
Rohe Mortalitätsrate in Deutschland ³	1998	1,6 je 100 000 Frauen
	2009	1,8 je 100 000 Frauen
Anteil an krebisbedingten Sterbefällen in Deutschland ³	1998	0,64 %
	2009	0,77 %
Rohe Mortalität TRM ¹	2007	1,8 je 100 000 Frauen
Mortalität TRM (Weltstandard) ¹	2007	0,5 je 100 000 Frauen
Mortalität TRM (Europastandard) ¹	2007	0,8 je 100 000 Frauen

¹ Schätzung nach Daten des Tumorregisters München inkl. DCO-Fälle (DCO = death certificate only) [1] Angaben zur Überlebenszeit und zu den Überlebensraten beziehen sich auf das Kollektiv mit Neuerkrankung im Zeitraum von 1998–2007. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

² Tumorregister München: Kohorte aller von 1998 bis 2007 diagnostizierten Vulvakarzinome (n = 706), davon 32 % tumorbedingt und 13 % nicht tumorbedingt verstorben.

³ Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung, www.gbe-bund.de [2]

Bei gut einem Fünftel der Patientinnen (22,4 %) wurde ein Lymphknotenbefall (pN+) diagnostiziert. In 46,2 % wurde pN0 festgestellt, für 31,3 % wurde pNX dokumentiert. Da bei 20 % der Patientinnen keine Angabe zum Lymphknotenstatus gemacht wird, muss der in Tabelle 3 dargestellte Zusammen-

hang zwischen der Größe des Primärtumors und dem Lymphknotenstatus als Schätzung aufgefasst werden: bei pT1 ist in ca. 10 %, bei pT2 in 30 % und bei pT3 in ca. 40 % der Fälle mit einem Lymphknotenbefall zu rechnen.

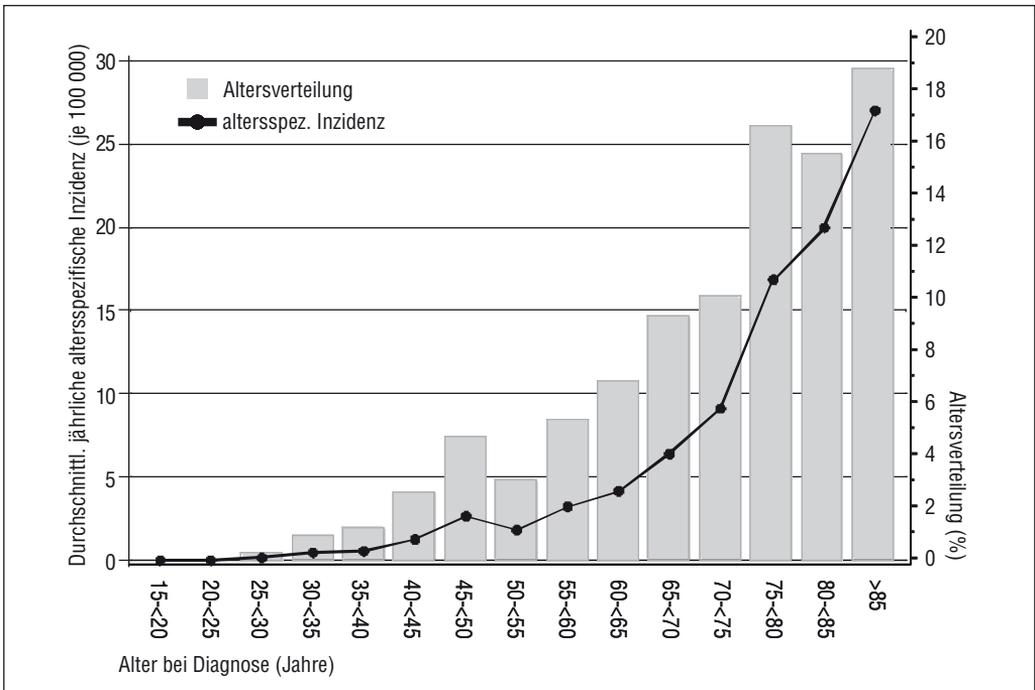


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz der Patientinnen mit Vulvakarzinom; n = 625, 1998–2007 (mit DCO) [1].

Tabelle 2. Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium für das Vulvakarzinom.

FIGO-Stadium (n)	FIGO-Stadium (n = 645) %	Alter (Mittelwert) Jahre	Alter (Anteil ≥ 80 Jahre) %	Grading			Therapie		
				G1 %	G2 %	G3-4 %	OP %	OP + Radiatio %	Radiatio %
I (240)	36,8	69,1	25,9	28,5	54,7	16,8	94,1	5,0	1,0
II (221)	33,8	75,4	44,6	14,8	61,1	24,1	83,8	15,1	1,1
III (128)	19,6	73,1	34,1	7,5	53,3	39,2	58,1	34,3	2,9
IVA (38)	5,8	71,3	35,3	3,3	50,0	46,7	37,0	51,9	7,4
IVB (26)	4,0	73,5	38,5	4,4	56,5	39,1	23,5	47,1	11,8
Gesamt/ Durchschnitt	100	72,3	34,9	17,2	56,6	26,2	78,4	17,9	2,1

Die pT-Kategorie 4, die in weniger als 1 % aller Fälle dokumentiert wurde, zeigt das höchste Risiko für einen Lymphknotenbefall. Hier findet sich im Übrigen eine Definitionsänderung der pT-Kategorie von der 6. Auflage (2003) zur 7. Auflage (2010) mit Wegfall der Kategorie 4 [3, 4]. Im TRM sind seit 2006 keine pT4-Tumoren mehr registriert.

In die Analysen zum Krankheitsverlauf gehen nur Ersttumoren mit gutem Follow-up ein, DCO (death certificate only)-Fälle sind ausgeschlossen. Berücksichtigt sind 424 Patientinnen aus den Jahren 1998 bis 2007, wobei für 31 Patientinnen kein FIGO-Stadium bekannt ist.

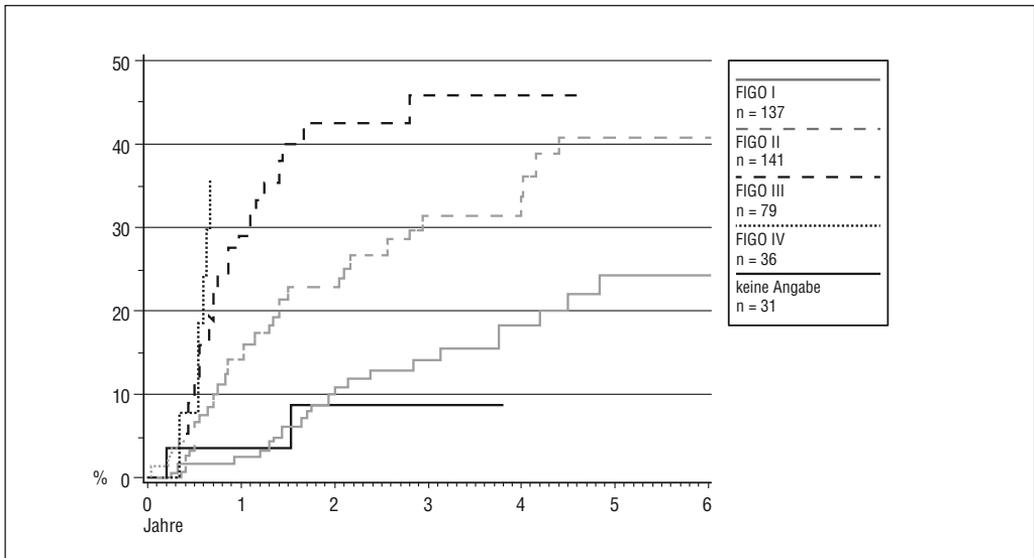


Abbildung 2. Zeit bis zum Auftreten lokoregionärer Rezidive im Krankheitsverlauf abhängig vom FIGO-Stadium; n = 424, 1998–2007.

In den Kurven ist der „umgekehrte“ Kaplan-Meier-Schätzer abgebildet. Wie beim disease-free survival wird die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses, hier die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, entsprechend der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Es ergeben sich somit höhere, aber realistischere und methodisch korrektere Werte als die in Tabelle 4 ausgewiesenen prozentualen Anteile. Um in Abbildung 2 die Prozentzahl (Wahrscheinlichkeit) der aufgetretenen lokoregionären Rezidive im zeitlichen Verlauf einfach ablesen zu können, ist die Kaplan-Meier-Kurve „umgekehrt“ aufgetragen.

Lesehilfe Abb. 2: Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 6 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv zu erleiden, liegt im FIGO-Stadium I bei 24,1 % (21 Ereignisse).

Tabelle 3. Schätzung eines positiven Lymphknotenbefalls in Abhängigkeit von der pT-Kategorie.

pT-Kategorie	Anteil (Schätzung) eines positiven Lymphknotenbefalls
pT1	10,2 %
pT2	31,3 %
pT3	39,2 %
pT4	71,4 %

Das Auftreten lokoregionärer Rezidive ist abhängig vom FIGO-Stadium. Mit höherem FIGO-Stadium nimmt der Anteil an lokoregionären Rezidiven zu (Tab. 4). Um den zeitlichen Verlauf zu berücksichtigen, wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidives mit dem Kaplan-

Meier-Verfahren geschätzt (Abb. 2, Tab. 4 letzte Spalte). Angegeben ist der geschätzte Prozentsatz für sechs Jahre nach Diagnosestellung.

In den Abbildungen 3a und 3b wird die deutliche Abhängigkeit des Überlebens der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom vom FIGO-Stadium dargestellt.

Beim Vulvakarzinom als einer Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist die Betrachtung des relativen Überlebens (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) von besonderer Bedeutung (Abb. 3b). Im Vergleich zum Gesamtüberleben ist für die Stadien FIGO I und II das relative Überleben nach 5 Jahren um mehr als 10 %, für FIGO III um ca. 5 % höher als das Gesamtüberleben.

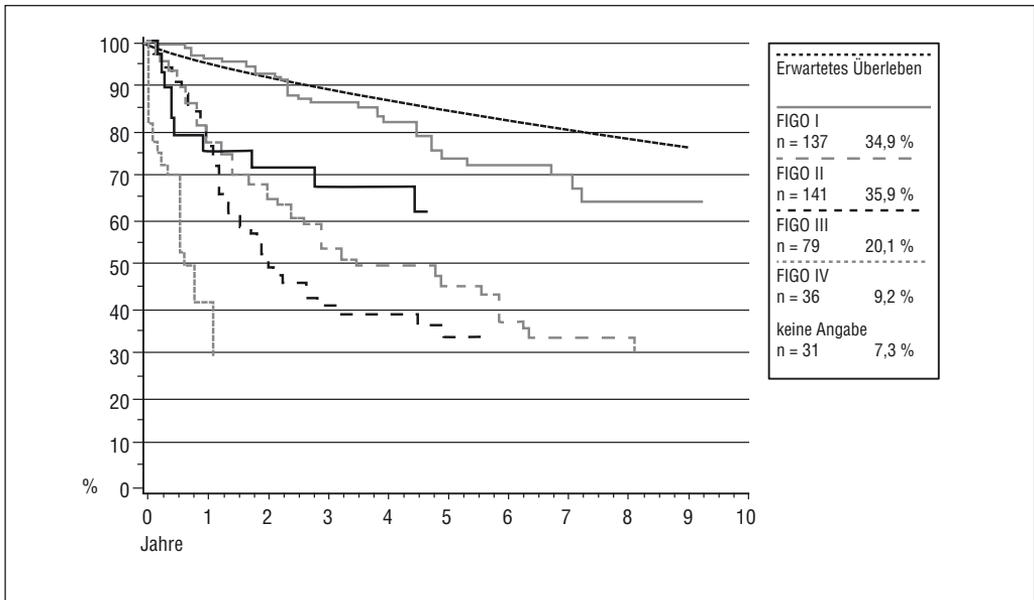


Abbildung 3a. Gesamtüberleben für Patientinnen mit Vulvakarzinom in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium; n = 424, 1998–2007. Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

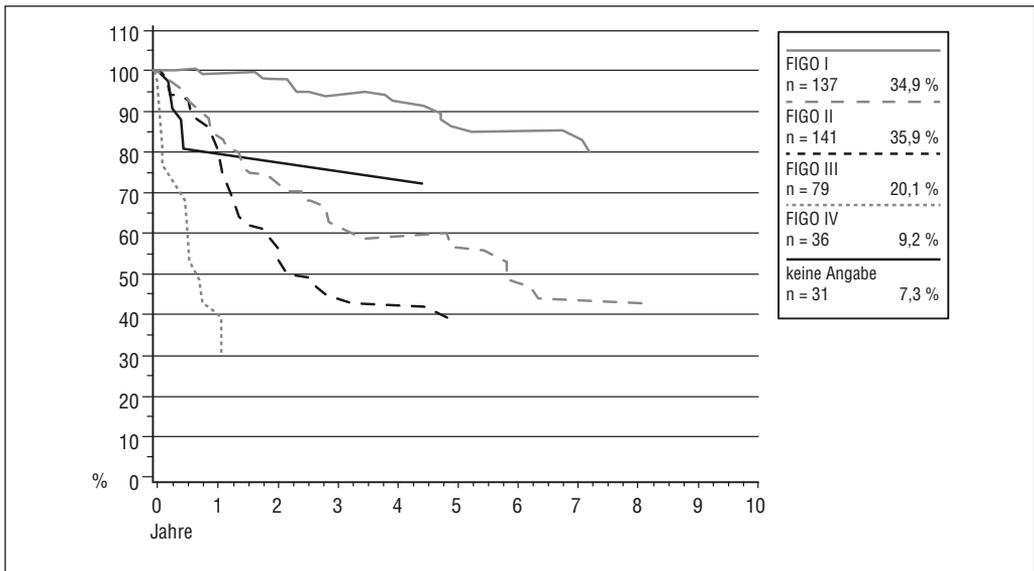


Abbildung 3b. Relatives Überleben für Patientinnen mit Vulvakarzinom in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium; n = 424, 1998–2007. Im Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (also Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben (hier nicht dargestellt) beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Tabelle 4. Lokoregionäres Rezidiv nach 6 Jahren anteilmäßig und geschätzt nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium. Lesehilfe Tab. 4: Bei den 137 Patientinnen im FIGO-Stadium I liegt mit 21 Rezidiven der Anteil bei 15,3 %.

FIGO-Stadium (n)	Lokoregionäre Rezidive		Kaplan-Meier-Schätzer (6 Jahre) (%)
	Anzahl (n)	Anteil (%)	
FIGO I (137)	21	15,3	24,1
FIGO II (141)	34	24,1	40,7
FIGO III (79)	26	32,9	45,9
FIGO IV (36)	7	19,4	35,7

Das relative 5-Jahres-Überleben für Vulvakarzinompatientinnen im FIGO-Stadium I liegt bei 86 %, im FIGO-Stadium II bei 56,3 %, im FIGO-Stadium III bei 39 %. Im FIGO-Stadium IV, in dem mehr als 40 % der Patientinnen bereits Fernmetastasen haben, liegt das mediane relative Überleben bei 0,6 Jahren, d. h. nach etwas mehr als 7 Monaten sind bereits die Hälfte der Patientinnen verstorben.

Literatur

- 1 Tumorregister München (2011) www.tumorregister-muenchen.de, 11.1.2011
- 2 Statistisches Bundesamt (2011) Gesundheitsberichterstattung, www.gbe-bund.de, 15.2.2011
- 3 Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg) (2003) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin
- 4 Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg) (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim

Risikofaktoren, Ätiologie, Prävention und Früherkennung

C. Dannecker, S. Maurer, M. Kolben

Risikofaktoren und Ätiologie

Für das Vulvakarzinom werden in der Literatur folgende Risikofaktoren genannt [1, 2]:

- vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)
- nicht neoplastische epitheliale Veränderungen (früher: vulväre Dystrophien, z. B. Lichen sclerosus)
- HPV-Infektionen (High-risk-Typen)
- Immundefekte (z. B. HIV-Infektion)
- Rauchen
- CIN oder Zervixkarzinom in der Anamnese

Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Nach der im Jahr 2004 vorgeschlagenen modifizierten Terminologie der ISVVD (International Society for the Study of Vulvar Disease) (siehe Kapitel „Histopathologie“) werden zwei hochgradige VIN-Typen unterschieden [3]. Der sogenannte high grade VIN usual type (kondylomatös-basaloid oder undifferenzierter Typ) ist HPV-assoziiert (meist HPV 16 oder 18), die zweite Form (differenzierte VIN) dagegen nicht [4]. Mit zunehmendem Schweregrad der VIN nimmt die Prävalenz des HPV-DNA-Nachweises zu [5]. Zeitabhängig ist eine VIN (nach alter Nomenklatur gilt dies nur für VIN 2/3) in bis zu 15–22 % mit einem invasiven Karzinom assoziiert [6, 7]. Die mittlere Zeit von der VIN-3-Diagnose bis zur Invasion betrug bei unbehandelter VIN 3–4 Jahre [8]. Die sogenannte VIN 1 ist aus der aktuellen Nomenklatur gestrichen worden. Dies blieb jedoch nicht unwidersprochen; so sehen andere Autoren aufgrund der HPV-Typen-Verteilung bei der sogenannten VIN 1 (in bis zu 42 % high risk HPV, jedoch nur 6 % HPV 16) die VIN 1 unverändert als intraepitheliale Neoplasie an [9]. Sicher aber ist,

dass die VIN 1 ein nur sehr geringes Progressionsrisiko aufweist und in der Regel nicht therapiert werden muss.

Nicht neoplastische epitheliale Veränderungen

Lichen sclerosus, Lichen simplex chronicus, Plattenepithelzellhyperplasie

Die Assoziation zwischen einem Lichen sclerosus und der Entstehung eines Vulvakarzinoms ist in der Literatur umstritten, ein Zusammenhang aber wahrscheinlich. Bei der Hälfte aller Frauen mit Vulvakarzinom findet sich auch ein Lichen sclerosus und bis zu 5 % aller Frauen mit Lichen sclerosus entwickeln zeitabhängig ein Vulvakarzinom [10, 11]. Dennoch wird ein Lichen sclerosus im Allgemeinen nicht als Präkanzerose angesehen.

Lichen planus und Morbus Paget der Vulva

Die Assoziation des Lichen planus zum Vulvakarzinom ist unklar, obschon einige Autoren Zusammenhänge sehen [12]. Ein Morbus Paget der Vulva dagegen ist in bis zu 15–25 % aller Fälle mit einem Vulvakarzinom assoziiert.

HPV-Infektion

Nur etwa die Hälfte aller auf die Vulva beschränkten Karzinome ist high-risk-HPV-positiv. Bei Vulvakarzinomen mit vaginaler Mitbeteiligung scheint der HPV-positive Anteil jedoch höher zu liegen (89 %) [13]. Die HPV-Typen 16 und 18 werden dabei am häufigsten nachgewiesen (bis zu 76 %) [4]. Es wird postuliert, dass sich beim Vulvakarzinom (analog zur VIN) zwei Entitäten voneinander abgrenzen las-

sen: das HPV-abhängige und das HPV-unabhängige Vulvakarzinom. Ersteres findet sich häufiger bei jüngeren Frauen, ist öfter mit einem undifferenzierten, basaloiden oder kondyломatösen Typ assoziiert, entwickelt sich typischerweise aus einer VIN ususal type und tritt häufiger multifokal, auch in Assoziation mit CIN, VAIN, AIN oder den entsprechenden invasiven Karzinomen auf. Das HPV-unabhängige Vulvakarzinom findet sich dagegen häufiger bei der älteren Frau und entspricht typischerweise einem hoch differenzierten Plattenepithelkarzinom.

Immundefekt

Frauen mit HIV-Infektion haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung einer VIN und in der Folge sehr wahrscheinlich auch eines Vulvakarzinoms [14, 15]. Als Ursache wird eine lokal gestörte Immunabwehr diskutiert [16]. Ebenso wird eine immunsuppressive Therapie, etwa nach Organtransplantation, als Risikofaktor für die Entstehung eines Vulvakarzinoms angesehen, welches im Durchschnitt 8 Jahre nach Initiierung der Therapie beobachtet wird [17].

Rauchen

Rauchen gilt als wichtiger Faktor für die Entstehung einer VIN oder eines invasiven Vulvakarzinoms. In einer Analyse von 400 In-situ-Karzinomen und 110 invasiven Karzinomen betrug das relative Risiko für eine VIN 6,4 und für ein Karzinom 3,6 [18]. Bei gleichzeitiger Seropositivität für HPV 16 war das Risiko im Vergleich zu seronegativen Nichtraucher (never smokers) fast 19-fach höher. In einer weiteren Studie mit 405 VIN-Läsionen waren zum Zeitpunkt der Diagnose 84 % Raucherinnen, was dem 3-Fachen der Rate in der europäischen weiblichen Normalbevölkerung entsprach [8].

Sonstige Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer VIN bzw. eines Vulvakarzinoms werden genannt: HSV-II-Seropositivität (RR 1,9 bzw. 1,5 [18]), Status nach anderen genitalen Malignomen oder deren Vorstufen (CIN/Zervixkarzinom, VAIN/Vaginalkarzinom). Bei einer CIN 3 in der Vorgeschichte wurde eine Verdoppelung des Risikos für ein Vulvakarzinom errechnet [19].

Prävention und Früherkennung

Screening

Hierbei kommen Tests zur Anwendung, um eine mögliche Erkrankung bei einer Person zu entdecken, die keine Symptome oder Risikofaktoren der Erkrankung aufweist. Derartige Tests (z. B. Routine-Zytologie) sind für das Vulvakarzinom nicht evaluiert und können nicht empfohlen werden. Grundsätzlich erstreckt sich aber die gynäkologische Vorsorgeuntersuchung auch auf die Inspektion der Vulva.

Erkennen präinvasiver Läsionen

Inspektorisch auffällige Veränderungen der Vulva sollten regelhaft histologisch abgeklärt werden (Biopsie). Dies gilt für symptomatische (Pruritus, Brennen, Dyspareunie, Schmerzen) wie nicht symptomatische Veränderungen (Ödem, Erythem, grau-weiße oder pigmentierte Flecken oder Erhabenheiten etc.). Dabei ist zu beachten, dass auch benigne Veränderungen (z. B. Lichen sclerosus) histologisch diagnostiziert werden. Die zytologische Abklärung zeigt zwar in 60–91 % eine Übereinstimmung mit der histologischen Diagnose, ist aber als alleinige diagnostische Maßnahme nicht ausreichend [20, 21]. Der Toluidinblau-Test hilft nicht bei der Unterscheidung zwischen maligne und benigne, kann aber eine Hilfestellung sein, eine geeignete Biopsiestelle zu wählen [22, 23]. Die Sensitivität der Toluidinblau-Färbung beträgt immerhin 92 %. Ähnliches gilt auch für den Essigsäure-Test im Rahmen einer Kolposkopie der Vulva; die Dignitätsbeurteilung gelingt nicht zuverlässig, als Instrument für eine gezielte Biopsie hat sie jedoch Bedeutung. Da das Epithel der Vulva verhorntes Plattenepithel ist, ist auf eine ausreichende Einwirkzeit des Essigs (5 %) zu achten (mindestens ein bis zwei Minuten).

HPV-Impfung

Die beiden derzeit erhältlichen Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil®) schützen sicher vor persistierenden HPV-Infektionen der beiden onkologisch relevanten HPV-Typen 16 und 18. Da HPV 16 und 18 in 76 % aller VIN-Läsionen und in 42 % aller Vulvakarzinome gefunden werden, besteht berechtigte Hoffnung auf eine relevante Reduktion HPV-abhängiger Vulvakarzinome gerade bei jüngeren Frauen [4]. In

einer kombinierten Analyse dreier prospektiv randomisierter Studien konnte eine HPV-16/18-typenspezifische VIN-2/3-Entstehung in einer für diese HPV-Typen naiven Population während eines Nachuntersuchungszeitraums von 3 Jahren zu 100 % verhindert werden [24]. Von Bedeutung ist jedoch, dass die Impfung keinen therapeutischen Effekt aufweist; weder wird eine bestehende HPV-Infektion noch eine (prä-)maligne Läsion (z. B. CIN) in ihrem Verlauf beeinflusst [25]. Der größte prophylaktische Effekt zeigt sich bei HPV-16/18-naiven Frauen (HPV-DNA-negativ und seronegativ vor der Impfung), sodass sie die primäre Zielgruppe der Impfung darstellen [24]. Die größte Chance einer HPV-naiven Situation findet sich bei Frauen vor der Kohabitarche. Eine HPV-Impfung kann nach gegenwärtiger Datenlage auch unter dem Aspekt der Vermeidung von VIN-Läsionen bzw. Vulvakarzinomen empfohlen werden.

Literatur

- Elkas JC, Berek JS (2008) Clinical manifestations, diagnosis, pathology, and staging of vulvar cancer. In: Goff B, Mundt AJ (eds) UpToDate Online 16.1
- Hohlschneider CH, Berek JS (2008) Vulvar intraepithelial neoplasia. In: Goff B (ed) UpToDate Online 16.1
- Heller DS (2007) Report of a new ISSVD classification of VIN. *J Low Genit Tract Dis* 11(1): 46–47
- Hampl M et al (2006) Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 108(6): 1361–1368
- van der Avoort IA et al (2006) Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 25(1): 22–29
- Chafe W et al (1988) Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol* 31(1): 154–165
- Modesitt SC et al (1998) Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 92(6): 962–966
- Jones RW, Rowan DM, Stewart AW (2005) Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 106(6): 1319–1326
- Srodon M et al (2006) The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 30(12): 1513–1518
- Duong TH, Flowers LC (2007) Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34(4): 783–802
- Scurry JP, Vanin K (1997) Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol* 38 Suppl 1: S20–25
- Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW (1995) Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol* 20(2): 171–172
- Madsen BS et al (2008) Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina; population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 122(12): 2827–2834
- Abercrombie PD, Korn AP (1998) Vulvar intraepithelial neoplasia in women with HIV. *AIDS Patient Care STDS* 12(4): 251–254
- Conley LJ et al (2002) HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 359(9301): 108–113
- Taube JM et al (2007) Langerhans cell density and high-grade vulvar intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. *J Cutan Pathol* 34(7): 565–570
- Penn I (1988) Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer Detect Prev* 12(1–6): 39–57
- Madeleine MM et al (1997) Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 89(20): 1516–1523
- Edgren G, Sparen P (2007) Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 8(4): 311–316
- Levine TS et al (2001) The use of cytospin monolayer technique in the cytological diagnosis of vulvar and anal disease. *Cytopathology* 12(5): 297–305
- Nauth HF, Schilke E (1982) Cytology of the exfoliative layer in normal and diseased vulvar skin: correlation with histology. *Acta Cytol* 26(3): 269–283
- Collins CG, Hansen LH, Theriot E (1966) A clinical stain for use in selecting biopsy sites in patients with vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 28(2): 158–163
- Joura EA et al (1998) Differentiating vulvar intraepithelial neoplasia from nonneoplastic epithelial disorders. The toluidine blue test. *J Reprod Med* 43(8): 671–674
- Joura EA et al (2007) Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 369(9574): 1693–1702
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S et al, Costa Rican HPV Vaccine Trial Group (2007) Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 298(7): 743–753

Diagnostik

R. Kürzl

Früherkennung

Es gibt keine Studien zu Screeningverfahren beim Vulvakarzinom, sodass weder zytologische noch histologische Untersuchungen zur Früherkennung empfohlen werden können. Hautveränderungen der Vulva, die bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung auffallen, sind differenzialdiagnostisch zu beurteilen und u. U. auch histologisch abzuklären.

Differenzialdiagnostik von Vulvaläsionen

Auffällige Areale der Vulvahaut sind histologisch durch Stanzbiopsie abzuklären. Hautveränderungen der Vulva sind zumeist symptomatisch (Pruritus vulvae, Brennen, Wundgefühl). Die häufigen klinischen Bilder, wie weißlich-pergamentartige Haut, Rötung der Haut, Erosionen, Rhagaden oder Schuppung, werden zumeist ohne histologische Klärung mit den diagnostischen Uralt-Etiketten Leukoplakie [1, 2], Kraurosis [3] oder Atrophie belegt. Diesem diagnostischen Reflex entspricht der therapeutische Reflex der Verordnung von Östrogenen bei postmenopausalen Frauen und der Verordnung von Antimykotika bei prämenopausalen Frauen.

Obwohl der Pruritus vulvae eines der häufigsten Symptome bei Patientinnen mit Vulvakarzinom darstellt, finden sich bei diesem Symptom wesentlich häufiger andere, nicht maligne Hauterkrankungen, die durch eine Stanzbiopsie zuverlässig diagnostiziert werden können. Dabei ist der Lichen sclerosus mit Abstand die häufigste Hauterkrankung der Vulva.

Der Toluidinblau-Test [4] hilft differenzialdiagnostisch nicht bei der Unterscheidung zwischen maligne und benigne, sondern kann u. U. nur eine Hilfestel-

lung geben, die geeignete Biopsiestelle zu wählen, da es sich bei dieser Färbemethode um eine Kernfärbung handelt, die unabhängig von der Natur der Veränderung kernhaltige Zellen an der Hautoberfläche markiert, nicht aber die oberflächlichen Schichten der kernlosen Plattenepithelzellen.

Der Essigsäure-Test macht u. U. die Ausdehnung einer makroskopischen Läsion deutlicher sichtbar und kann insofern hilfreich sein, gibt jedoch keine Entscheidungshilfe hinsichtlich der Unterscheidung maligne/benigne. Trotz der Untersuchungen von *Nauth* [5] sehen wir keine zwingende Indikation für eine zytologische Untersuchung von Vulvahautveränderungen, da es eben nicht nur um die Unterscheidung benigne, präkanzerös oder maligne geht, sondern auch benigne Veränderungen histologisch klassifiziert werden müssen, um entsprechende therapeutische Konsequenzen ziehen zu können. Insofern bietet sich an der Vulva die Hautbiopsie mittels Stanze in Lokalanästhesie an; eine Hautnaht ist in aller Regel entbehrlich.

Prätherapeutische Diagnostik

Diagnostische Verfahren, deren Ergebnisse das therapeutische Konzept nicht ändern, sind überflüssig. Ein weiterer wesentlicher Aspekt beim Ordinieren von diagnostischen Tests ist der zu erwartende Zugewinn an Information, der abhängt von den diagnostischen Indizes Sensitivität und Spezifität und von der Prätest-Wahrscheinlichkeit oder Prävalenz der gesuchten pathologischen Veränderung.

Lokale Tumorausbreitung

Gynäkologische Untersuchung, Stanzbiopsie

Ausgangspunkt, um die lokale Tumorausbreitung prätherapeutisch einzuschätzen, ist zunächst die gynäkologische Untersuchung. Dabei ist insbesondere darauf zu achten, ob der Tumor auf Vagina, Perineum und/oder Anus übergreift. Die klinische Diagnose Vulvakarzinom ist durch eine Stanzbiopsie histologisch zu bestätigen. Eine Rektoskopie ist nur angezeigt bei makroskopischem Befall des Anus, eine Zystoskopie bei Befall der Urethramündung bzw. bei Übergreifen auf die vordere Vaginalwand. Zum Wert einer Bestimmung von Squamous-cellcarcinoma-Antigen (SCC) sind die Literaturangaben widersprüchlich. Überwiegend wird jedoch berichtet, dass prätherapeutische SCC-Messungen keine Korrelation mit Stadium oder Differenzierungsgrad aufweisen. Für einzelne Patientinnen konnte ein Absinken erhöhter SCC-Werte beobachtet werden, ebenso auch ein Anstieg bei Rezidiven. Ein Vorteil für die betroffenen Patientinnen konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden, sodass eine Bestimmung von SCC derzeit keine ausreichende wissenschaftliche Grundlage hat.

Regionäre Lymphknoten

Klinische Untersuchung der Leisten

Der klinische Befund der Leistenlymphknoten gehört zur vollständigen Untersuchung bei einer Patientin mit Vulvakarzinom. Die Prävalenz von regionären Lymphknotenmetastasen wird bei T1-Tumoren auf 9 % geschätzt und steigt bei T2-Tumoren bereits auf 35 % an. Wenngleich der Status der Leistenlymphknoten klinisch sowohl über- als auch unterschätzt wird, ergibt sich für den routinemäßigen Einsatz bildgebender Verfahren (Sonografie, MRT, PET) keine Indikation. Die Kernspintomografie erweist sich unter den nicht invasiven Methoden zwar als die zuverlässigste, dennoch sind all diese Methoden dem Sentinel-node-Verfahren unterlegen [6].

Fernmetastasen

Keine routinemäßigen Screeninguntersuchungen

Es gibt keinerlei Untersuchungen, die den Wert irgendwelcher routinemäßigen Verfahren zur Metastasensuche beim Vulvakarzinom rechtfertigen. Ein M1-Stadium bei primärer Diagnose ist eine große Rarität und liegt nach den Daten des Tumorregisters München unter 1 % [7].

Literatur

- 1 Schwimmer E (1877) Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle; Leucoplakia buccalis. Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis 4: 511–570
- 2 Schwimmer E (1887) Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle; Leucoplakia buccalis. Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis 5: 53–114
- 3 Breisky A (1885) Ueber Kraurosis vulvae, eine wenig beachtete Form von Hautatrophie am pudendum muliebre. Zeitschrift für Heilkunde VI: 69–80
- 4 Collins CG, Hansen LH, Theriot E (1966) A clinical stain for use in selecting biopsy sites in patients with vulvar diseases. Obstet Gynecol 28: 158
- 5 Nauth HF (1986) Vulva-Zytologie. Makroskopie, Histologie und Zytologie der normalen und erkrankten Vulva. Lehrbuch und Atlas. Thieme, Stuttgart
- 6 Selman TJ, Luesley DM, Acheson N et al (2005) A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. Gynecol Oncol 99: 206–214
- 7 Hölzel D, Klamert A, Schmidt M (1996) Krebs: Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. Perspektiven für die Krebsdiskussion und eine quantitative klinisch-epidemiologische Onkologie aus dem Tumorregister München. Zuckschwerdt, München

Histopathologie

D. Mayr

Die Tumoren und tumorähnlichen Veränderungen der Vulva und Vagina sollten entsprechend den Richtlinien der WHO 2003 und der TNM 2009 [1] klassifiziert werden. Die WHO-Nomenklatur basiert auf einem Vorschlag der Working Groups, an denen sowohl Experten der UICC, Mitglieder des TNM Prognostic Factors Project Committee als auch TNM-Komitees und das American Joint Committee on Cancer (AJCC) beteiligt sind.

Die aktuelle TNM-Klassifikation (7. Auflage) wird in Deutschland seit Erscheinen des Bandes (Januar 2010) [2] verwendet und hat im Gegensatz zur alten Klassifikation von 2003 insbesondere bei der Vulva deutliche Veränderungen mit sich gebracht. Daher wird dem Pathologen dringend empfohlen, das Erscheinungsjahr der verwendeten TNM-Klassifikation mit anzugeben. Nur so kann verhindert werden, dass es bei TNM-Nutzern zu Verwechslungen kommt.

Tumorklassifikation nach WHO (2003) für die Vulva

Epitheliale Tumoren

Platteneitheliale Läsionen

Benigne

- Condylomata acuminata
papilläre Epithelproliferation mit morphologischen Zeichen einer HPV-Infektion (koilozytäre Epithelveränderungen), zumeist durch HPV 6 und 11 induziert

- vestibuläres Papillom
Synonym: vestibuläre Mikropapillomatose
papilläre Läsion, bestehend aus fibrovaskulärem Stroma und platteneitheliale Überzug
- fibroepithelialer Polyp
polypöse Läsion, bestehend aus gefäßführendem fibrösem Gewebe und platteneitheliale Überzug
- seborrhoische Keratose und invertierte follikuläre Keratose
papillomatös verbreiterte Läsion mit vermehrter Verhornung und keratingefüllten Pseudohornzysten
- Keratoakanthom
schnell wachsende Läsion mit zentralem Hornkrater und ausgedehnter Verhornung

Intraepitheliale Neoplasien

Synonym: Dysplasie, Carcinoma in situ (bei VIN III)

- vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)
 - VIN I: Epitheldysplasie, die auf das untere Drittel des Epithels beschränkt ist
 - VIN II: Epitheldysplasie, die auf das untere und mittlere Drittel des Epithels beschränkt ist
 - VIN III: Epitheldysplasie, die die gesamte Epithelbreite einbezieht
 - basaloider Subtyp, HPV-assoziiert, meist Typ 16 oder 18
 - kondylomatöser (warty) Subtyp, HPV-assoziiert, meist Typ 16 oder 18
 - differenzierter Subtyp

Maligne

– Plattenepithelkarzinom

Die Plattenepithelkarzinome machen ungefähr 95 % der malignen epithelialen Tumoren der Vulva aus; der Altersgipfel ist abhängig von einer HPV-Assoziation, wobei die Inzidenz bei 1 : 100 000 bei jüngeren Frauen und 20 : 100 000 bei älteren Frauen liegt.

Als Vorläuferläsionen mit unterschiedlicher Penetranz gelten:

- VIN mit assoziierter HPV-Infektion
- VIN III, differenzierter Typ ohne HPV-Infektion
- Lichen sclerosus mit assoziierter Plattenepithelhyperplasie
- Chronisch-granulomatöse Erkrankungen (z. B. Granuloma inguinale)

Folgende Subtypen werden unterschieden:

- NOS: not otherwise specified
 - verhornend
 - nicht verhornend
 - basaloid
 - kondylomatös (warty)
 - verruköses
 - keratoakanthom-artig
- Basalzellkarzinom (Basaliom)
Entstehung im Epidermisbereich der Labia majora. Struktur, Wachstum und Prognose analog dem Basaliom der Haut mit langsamem, aber lokal invasivem Wachstum bei nur sehr seltener Metastasierung

Glanduläre Läsionen

Benigne

- Adenom und Adenomyom der Bartholinischen Drüse
- Adenom ausgehend von ektopem Mammage-webe
- Schweißdrüsenadenom
- Adenome anderer Typen

Intraepitheliale Neoplasien

- Morbus Paget
selten; intraepithelialer Nachweis von teils einzelnen, teils in Nestern gelagerten, großen, zytoplasmareichen Zellen; diagnostisch hilfreich können zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen sein (meist CA-125-positiv, meist HER2/

neu-positiv, immer östrogennegativ); bei 10–20 % der Patientinnen lässt sich in der Umgebung ein invasives Adenokarzinom, ausgehend von Schweißdrüsen oder apokrinen Drüsen der Haut, nachweisen (sogenannte underlying carcinomas)

Maligne

- Karzinom der Bartholinischen Drüse
meist Frauen über 50 Jahre; bei Erstdiagnose liegen bei bis zu 20 % der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen vor
Folgende Subtypen werden unterschieden:
 - Adenokarzinom (ca. 40 % der Fälle)
 - Plattenepithelkarzinom (ca. 40 % der Fälle)
 - adenoid-zystisches Karzinom (ca. 15 % der Fälle)
 - adenosquamöses Karzinom (ca. 5 % der Fälle)
 - Transitionalzell(Übergangs-)karzinom (sehr selten)
 - kleinzelliges Karzinom (sehr selten, hoch maligne)
- Karzinome ausgehend von ektopem Mammage-webe
- Schweißdrüsenkarzinome
- Adenokarzinome anderer Typen

Weichgewebstumoren

Benigne

- tiefes Angiomyxom (Synonym: aggressives Angiomyxom)
lokal infiltrativ wachsende, nicht metastasierende Neoplasie mit Rezidivneigung (30 %)
- oberflächliches Angiomyxom
- Angiomyofibroblastom
- zellreiches Angiofibrom
- Leiomyom
- Granularzelltumor

Maligne

- embryonales Rhabdomyosarkom (Synonym: Sarcoma botryoides)
- Leiomyosarkom
- epitheloides Sarkom (proximal type)
- alveoläres Soft-part-Sarkom
- Liposarkom
- Dermatofibrosarkom protuberans

Verschiedene maligne Tumoren

- Malignes Melanom
2–5 % aller bösartigen Vulvatumoren; folgende Subtypen werden unterschieden: nodulär, mukös/akral-lentiginös und superfiziell spreitend; die Invasionsstiefe ist für die Stadieneinteilung entscheidend; bei der diagnostischen Absicherung ist ein positives Ergebnis immunhistochemischer Färbungen mit Antikörpern gegen S100 und Melanoma-Antikörper (HMB 45) hilfreich
- Dottersacktumor
- Merkelzelltumor
- peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor
- Ewing-Sarkom
- maligne Lymphome und Leukämien
- Metastasen
selten; der Primärtumor von Vulvameastasen ist am häufigsten im Bereich der Cervix uteri lokalisiert, gefolgt von Endometrium und Ovar; selten metastasieren andere Tumoren (Mamma, Niere, Magen, Lunge, Trophoblasttumoren) in die Vulva; Karzinome der Vagina, Urethra und Harnblase sowie des Anus können sich per continuitatem in die Vulva ausdehnen

Vorschlag der International Society for the Study of Vulvar Diseases

Einteilung der plattenepithelialen Subtypen in:

- klassischer Typ
bowenoider Typ (entspricht Subtyp a) und b) der WHO), häufig multifokal, meist assoziiert mit CIN, VAIN und AIN, häufiger bei jungen Frauen; führt zum seltenen basaloiden oder kondylomatösen Karzinom, welches aus dem klassischen VIN hervorgeht und HPV-assoziiert ist
- differenzierter Typ
einfacher Typ, selten, keine Assoziation mit HPV, Entstehung in einer dystrophen Vulva, entweder bei Lichen sclerosus oder Plattenepithelhyperplasie; führt zum häufigeren Karzinom mit typischer Verhornung, betrifft ältere Frauen und ist nicht HPV-assoziiert

Einteilung der VIN in:

- VIN I: entfällt, flaches Condylom oder HPV-Effekt
- VIN II und III: in einer Gruppe zusammengefasst, klassische VIN
- unklassifizierbare VIN: wenige Fälle, die weder in die eine, noch in die andere Gruppe passen

Begründung für diesen Vorschlag:

- Es gibt keinen Beweis für ein morphologisches Spektrum von VIN I nach VIN III.
- Die von CIN zur klassischen VIN gezogene Parallele ist nicht angebracht.
- Die Bedeutung der VIN I ist unklar, zumindest ob es sich um eine prä maligne Veränderung handelt.
- Es gibt keinen Unterschied im Management der VIN II oder der VIN III und damit auch keinen Grund, diese zu unterscheiden.

p16-Immunhistochemie

Der zyklinabhängige Kinaseinhibitor p16 ist ein Protein, welches in der Zellzyklusregulation eine wichtige Rolle spielt. HPV-Onkogen E7 inaktiviert das Retinoblastomprodukt pRB und führt damit zur Hochregulation und erhöhten p16-Expression, welche immunhistochemisch nachweisbar ist.

Laut Literatur [3] identifiziert die p16-Überexpression HPV-positive Vulvakarzinome. Diffuse Positivität für p16 wurde in 100 % der HPV-positiven Karzinome gesehen und in 2,3 % der HPV-negativen Fälle. Alle VIN III vom differenzierten Typ waren p16-negativ. Somit kann der hoch sensitive und spezifische immunhistochemische Nachweis dieses Proteins bei der Diagnostik, insbesondere bei der Unterscheidung zwischen low und high risk HPV-Läsionen, sehr hilfreich sein.

Der histopathologische Befund beim Plattenepithelkarzinom

Der histopathologische Befund sollte folgende Aspekte beurteilen:

- Invasionstiefe in mm
- Tumordicke in mm
- Tumordurchmesser in mm
- Messmethode von Tiefe/Dicke/Durchmesser
- Gefäßinvasion ja/nein

Sentinel-Lymphknoten beim frühen Vulvakarzinom

Werden bei einer Patientin mit frühem Vulvakarzinom Sentinel-Lymphknoten entnommen, so müssen diese nach einem Standardprotokoll aufgearbeitet werden [3].

Der Sentinel-Lymphknoten wird in der Mitte halbiert, um eventuell eine Hälfte im Schnellschnitt oder in der Zytologie untersuchen zu können. Nach Fixierung werden anschließend von beiden Hälften

für die Routinehistologie jeweils 4 Schnitte Hämatoxylin & Eosin (HE) gefärbt. Falls diese Lymphknoten negativ sind, erfolgt ein Ultrastaging: Weitere Paare von Schnittstufen mit einem Abstand von 1 mm werden angefertigt. Ein Schnitt dieses Paares wird jeweils HE gefärbt, der andere Schnitt wird immunhistochemisch mit einem Panzytokeratin-Antikörper untersucht.

Literatur

- 1 Fattaneh A, Tavassoli PD (eds) (2003) Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon
- 2 Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg) (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim
- 3 Santos M, Landolfi S, Olivella A et al (2006) p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 30(11): 1347–1356
- 4 Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26(6): 884–889

Tumorklassifikation

R. Kürzl

Die Klassifikation der Vulvakarzinome wurde 2009 stark verändert [1, 2]. Ziel der Revision war offensichtlich, zum einen der unterschiedlichen Prognose von Patientinnen mit und ohne inguinale Metastasen gerecht zu werden, und zum anderen, das Ausmaß der inguinalen Metastasierung zu berücksichtigen. In Tabelle 1 sind die einzelnen Definitionen und in Tabelle 2 die FIGO-Stadien mit den zugehörigen TNM-Kombinationen aufgelistet.

Regeln zur Klassifikation

Die Klassifikation gilt nur für primäre Karzinome der Vulva. Histologische Diagnosesicherung ist erforderlich. Ein Karzinom der Vulva, das sich auf die Vagina ausbreitet, soll als Vulvakarzinom klassifiziert werden.

Verfahren zur Bestimmung der T-, N- und M-Kategorien sind:

T-Kategorien: klinische Untersuchung, Endoskopie und bildgebende Verfahren

N-Kategorien: klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren

M-Kategorien: klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren

Die FIGO-Stadien basieren auf chirurgischem Staging, die TNM-Stadien auf klinischer und/oder pathologischer Klassifikation.

Regionäre Lymphknoten

Die regionären Lymphknoten sind die inguinofemorale Lymphknoten.

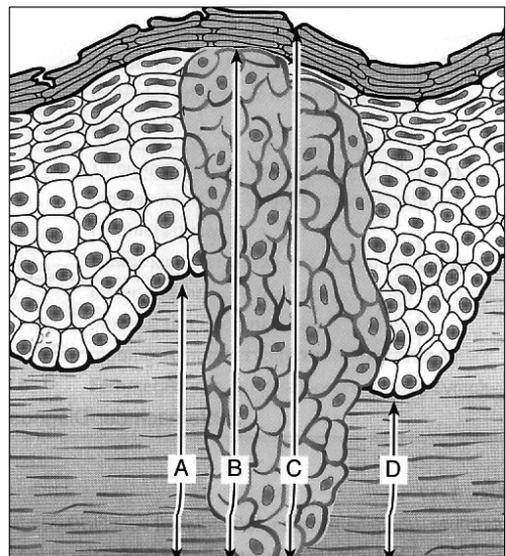


Abbildung 1. Infiltrationstiefe beim Plattenepithelkarzinom der Vulva. Die Infiltrationstiefe des Tumors ist definiert als die Entfernung zwischen Basalmembran der oberflächlichsten epidermalen Papille und dem tiefsten Punkt der Tumorinvasion (A) [3].

Tabelle 1. TNM-Klassifikation.

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
T1	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mit einer Stromainvasion nicht größer als 1,0 mm ¹
T1b	Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung und mit einer Stromainvasion von mehr als 1,0 mm ¹
T2	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, unteres Drittel der Vagina, Anus
T3 ²	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, obere zwei Drittel der Vagina, Blasenschleimhaut, Rektumschleimhaut oder ist an Beckenknochen fixiert
N – regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 5 mm
N1b	eine Lymphknotenmetastase 5 mm oder größer
N2	regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N2a	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm
N2b	zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
N2c	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	fixierte oder ulzerierte Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschl. Beckenlymphknotenmetastasen)
pTNM: Pathologische Klassifikation	
Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.	
pN0	regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten

¹ Die Invasionstiefe ist definiert als Ausmaß der Tumorausdehnung, gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der angrenzenden oberflächlichsten dermalen Papille bis zum tiefsten Punkt der Invasion: Methode A in Abbildung 1.

² Die T3-Kriterien entsprechen in der FIGO-Klassifikation dem Stadium IVA(i)

Tabelle 2. FIGO-Stadium und TNM-Klassifizierung.

FIGO-Stadium	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IIIC	T1, T2	N2c	M0
IVA(i)	T3	jedes N	M0
IVA(ii)	T1, T2	N3	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1

Literatur

- Pecorelli S (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105: 103–104
- UICC (2010) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim
- Küppers V, H.G. Bender HG (2001) Neoplasien der Vulva. In: *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*; Band 11, Bender HG (Hrsg) S. 66. Urban & Fischer, München

Behandlung präneoplastischer Läsionen

J. Gallwas, C. Höß, C. Dannecker

Die Therapie präinvasiver Läsionen der Vulva hat die Vermeidung der Entstehung eines invasiven Karzinoms und die Beseitigung der Symptome (z. B. Pruritus vulvae) zum Ziel, wobei die normale Anatomie und Funktion der Vulva möglichst erhalten bleiben sollte. Bei der Indikationsstellung werden die individuelle Lebenssituation (u. a. Alter, Sexualität), Histologie (z. B. differenzierte versus klassische VIN, VIN versus Morbus Paget der Vulva) und die Ausdehnung der Läsionen (z. B. solitäre versus multifokale Läsion) berücksichtigt [1].

Vulväre intraepitheliale Neoplasie

Für die Therapie der VIN bestehen folgende Optionen:

- lokale Exzision,
- oberflächliche (skinning) oder einfache Vulvektomie,
- Laserablation und
- topische Therapien.

In speziellen Fällen kann auch eine Kombination der Optionen sinnvoll sein.

Im Rahmen einer Metaanalyse von 79 Artikeln mit insgesamt 3322 Patientinnen mit einer VIN 3 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Rezidivraten zwischen den operativen Methoden (mittlerer Nachuntersuchungszeitraum: 39 Monate (12–75 Monate)). Vulvektomie 19 %, partielle Vulvektomie 18 %, lokale Exzision 22 %, Laserablation 23 % [2].

Lokale Exzision und oberflächliche (skinning) oder einfache Vulvektomie

Die lokale Exzision allein ermöglicht die vollständige histologische Aufarbeitung und somit die höchste diagnostische Sicherheit. Sie stellt deshalb vor allem bei solitären VIN-Läsionen vom differenzierten VIN-Typ die Therapie der Wahl dar, ist aber auch bei multifokalen Läsionen eine Option. Die lokale Exzision sollte einen etwa 1 cm großen Rand mit gesunder Haut beinhalten (wide excision). Dies ermöglicht in der Regel eine Resektion ohne befallene Schnittländer mit im Vergleich zu befallenen Schnittländern deutlich geringerem Rezidivrisiko (17 % versus 47 %) [2, 3]. Eine oberflächliche oder auch eine einfache Vulvektomie wird nur sehr selten, etwa bei Versagen anderer Therapien, bei ausgedehnten Befunden indiziert sein.

CO₂-Laserablation

Bei der CO₂-Laservaporisation richtet sich die Abtragungstiefe nach der Lokalisation der VIN-Läsion: Im nicht behaarten Bereich ist eine Tiefe von 1 mm als ausreichend zu betrachten, im behaarten Bereich (Hautanhangsgebilde) ist eine Tiefe von etwa 3 mm erforderlich, um eine sichere Entfernung der VIN zu gewährleisten. Eine tiefere Laservaporisation erhöht die Gefahr einer Narbenbildung. Der Vorteil der Lasertherapie zeigt sich insbesondere bei multifokalen intraepithelialen Neoplasien im periklitridalen, perianalen, analen und auch vaginalen Bereich, die an diesen Lokalisationen organerhaltend abgetragen werden können.

Topische Therapie

Für die topische Behandlung einer VIN mit dem Immunmodulator Imiquimod ist die Datenlage noch immer relativ dünn, aber vielversprechend. Es werden Ansprechraten von bis zu 76 % (51 % komplette Remission, 25 % partielle Remission) bei jedoch kurzem Follow-up (2–32 Monate) beschrieben [4]. Die Rezidivate betrug hier 16 %. Eine aktuelle Metaanalyse umfasst drei prospektiv randomisierte Studien (Imiquimod versus Placebo) mit insgesamt 104 Patientinnen [5]; **sie belegt die Effektivität einer topischen Therapie mit Imiquimod**, wiederum bei nur kurzem Nachuntersuchungsintervall von 20 Wochen bis 12 Monaten. Eine Nachuntersuchung von 24 Patientinnen aus einer der prospektiv randomisierten Studien zeigte eine anhaltende Wirksamkeit nach Vollremission: 8 von 9 Patientinnen waren nach im Mittel 7,2 Jahren ohne VIN-Rezidiv geblieben [6]. Insgesamt scheint demnach ein Therapieversuch nach ausführlicher Aufklärung der Patientin (off label) vertretbar zu sein.

Alternative Behandlungskonzepte, wie die photodynamische Lasertherapie oder die sogenannte „ultrasonic surgical aspiration“, sowie die Anwendung von Retinylacetatgel oder Zidofovir sind noch nicht ausreichend evaluiert [7, 8].

Morbus Paget der Vulva

Die Therapie des Morbus Paget der Vulva sollte aufgrund des hohen Risikos für das simultane Vorliegen eines invasiven Malignoms (4–17 %) und aufgrund des regelmäßigen Befalls der Hautanhangsgebilde durch eine weite und tiefe Resektion erfolgen [9]. Eine Laserablation sollte in der Regel nicht durchgeführt werden, da bei der erforderlichen Tiefe der Ablation eine ausgedehnte Narbenbildung zu erwarten ist. Die Rezidivrate ist aufgrund des diskontinuierlichen Wachstumsmusters hoch (15–50 %), weshalb engmaschige Kontrollen indiziert sind [10]. In Fallberichten zeigte die topische Applikation mit Imiquimod 5 % ein gutes Ansprechen, sodass ein Therapieversuch (off label) mit der Patientin besprochen werden kann [11, 12]. Bei der Diagnose eines Morbus Paget der Vulva gilt es zu beachten, dass bei 20–30 % der Patientinnen simultan ein Karzinom an andere Stelle vorliegen kann (z. B. Brust, Rektum, Blase, Urethra, Zervix, Ovar) [13].

Literatur

- 1 Hohlshneider CH (2011) Vulvar intraepithelial neoplasia. In: Basow DS (ed) UpToDate, Waltham, MA
- 2 van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ (2005) Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 97(2): 645–651
- 3 DeSimone CP, Crisp MP, Ueland FR et al (2006) Concordance of gross surgical and final fixed margins in vulvar intraepithelial neoplasia 3 and vulvar cancer. *J Reprod Med* 51(8): 617–620
- 4 Mahto M, Nathan M, O'Mahony C (2010) More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* 21(1): 8–16
- 5 Pepas L, Kaushik S, Bryant A et al (2011) Medical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD007924
- 6 Terlou A, van Seters M, Ewing PC et al (2011) Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 121(1): 157–162
- 7 Hillemanns P, Untch M, Dannecker C et al (2000) Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 85(5): 649–653
- 8 Kaushik S, Pepas L, Nordin A et al (2011) Surgical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1): CD007928.
- 9 Fanning J, Lambert HC, Hale TM et al (1999) Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 180: 24–27
- 10 Preti M, Micheletti L, Massobrio M et al (2003) Vulvar Paget disease: one century after first reported. *J Lower Genital Tract Dis* 7(2): 122–135
- 11 Hatch KD, Davis JR (2008) Complete resolution of Paget disease of the vulva with imiquimod cream. *J Lower Genital Tract Dis* 12(2): 90–94
- 12 Sendagorta E, Herranz P, Feito M et al (2010) Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod; proposal of a therapeutic schedule. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(4): 490–492
- 13 Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A (1990) Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol* 38(1): 81–9

Lokale operative Therapie

R. Kürzl, C. Anthuber, E. Oberlechner, A. Burges, C. Höß

Wegen der Seltenheit der Erkrankung ist es nur durch Beobachtungsstudien – und damit auf niedrigem Evidenzlevel – über die Jahre gelungen, die stadienabhängig zurückgenommene lokale operative Radikalität zu begründen. Damit gehört die ursprüngliche Behandlungsform, die Resektion der Vulva en bloc mit den inguinalen Lymphknoten, der Vergangenheit an. Sie wurde abgelöst durch die sogenannte Drei-Schnitt-Technik, d. h. Vulvektomie und inguinale Lymphonodektomie erfolgen über jeweils eigene Hautschnitte. Obwohl damit eine Verminderung der postoperativen Komplikationen zu erreichen war, bedeutet auch dieses Verfahren den vollständigen Verlust der Vulva. Und so versuchte man im nächsten Schritt, die Vulvektomie durch die sogenannte radikale lokale Exzision zu ersetzen.

Die folgenden stadiengerechten Empfehlungen zum Einsatz der unterschiedlichen Behandlungsformen berücksichtigen diese zurückgenommene lokale Radikalität und begründen sie mit „best available evidence“. Zum Ausmaß der inguinalen Lymphonodektomie wird auf das Kapitel „Therapie der Lymphabflusswege“ verwiesen. Der Stadieneinteilung liegt die 2009 revidierte Tumorklassifikation nach TNM und FIGO zugrunde [1, 2].

Definitionen

Lokale radikale Exzision: Exzision des Tumors makroskopisch allseitig im Gesunden. Eine ausgedehnte Exzision kann auch als partielle Vulvektomie bezeichnet werden.

(Radikale) Vulvektomie: Resektion der großen und kleinen Labien, der Klitoris und der hinteren Kom-

missur nach Anlegen der äußeren und der inneren Umschneidungsfigur im makroskopisch Gesunden.

Nach wie vor gibt es keine verbindlichen anatomischen Definitionen, die eine zuverlässige Beschreibung der angeführten Prozeduren erlauben, wenngleich es wissenschaftliche Bemühungen gibt, diesem Missstand abzuwehren [3]. Damit fehlen aber auch Studien, die untersucht hätten, wie sich in Abhängigkeit definierter Prozeduren die Rezidivrate oder das Überleben verhalten.

Zur Ausschneidung im Gesunden gilt der allgemeine Grundsatz: je größer der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand, desto geringer die Wahrscheinlichkeit eines lokalen Rezidivs. Dies konnte für das Vulvakarzinom in der Untersuchung von *Heaps* et al. [4] ebenfalls nachgewiesen werden. Die Auswertung der logistischen Regressionsanalyse ergab für den tumorfreien Resektionsrand einen Wert von 4,8 mm, um ein Lokalrezidiv möglichst genau vorherzusagen. Tatsächlich war ab einer Schwelle von ≥ 8 mm kein Lokalrezidiv mehr zu beobachten. Deshalb empfehlen die Autoren pragmatisch einen freien Resektionsrand von 10 mm, denn damit sei auch der unvermeidlichen Schrumpfung durch die Fixierung des Gewebes Rechnung getragen. Im Einzelfall ist es somit möglich, nach entsprechender Aufklärung der Patientin über das höhere Rezidivrisiko, auch Abtragungsränder unter 10 mm zu akzeptieren, um zum Beispiel die Resektion der Klitoris oder des Orificium urethrae externum zu vermeiden. Die Forderung, im Gesunden zu reseziieren, bezieht sich aber nicht nur auf den invasiv wachsenden Tumor, sondern schließt allfällige unmittelbar an den Tumor grenzende intraepitheliale neoplastische Veränderungen (VIN) mit ein.

T1 oder FIGO I

Die radikale lokale Exzision erscheint nach einer Cochrane-Übersicht [5] eine sichere Alternative zur radikalen Vulvektomie zu sein. Denn obwohl eine Studie [6] bei 2 cm breitem Resektionsrand 12 % Lokalrezidive beobachtete, starb keine Patientin am Lokalrezidiv. Die zweite Studie [7] mit 3 cm breitem Resektionsrand bei Tumoren mit maximal 1 cm Durchmesser beobachtete keine Lokalrezidive.

T2 oder FIGO II

Dieses Stadium definiert jetzt Tumoren mit Übergreifen auf distale Urethra, Vagina und/oder Anus. Die Variation der Befundkonstellationen in diesem Tumorstadium erklärt die verschiedenen therapeutischen Empfehlungen, die von der lokalen Exzision bis zur Vulvektomie reichen, jeweils mit Erweiterung der Resektion in Richtung der mitbetroffenen angrenzenden Strukturen.

Die Resektion des distalen Urethradrittels sollte in aller Regel keine Harninkontinenz zur Folge haben.

Bei Mitbefall des Anus soll präoperativ geklärt werden, ob kontinenserhaltend reseziert werden kann. Ist dies nicht möglich, muss die Patientin über die Anlage eines Anus praeter oder über die Alternative einer primären Radiochemotherapie mit Kontinenserhalt aufgeklärt werden.

T3 oder FIGO IVA(i)

Dieses Stadium definiert jetzt Tumoren mit Übergreifen auf Blase und/oder Rektum und/oder Knochen. Wenngleich bei Blasen- oder Rektuminfiltration eine Vulvektomie mit vorderer oder hinterer Exenteration möglich sein kann, bietet sich in solchen Situationen die neoadjuvante Radiochemotherapie an, da so die Kontinenz erhalten werden kann. Eine sekundäre Tumorresektion ist bei inkompletter Remission angezeigt. Eine Cochrane-Übersicht [8] kommt jedoch zu einem Schluss, der bedacht werden will: Die Komplikationen der neoadjuvanten Therapie können u. U. auch größer sein als die einer Exenteration.

Bei Übergreifen auf den Knochen muss im Einzelfall entschieden werden, ob hier chirurgisch, radio-(chemo-)therapeutisch oder mit einer Kombination der Methoden vorzuziehen ist.

Die Empfehlung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie gilt auch für primär inoperable Vulvakarzinome.

Literatur

- 1 Pecorelli S (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105: 103–104
- 2 UICC (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim
- 3 Micheletti L, Preti M, Zola P et al (1998) A proposed glossary of terminology related to the surgical treatment of vulvar carcinoma. *Cancer* 83: 1369–1375
- 4 Heaps JM, Fu YS, Montz FJ et al (1990) Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 38: 309–314
- 5 Ansink A, van der Velden J (2000) Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (Cochrane Review). *The Cochrane Library*
- 6 Burke TW, Levenback C, Coleman RL et al (1995) Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 57: 215–220
- 7 DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM (1979) An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 133: 825–830
- 8 van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M et al (2006) Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003752

Therapie der Lymphabflusswege

P. Hantschmann, C. Dannecker, C. Anthuber

Das Vulvakarzinom metastasiert primär in die inguinofemorale Lymphknoten. Unmittelbare Lymphabflüsse in die pelvinalen Lymphknoten scheinen unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors keine Bedeutung zu haben. Lymphknotenmetastasen treten in höheren Stadien mit zunehmender Häufigkeit auf. Im Stadium T1b < 2 cm Tumordurchmesser (altes T1b) ist in den inguinofemorale Lymphknoten bei 10 % der Patientinnen mit einem Metastasenachweis zu rechnen, im Stadium T1 > 2 cm (altes T2) bei 31 % (siehe Kapitel „Epidemiologie“).

Der Lymphknotenstatus ist beim Vulvakarzinom von erheblicher prognostischer Bedeutung. Die 5-Jahres-Überlebensrate nodal negativer Patientinnen ist mit 90,9 % sehr hoch, für nodal positive Patientinnen mit 57,2 % dagegen deutlich geringer [1].

Prätherapeutische Diagnostik

Zur Prädiktion von Lymphknotenmetastasen wurden verschiedene klinische, apparative und histomorphologische Kriterien untersucht. Dabei ist die klinische Beurteilung durch Palpation mit einer Falschpositivrate von 23,8 % und einer Falschnegativrate von 23,9 % schlecht [1]. Verbessert werden kann die Prädiktion durch eine sonografische Beurteilung der Leisten [2]. Computertomografie und Positronenemissionstomografie weisen ebenfalls unbefriedigende Sensitivitäten und Spezifitäten auf [3]. Auch histomorphologische und immunhistologische Parameter sind abgesehen von einer Infiltrationstiefe von kleiner 1 mm nicht weiterführend [4–6]. Bei einer maximalen Infiltrationstiefe von 1 mm (Stadium pT1a) wurden dagegen keine Lymphknotenmetastasen entsprechend einer Spezifität von 100 % nachgewiesen [4].

Auswahl der Therapiemodalität

Grundsätzlich kann zur Therapie der Leiste die operative Lymphonodektomie und die Radiotherapie eingesetzt werden. Eine prospektiv randomisierte Vergleichsstudie zeigte ein längeres rezidivfreies Intervall und Gesamtüberleben für das operierte Kollektiv [7]. Die Cochrane-Library hat Studien zum Vergleich beider Therapieverfahren analysiert und kommt ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass die operative Therapie aufgrund der besseren onkologischen Ergebnisse der Standard ist. Dabei ist allerdings die therapiebedingte Morbidität nach Operation größer als nach Radiotherapie [8]. Das längere rezidivfreie Intervall und Gesamtüberleben der operierten Gruppe ist ein deutlicher Hinweis auf einen therapeutischen Effekt der Lymphonodektomie.

Sentinel-Lymphonodektomie

Aufgrund der hohen postoperativen Morbidität mit Lymphozelenbildung in 13 %, sekundärer Wundheilung in 28 % und Lymphstau in 13 % [9] und dem großen Anteil histologisch nodal negativer Patientinnen wurde die Sentinel-Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom in den letzten Jahren ausgiebig untersucht. Es konnte für die radioaktive Markierung mit ^{99m}Tc -Technetium markiertem Nanokolloid und für die Kombination mit Farbstoff mit 99–100 % eine sehr hohe Detektionsrate nachgewiesen werden. Während in den ersten Studien kaum falsch negative Sentinel-Lymphknoten vorkamen, zeigten aktuellere Untersuchungen einen höheren Anteil [10–12]. In einer Beobachtungsstudie, bei der Patientinnen mit negativen Leistenlymphknoten nicht systematisch lymphonodektomiert wurden, war die

inguinale Rezidivrate mit 2,3 % niedrig [13], allerdings höher als in einer Zusammenstellung von Patientinnen mit systematischer Lymphonodektomie mit 0,8 %. Zudem wurden ca. 40 % der befallenen Sentinellymphknoten erst im Ultrastaging detektiert. Die Nachbeobachtungszeit ist zudem bislang mit teilweise deutlich unter 2 Jahren relativ kurz. Unter sehr strengen Anforderungen an die Strukturbedingungen und Qualitätsvoraussetzungen ist dennoch die alleinige Sentinel-Lymphonodektomie beim frühen Vulvakarzinom in die S2k-Leitlinie der AWMF als mögliche Routinetechnik aufgenommen worden [14]. Aufgrund des therapeutischen Effekts der inguinalen Lymphonodektomie und der deletären Bedeutung eines Leistenrezidivs mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 27 % muss sehr vor einer unkritischen Anwendung der Methode gewarnt werden.

Tabelle 1. Geforderte Kriterien und Mindestvoraussetzungen für eine Sentinel-Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom.

SLN-Mindestvoraussetzungen (S2k-Leitlinie Vulvakarzinom)
erfahrenes Team (Operateur, Nuklearmediziner, Pathologe)
10 nachgewiesene Sentinel-Lymphonodektomien beim Vulvakarzinom pro Operateur
detaillierte Patientinnenaufklärung einschließlich <ul style="list-style-type: none"> – höhere Rezidivgefahr – Zweitoperationshäufigkeit erhöht
gesichertes Follow-up
Tumor < 4 cm/unifokal
klinisch und apparativ N0
bei Mittellinentumoren beidseitige Sentinel-Lymphknotenmarkierung
Ultrastaging aller SLN (siehe Kapitel „Histopathologie“)

Stadienabhängige Therapie der Lymphknoten

Stadium T1a cN0

- keine Lymphonodektomie

Im Stadium Ia kann auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden.

Stadium T1b cN0

laterales Karzinom, Tumordurchmesser < 2 cm

- ipsilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie

Als laterales Karzinom wird ein Tumor definiert, der maximal 10 mm an die Mediane in Regionen mit möglicherweise kommunizierendem Lymphabfluss (ventral und dorsal des Introitus) heranreicht. Für solche Tumoren sind kontralaterale Lymphknotenmetastasen ohne einen Befall der ipsilateralen Lymphknoten nur in 1,8% vorhanden [15]. Nach einer Beschränkung auf eine ipsilaterale Lymphonodektomie entwickelten 3/107 Patientinnen kontralateral ein inguinales Rezidiv [7].

Stadium T1b cN0

medianes Karzinom

laterales Karzinom, Durchmesser > 2 cm

- beidseitige inguinofemorale Lymphonodektomie

Reicht das Karzinom dagegen näher als 1 cm an die Mittellinie heran oder beträgt der Tumordurchmesser > 2 cm (altes Tumorstadium T2), ist die beidseitige inguinofemorale Lymphonodektomie vorzunehmen. Ausreichende Daten für eine Beschränkung der Lymphonodektomie auf die ipsilateralen Lymphknoten bei einem Primärtumor > 2 cm liegen auch bei einem lateralen Sitz nicht vor.

Stadium T2–3 cN0

- beidseitige inguinofemorale Lymphonodektomie

Sollte in den Stadien T2 und T3 primär operiert werden, ist die beidseitige inguinofemorale Lymphonodektomie indiziert. Bei einer primären Radiochemotherapie scheint nach den bislang vorliegenden Erfahrungen bei allerdings fehlenden prospektiven Studien der Verzicht auf eine sekundäre systematische Lymphonodektomie vertretbar. In einer Nachbeobachtung von 23 Patientinnen nach Radiochemotherapie entwickelte sich kein Leistenrezidiv [16].

Stadium T1b < 2 cm cN1

- beidseitige inguinofemorale Lymphonodektomie
- Sind bei einem lateralen Karzinom die ipsilateralen Lymphknoten befallen, ist eine systematische inguinale Lymphonodektomie der kontralateralen Leiste erforderlich. Bei einer Metastasierung in maximal 2 Lymphknoten ohne Makrometastasierung und fehlendem Kapseldurchbruch sind pelvine Lymphknotenmetastasen selten und eine Therapie der pelvinen Lymphabflusswege nicht notwendig [17].

Stadium T1–3 cN2

- beidseitige inguinofemorale Lymphonodektomie
- inguinale adjuvante Radiotherapie
- pelvine Lymphonodektomie, alternativ pelvine Radiotherapie

Bei einer Metastasierung in 3 und mehr Lymphknoten, Makrometastasierung oder Kapseldurchbruch steigt das Risiko für pelvine Lymphknotenmetastasen deutlich an. Sechs von sieben pelvin lymphonodektomierten Patientinnen mit 3–4 inguinalen Lymphknotenmetastasen wiesen pelvin Metastasen auf [17]. Eine Therapie der pelvinen Lymphabflusswege ist deshalb erforderlich. Diese kann prinzipiell durch Radiotherapie oder operativ erfolgen. Eine prospektiv randomisierte GOG-Studie zum Vergleich der beiden Therapieverfahren ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die radiotherapierte Gruppe. In der Detailanalyse zeigt sich allerdings, dass lediglich 1,8 % der operierten Patientinnen gegenüber 6,8 % der radiotherapierten pelvin ein Rezidiv entwickeln, dagegen die inguinale Rezidivrate im operierten Kollektiv mit 23,8 % inakzeptabel hoch war. Nachdem trotz einer inguinalen Metastasierung in der operierten Gruppe auf eine inguinale Radiotherapie verzichtet wurde, erhielten die operierten Patientinnen keine ausreichende Therapie in der Leiste. Entsprechend kann diese Studie keinen Beitrag zur Entscheidungsfindung für die optimale Therapie der pelvinen Lymphknoten leisten [18, 19].

Literatur

- 1 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al (1991) Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol.* 164(4): 997–1003; discussion 1003–1004
- 2 Abang Mohammed DK, Uberoi R, de B Lopes A et al (2000) Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol.* 77(1): 93–6
- 3 De Hullu JA, Pruijm J, Qué TH et al (1999) Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L-[1-11C]-tyrosine. *Int J Gynecol Cancer.* 9(2): 141–146
- 4 Wilkinson EJ (1987) Superficially invasive carcinoma of the vulva. In: Wilkinson EJ (ed) Churchill Livingstone, New York: 103–117
- 5 Hantschmann P, Kürzl R (2000) Regulation of apoptosis in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Reprod Med* 45(8): 633–42
- 6 Hantschmann P, Lampe B, Beysiegel S et al (2000) Tumor proliferation in squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 19(4): 361–8
- 7 Stehman FB, Bundy BN, Thomas G et al (1992) Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys:* 24(2): 389–96
- 8 van Der Velden J, Ansink A (2000) Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD002224
- 9 Preti M, Micheletti L, Condello V et al (2004) Morbidity following radical vulvar surgery and inguinofemoral lymph node dissection. *J Reprod Med* 47: 732–733
- 10 de Hullu JA, Hollema H, Piers DA et al (2000) Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol:* 18(15): 2811–6
- 11 De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M et al (2000) Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 82(2): 295–9
- 12 Hampl M, Hantschmann P, Michels W et al (2008) 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* 111(2): 282–8
- 13 Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26(6): 884–9
- 14 Hantschmann P (2009) für die S2k-Leitlinienkommission als federführender Autor. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und die Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Zuckschwerdt, München: 28–29
- 15 Gonzalez Bosquet J, Kinney WK et al (2003) Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(2): 419–424

- 16 Leiserowitz GS, Russell AH, Kinney WK et al (1997) Prophylactic chemoradiation of inguinofemoral lymph nodes in patients with locally extensive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 66(3): 509–14
- 17 Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al (1983) Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 61(4): 408–12
- 18 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al (1986) Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 68(6): 733–40
- 19 Kunos C, Simpkins F, Gibbons H et al (2009) Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114(3): 537–46

Primäre und (neo-)adjuvante Strahlentherapie

P. Schaffer, H. Lindner, M. Panzer, H. Scheithauer, D. Schulz, H. Sommer, C. Winkler

Das Vulvakarzinom hat in der westlichen Welt eine sehr niedrige Inzidenz, weswegen die spärlichen Daten zum größten Teil retrospektiv erhoben wurden. Die meisten Auswertungen beziehen sich auf Patientinnenkollektive aus den 1960er-Jahren bis Anfang 2000 mit sehr niedrigen Fallzahlen (deutlich unter 100). Studien mit einem hohen Evidenzniveau existieren nicht. Trotzdem kann man aus den publizierten Studien folgern, dass in den frühen Stadien die Operation die Therapie der Wahl ist, bei erhöhtem Rezidivrisiko eine adjuvante Strahlentherapie erfolgen sollte und bei fortgeschrittenen Stadien, die nicht operabel sind, die primäre, definitive Strahlentherapie alleine oder in Form einer Radiochemotherapie einen hohen Stellenwert hat. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die prinzipiell operabel sind, kann auch eine neoadjuvante Therapie zur Verkleinerung des Lokalbefundes sinnvoll sein.

Neben der lokalen Kontrolle treten zunehmend der funktionelle Organerhalt und weniger radikale operative Maßnahmen in den Vordergrund.

Stadium I und II

Primäre Strahlentherapie (T1–2 N0)

Das operative Vorgehen ist in diesen Stadien der Standard. Die alleinige Strahlentherapie invasiver Vulvakarzinome in frühen Stadien ist eine Ausnahme und beschränkt sich in der Regel auf medizinisch nicht operable Patientinnen. Veröffentlichte Ergebnisse beziehen sich auf retrospektive Studien mit überwiegend kleinen Fallzahlen – Kollektiven, die vorwiegend in den 1950er- bis Anfang der 1990er-Jahren behandelt wurden, z. T. mit Patientinnen, die eine weite Exzision und eine postoperative

Strahlentherapie erhielten. Es ist darauf hinzuweisen, dass aus heutiger Sicht die angewandten strahlentherapeutischen Techniken veraltet sind.

Über eine vergleichsweise große Zahl von 170 ausschließlich strahlentherapierten Patientinnen berichten *Busch et al.* [1]. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen bei T1-, T2- und N0-Tumoren lediglich 52 %, 25 % und 39 %. Mit modernen, CT-gesteuerten Bestrahlungstechniken sind mit Sicherheit bessere Ergebnisse zu erwarten.

Postoperative Strahlentherapie bei pT1–2 pN0

In den frühen Stadien muss nach radikaler Operation mit adäquaten Resektionsrändern keine adjuvante Bestrahlung erfolgen [2, 3]. Die Empfehlung zur postoperativen Strahlentherapie gilt insbesondere für R1- oder nur knapp R0-resezierte Tumoren (< 8 mm freier Resektionsrand), ausgedehntere Tumoren mit tiefer Infiltration > 5 mm sowie Blut- oder Lymphgefäßinvasion [2, 3, 4]. Wurden inguinal keine metastatisch befallenen Lymphknoten gefunden (pN0), ist eine Bestrahlung der Leisten nicht erforderlich [2].

Postoperative Strahlentherapie bei cN+ und pN1

Eine postoperative Strahlentherapie der Leistenlymphknoten ist in der Regel nur dann indiziert, wenn zwei oder mehr Lymphknoten befallen waren. Aufgrund der SEER-Daten von *Parthasarathy et al.* [5], die einen Vorteil für die adjuvante Bestrahlung bei eingeschränkt radikaler Lymphonodektomie (≤ 12 entfernte Lymphknoten) bei 208 Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten zeigen

konnten (OS 76,6 % versus 55,1 %, $p = 0,035$), sollte eine Bestrahlung in dieser Situation zumindest diskutiert werden. Dies gilt vor allem dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind, wie ein höheres Lebensalter der Patientin oder ein extrakapsulärer Lymphknotenbefall [6].

Sind zwei oder mehr Lymphknoten befallen, sollte entweder eine pelvine Lymphonodektomie oder eine Strahlentherapie der pelvinen (\pm inguinalen) Lymphabflusswege durchgeführt werden. Die randomisierte GOG-Studie mit insgesamt 114 Patientinnen, die die pelvine Lymphonodektomie (55 Pat.) mit einer pelvinen Strahlentherapie (59 Pat.) verglichen, erbrachte einen signifikanten Vorteil für die adjuvante Strahlentherapie [7].

Inguinale Lymphonodektomie oder Strahlentherapie der Leisten

Zur Frage, ob eine inguinale Lymphonodektomie oder eine alleinige Strahlentherapie der Leisten erfolgen sollte, hat die Gynecologic Oncology Group (GOG) eine randomisierte Studie mit 58 Patientinnen durchgeführt [8]. Alle Patientinnen hatten klinisch nicht suspekten Lymphknoten (N0–1) und erhielten eine radikale Vulvektomie. Anschließend wurden die Patientinnen inguinal lymphonodektomiert oder es erfolgte eine Bestrahlung beider Leisten mit 50 Gy. Die Studie wurde vorzeitig geschlossen, nachdem sich in der Strahlentherapiegruppe 19 % (5/27) Rezidive in der Leiste fanden, jedoch keines bei den operierten Patientinnen. Die operierten Patientinnen hatten ein signifikant besseres rezidivfreies und Gesamtüberleben. *Van der Velden et al.* [9] folgern in einer Übersicht der Cochrane-Library, dass die primäre Radiotherapie der Leisten zwar mit einer geringeren Morbidität einhergeht, dafür die Rezidivrate im Vergleich zur inguinalen Lymphonodektomie deutlich erhöht ist (wobei die Strahltherapietechnik in den vorliegenden Untersuchungen bemängelt wird und Studien mit adäquaterer Durchführung der Strahlentherapie gefordert werden). Die Leistenbestrahlung sollte daher momentan nur in Ausnahmefällen (Patientin in schlechtem Allgemeinzustand) anstatt der Lymphonodektomie eingesetzt werden. *Leiserowitz et al.* [10] zeigten in ihrer Studie, dass eine Bestrahlung der Leistenlymphknoten im Rahmen einer Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener Vulvakarzinome ohne klinisch nachweisbare Lymphknotenmetastasen eine

Alternative zur inguinalen Lymphonodektomie darstellt. Bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 bis 98 Monaten (im Mittel 45,3 Monate) wurden keine Lymphknotenrezidive beobachtet. Lymphödeme sind nicht aufgetreten.

Stadium III und IV

Etwa ein Drittel aller Patientinnen mit Vulvakarzinom weist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschrittene Tumoren (klinisch Stadium FIGO III und IV) auf. Zunehmend wird in den letzten Jahren versucht, ausgedehnte verstümmelnde Eingriffe zu vermeiden, diese durch multimodale, organerhaltende Behandlungen zu ersetzen und damit die Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern. Die Cochrane-Library-Analyse von *Shylasree et al.* [11] ergab bei der Auswertung von drei Studien mit insgesamt 141 Frauen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom bezüglich des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen keinen signifikanten Unterschied zwischen Operation und definitiver Radiochemotherapie.

Radiochemotherapie

In Analogie zur Behandlung anderer Plattenepithelkarzinome (z. B. Kopf-Hals-Tumoren, Analkarzinome) wird beim Vulvakarzinom die kombinierte Radiochemotherapie meistens in Form einer definitiven Therapie eingesetzt. Zudem liegen auch Daten für ein neoadjuvantes Vorgehen vor [12, 13]. Die Cochrane-Library-Analyse von *van Doorn et al.* von 2009 [14] konnte bei allerdings sehr eingeschränkter Studienlage (fünf Studien) bei primär operablen Patientinnen keinen Vorteil durch ein neoadjuvantes Vorgehen nachweisen. Obwohl die Radiochemotherapie zu einer besseren Operabilität geführt hat, überwogen die Nachteile der Nebenwirkungen und schweren Komplikationen.

Als häufigste radiosensibilisierende Substanzen wurden parallel zur Strahlentherapie 5-Fluorouracil in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin C eingesetzt. Angesichts der geringen Fallzahlen (die meisten Studien hatte zwischen 10 und 30 Patientinnen, nur wenige konnten bis zu 70 Patientinnen einschließen) dieser meist retrospektiven, nicht randomisierten Studien ist jedoch die Aussagekraft der im Folgenden zitierten Publikationen sehr eingeschränkt.

Die kombinierte Radiochemotherapie zeigt bei Anwendung von 5-Fluorouracil und Cisplatin Ansprechraten von 45–80 % (Komplettremissionen). *Cunningham et al.* [15] haben in ihrem Kollektiv mit lediglich 14 Vulvakarzinom-Patientinnen im Stadium III oder IV bei klinisch kompletter Remission (64 %) auf die Exzision verzichtet und in diesen Fällen nur ein einziges Lokalrezidiv beobachtet (Nachbeobachtungszeit 7–81 Monate, im Mittel 36,5 Monate).

In einer prospektiven multizentrischen Studie der GOG untersuchten *Moore et al.* [16] ein Kollektiv von 73 Patientinnen (Tumoren mit Beteiligung der Vagina, des Anus, der Urethra, des Rektums, der Blase oder des Knochens), die durch eine primäre radikale Vulvektomie nicht resektabel erschienen. Sie zeigten, dass eine präoperative Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in 46,5 % zu einer klinischen Komplettremission führte, in 53,5 % zu einer partiellen Remission und der Tumor nur bei 2,8 % weiterhin inoperabel blieb. Bei akzeptabler Toxizität (v. a. akute Hautreaktionen und Wundheilungsstörungen) konnte so in der Mehrzahl der Fälle eine Operabilität erreicht und bei manchen Patientinnen sogar nur eine weite Exzision vorgenommen werden. *Tans et al.* [17] haben bei der kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C und einer „split-course“-Strahlentherapie bei 28 Patientinnen Komplettremissionen in 72 % und partielle Remissionen in 14 % erreicht und sehen bei einem progressionsfreien Überleben von 71 % nach vier Jahren die kombinierte Radiochemotherapie als gute Alternative zur radikalen Operation. *Han et al.* [18] haben in einer retrospektiven Auswertung von 54 Patientinnen festgestellt, dass im Rahmen der Primär- oder Rezidivbehandlung des fortgeschrittenen Vulvakarzinoms die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C oder Cisplatin signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensraten zeigte als die alleinige Radiotherapie. Dagegen führte bei der adjuvanten Radiotherapie nach erfolgter Operation (radikale Vulvektomie mit inguinärer Lymphonodektomie bei 24 Patientinnen, weite lokale Exzision bei vier Patientinnen) der zusätzliche simultane Einsatz einer Chemotherapie zu keinem weiteren Benefit.

Praktische Durchführung der Radio(chemo)therapie

Nahezu alle klinischen Daten zur Radiotherapie des Vulvakarzinoms stammen aus der Ära vor der intensitätsmodulierten Strahlentherapie-Technik (IMRT) oder Tomotherapie. Es soll daher zunächst auf die konventionelle konformale 3-D-Technik eingegangen werden.

Im Allgemeinen erfolgt die moderne Strahlentherapie in Mehrfeldertechnik nach computertomografiegestützter Planung mittels Photonen in konventioneller Fraktionierung (1,8–2,0 Gy/Tag, 5 x/Woche). Die 3-D-Planung ist insbesondere für die sorgfältige Erfassung der Leisten- und Beckenlymphknoten von erheblicher Relevanz.

In Anlehnung an *Abeloff et al.* [19] ergeben sich folgende Therapieempfehlungen:

Ein neoadjuvantes Vorgehen erfordert eine gute und enge Zusammenarbeit zwischen Strahlentherapie und Gynäkologie. Wegen des seltenen Auftretens der Vulvakarzinome empfiehlt sich diese multimodale Therapie an einem entsprechenden Zentrum. Aufgrund der potenziell erhöhten Akuttoxizität und Wundheilungsproblematik empfehlen sich kumulative Gesamtdosen von lediglich 45–50,4 Gy, die in jedem Fall eine anschließende Sanierung der Restmanifestation(en) in einem entsprechenden Zeitfenster erfordern.

In der adjuvanten Situation ohne Resttumor sind 45–50,4 Gy kumulativ ausreichend. Bei mikroskopischen Tumorresten nach Operation oder makroskopischem Resttumor sollte die Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) 3-D-geplant durchgeführt werden, diese kann aber auch über direkte Elektronenstehfelder oder interstitielle Brachytherapie erfolgen. Die Boost-Dosis beträgt in Abhängigkeit von der Normalgewebstoleranz in der Regel 10–14 Gy (bei konventionell fraktionierter perkutaner Applikation).

Bei der definitiven, alleinigen Strahlentherapie (ohne zusätzliche Chemotherapie) sollte eine Gesamtdosis von mindestens 64,0 Gy (max. 70,0 Gy in Abhängigkeit von der individuellen Risikokonstellation) in der Tumorregion angestrebt werden, der elektive Lymphabfluss (cN0) erhält eine kumulative Gesamtdosis von 45–50,4 Gy.

Erfolgt eine definitive Radiochemotherapie, erscheinen je nach Tumolvolumen und angrenzenden Risikoorganen Gesamtdosen von 60–64 Gy im Tumor sinnvoll. Für die nicht befallene Becken- und Leistenregion sind auch hier Dosen von 45–50,4 Gy ausreichend.

In Ausnahmefällen kann an ausgewiesenen Zentren bei Zustand nach definitiver Radio(chemo)therapie mit verbliebenem kleinem Resttumor eine Salvage-Operation erwogen werden.

Besteht in der Leistenregion makroskopischer Tumor, welcher nicht operabel ist, sollten die befallenen Lymphknoten ebenfalls mit weiteren 10–14 Gy (konventionell fraktioniert) aufgesättigt werden. Es empfiehlt sich auch hier eine computergestützte 3-D-Planung.

Ein randomisierter Vergleich klinischer Ergebnisse dieser 3-D-konformalen Technik versus IMRT existiert (bislang) nicht. Eine Gegenüberstellung von alternativen Bestrahlungsplänen mit konformaler 3-D-Technik, IMRT über fünf Einstrahlwinkel und Tomotherapie zeigt die deutlichen Vorteile dieser moderneren Techniken vor allem bezüglich Entlastung der angrenzenden Risikoorgane sowie einer homogeneren Dosisverteilung in komplexen Planungszielvolumina [20, 21].

Da in früheren Studien relativ hohe lokoregionäre Rezidivraten trotz Radiotherapie beschrieben wurden, kann die Hoffnung ausgesprochen werden, dass mit einer Optimierung der Dosisverteilung durch moderne Bestrahlungstechniken die Rezidivraten vermindert werden können.

Wie bereits oben erwähnt, wird die Strahlentherapie am häufigsten mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder 5-Fluorouracil und Mitomycin C kombiniert. Welche Dosen und Applikationsformen und welche Kombinationen die besten Ergebnisse erzielen, ist derzeit nicht bekannt. Neuere Schemata verwenden z. B. 5-Fluorouracil als kontinuierliche Infusion über den gesamten Strahlentherapiezeitraum in Kombination mit Cisplatin. Ob dies im Vergleich zur Applikation von 5-Fluorouracil und Mitomycin C in der ersten und fünften Bestrahlungswoche vorteilhaft ist, ist nicht belegt [22].

Immerhin konnten in der Cochrane-Analyse von *van Doorn* et al. die Daten aus 82 Studien unterschiedlichster Qualität evaluiert werden [14]. Als Therapie der Wahl ergab sich für ein definitives Behandlungs-

konzept die Empfehlung einer 5-Fluorouracil-basierten Radiochemotherapie in Kombination mit Cisplatin oder Mitomycin C.

Zusammenfassung

Die Therapie der Wahl beim resektablen Vulvakarzinom stellt weiterhin die Operation dar. Je nach individueller Risikokonstellation ist zusätzlich eine adjuvante Bestrahlung indiziert.

Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom der Vulva kann durch eine simultane Radiochemotherapie in den meisten Fällen sowohl eine Tumorreduktion (zum Beispiel im neoadjuvanten Ansatz) als auch eine komplette Remission (definitives Konzept) erreicht werden. Somit stellt eine definitive Radiochemotherapie, insbesondere bei ungünstig lokalisierten Tumoren (z. B. bei Befall der proximalen Urethra, des Anus oder des Rektums), eine Alternative zum radikal operativen Vorgehen (Exenteration) dar.

Strahlentherapie des Rezidivs

Siehe Kapitel „Rezidiv/Metastasen“ im Teil „Malignome der Vulva“.

Literatur

- 1 Busch M, Wagener B, Dühmke E (1999) Long-term results of radiotherapy alone for carcinoma of the vulva. *Adv Ther* 16: 89–100
- 2 Dimpopoulos J, Pötter R (2009) Postoperative adjuvante Strahlentherapie der Vulva und Vagina. *Onkologie* 15: 69–75
- 3 Busch M, Wagener B, Schaffer M et al (2000) Long-term impact of postoperative radio-therapy in carcinoma of the vulva FIGO I/II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 213–218
- 4 Perez CA, Grigsby PW, Chao C et al (1998) Irradiation in carcinoma of the vulva: factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 335–344
- 5 Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K et al (2006) The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 103(3): 1095–9
- 6 Raspagliesi F, Hanzot F, Ditto A et al (2006) Clinical and pathological factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 102(2): 333–7
- 7 Kunos C, Simpkins F, Gibbons H et al (2009) Radiation therapy compared with pelvic node resection for

- node positive vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 114: 537–546
- 8 Stehman FB, Bundy BN, Thomas G et al (1992) Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 389–396
 - 9 Van der Velden J, Fons G, Lawrie TA (2011) Primary groin irradiation vs. primary groin surgery for early vulvar cancer (Review). In: *The Cochrane Library* 2011, Issue 5
 - 10 Leiserowitz GS, Russel AH, Kinney WK et al (1997) Prophylactic chemoradiation of inguinofemoral lymph nodes in patients with locally extensive vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 66: 509–514
 - 11 Shylasree TS, Bryant A, Howells RE (2011) Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Review* Apr 13;4: CD003752
 - 12 Montana GS, Thomas GM, Moore DH et al (2000) Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1007–1013
 - 13 Beriwal S, Coon D, Heron D et al (2008) Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 109(2): 291–5
 - 14 Van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M et al (2006) Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Review* Jul 19;3: CD003752
 - 15 Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK et al (1997) Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 66: 258–261
 - 16 Moore DH, Thomas GM, Montana GS et al (1998) Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 79–85
 - 17 Tans L, Ansink AC, van Rooij PH et al (2011) The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 34(1):22–6
 - 18 Han SC, Kim DH, Higgins SA et al (2000) Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1235–1244
 - 19 Abeloff MD, Armitage JO et al (2004) *Clinical Oncology*: 2242–2255
 - 20 Hernandez O, Butler EB, Grant WH et al (2008) Conformal (3D), fixed field (FF) and helical tomotherapy (HT) IMRT for vulvar carcinoma: A comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72 (1, Suppl): 372
 - 21 Beriwal S, Heron DE, Kim H et al (2006) Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: A comparative dosimetric study with early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1395–1400
 - 22 Mak RH, Halasz LM, Tanaka CK et al (2011) Outcome after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every 3–4 week 5-Fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 120(1):101–7

Rezidiv/Metastasen

P. Hantschmann, P. Schaffer, H. Sommer, H. Lindner, A. Wuttge-Hannig

Nach Primärtherapie des Vulvakarzinoms entwickeln im weiteren Verlauf über 30 % der Frauen ein Rezidiv [1–7]. Dabei ist das vulvoperineale Lokalrezidiv die häufigste Lokalisation (53,4 % der Patientinnen), gefolgt von inguinofemorale (18,7 %) und pelvinen (5,7 %) Lymphknotenrezidiven [4]. Bei 7,9 % der Patientinnen kommt es zu einer Fernmetastasierung, während 14,2 % multiple Rezidivlokalisationen aufweisen. Wichtigste Risikofaktoren für Vulvakarzinomrezidive sind das FIGO-Stadium (RR 7,39), eine Resektion non in sano (RR 4,88), Multifokalität (RR 4,1), eine assoziierte VIN2/3 (nach neuer ISSVD-Klassifikation VIN) (RR 3,06) sowie eine Lymphangiostase (RR 2,96) [5, 8]. Darüber hinaus hat das rezidivfreie Intervall eine wesentliche prognostische Bedeutung. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Rezidiventwicklung in den ersten 20 Monaten beträgt 28 % gegenüber 68 % bei einer längeren krankheitsfreien Zeit [2]. Aus prognostischen und therapeutischen Erwägungen ist eine getrennte Betrachtung der verschiedenen Rezidivlokalisationen sinnvoll. Einschränkung ist allerdings hervorzuheben, dass zur Therapie des Vulvakarzinomrezidivs keine vergleichenden Studien vorliegen.

Vulvoperineales Rezidiv

Die Prognose von Lokalrezidiven im Vulvoperinealbereich ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % relativ gut [4]. Bedeutsamster Risikofaktor ist die Resektion mit nicht ausreichendem gesundem Randsaum. In einer retrospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei einem histopathologisch gemessenen tumorfreien Randsaum von weniger als 8 mm die Rezidivhäufigkeit 50 % betrug [9]. Insbesondere ältere Frauen entwickeln häufig meh-

rere Lokalrezidive ohne Fernmetastasen aufzuweisen [2, 7, 10]. Therapie der Wahl ist die Operation. Dabei kann in Abhängigkeit von der Primärtherapie eine lokale Resektion in sano wie auch eine partielle oder komplette Vulvektomie durchgeführt werden. Nach lokaler radikaler Exzision in sano blieben 70 % der Patientinnen rezidivfrei [7, 10–12]. Bei größeren Rezidiven können zur spannungsfreien Defektdeckung lokale und myokutane Lappenplastiken erforderlich sein. Als Therapiealternative bei isolierten Lokalrezidiven nach operativer Primärtherapie kommt in Sonderfällen auch eine Brachytherapie infrage. Zur Effektivität fehlen allerdings vergleichende Studien.

Bei Tumorbefall von Nachbarorganen wurde durch Exenterationen teilweise eine langfristige Tumorkontrolle mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38 % berichtet [14]. Allerdings steht mit der Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie ein Alternativverfahren mit geringeren therapieassoziierten Nebenwirkungen zur Verfügung. Bei fehlenden Kontraindikationen sollte der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie der Vorzug gegeben werden. In einer Studie konnte durch diese Kombination eine komplette Remission in 53 % erreicht werden [19], andere Untersuchungen bestätigten Remissionsraten von 30–70 % [16–20]. Nachdem diese Empfehlungen wesentlich auf einem Analogieschluss zur Primärtherapie begründet sind, ist nach der vorliegenden Datenlage die Verwendung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin zu präferieren.

Lymphogenes Rezidiv

Die Prognose von Patientinnen mit Lymphknotenrezidiven inguinal und pelvin ist mit einer 5-Jahres-Über-

lebensrate von 27 % schlecht. Während Patientinnen mit einem Lokalrezidiv eine mediane Überlebenszeit von 52,4 Monaten aufweisen, beträgt diese beim inguinalen Rezidiv nur 9,4 Monate. Lymphknotenrezidive treten dabei früher auf als vulvoperineale Lokalrezidive (medianes krankheitsfreies Intervall 7 Monate versus 3 Jahre) [7]. Vor Festlegung des therapeutischen Konzepts ist eine weiterführende bildgebende Diagnostik indiziert. Ziel der Diagnostik ist die Beurteilung des lokoregionären Befundes und der Abschluss oder Nachweis von Fernmetastasen.

Für die Behandlung des inguinalen Rezidivs stehen die Operation meist in Kombination mit einer Radiotherapie, die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie zur Verfügung. Die Therapieentscheidung sollte interdisziplinär in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und der individuellen Situation der Patientin getroffen werden. Dabei sollte die Lebensqualität in die Therapieplanung einbezogen werden, da die Prognose der Patientin eher schlecht ist.

Die entsprechenden Erwägungen gelten auch für das pelvine Rezidiv. Auch hier werden bevorzugt multimodale Konzepte eingesetzt.

Fernmetastasen

Bei Nachweis einer Fernmetastasierung ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 15 % schlecht [4]. Nachdem – bei allerdings sehr eingeschränkter Datenlage – die Ansprechraten auf Chemotherapeutika bei etwa 30 % liegt und die Remissionsdauer nur wenige Monate beträgt, sollte die Indikation für eine Chemotherapie streng gestellt werden. Zum Einsatz kommen Cisplatin, Taxane u. a. [21].

Literatur

- 1 Tilmans AS, Sutton GP, Steman FB et al (1992) Recurrent squamous carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 167(5): 1383–1389
- 2 Schmidt W, Villena H, Schmid H et al (1992) Recurrence of vulvar cancer: treatment, experiences and results. *Geburtsh Frauenheilk* 52: 462–466
- 3 Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF (1982) Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 143(3): 340–351
- 4 Maggino T, Landoni F, Sartori E et al (2000) Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 89: 116–122
- 5 Preti M, Ronco G, Ghiringhello B et al (2000) Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer* 88(8): 1869–1876
- 6 Iversen T, Tretli S (1998) Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 91(6): 969–972
- 7 Stehman FB, Bundy BN, Ball H et al (1996) Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1128–1132; discussion 1132–1133
- 8 Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF et al (2007) Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes; nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 17: 154–158
- 9 Heaps JM, Fu YS, Montz FJ et al (1990) Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 38: 309–314
- 10 Piura B, Masotina A, Murdoch J et al (1993) Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 48: 189–195
- 11 Chakalova G, Karagiozov A (1993) The surgical management of recurrent carcinoma of the vulva. *Eur J Gynaecol Oncol* 14: 318–322
- 12 Hallak S, Ladi L, Sorbe B (2007) Prophylactic inguinal-femoral irradiation as an alternative to primary lymphadenectomy in treatment of vulvar carcinoma. *Int J Oncol* 31: 1077–1085
- 13 Witteveen PJ, van der Velden PJ, Vergote I et al (2009) Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 20: 1511–1516
- 14 Miller B, Morris M, Levenback C et al (1995) Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 58: 202–205
- 15 Thomas G, Dembo A, DePetrillo A et al (1989) Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 34: 263–267
- 16 Russell AH, Mesic JB, Scudder SA et al (1992) Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 47(1): 14–20
- 17 Koh WJ, Wallace HJ 3rd, Greer BE et al (1993) Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(5): 809–816
- 18 Landoni F, Manco A, Zanetta G et al (1996) Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 61(3): 321–327

- 19 Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R et al. (1996) Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. *Cancer* 77(8): 1472–1478
- 20 Han SC, Kim DH, Higgins SA et al (2000) Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47(5): 1235–1244
- 21 Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I et al (2001) Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynecol Oncol* 81: 348–354

Malignes Melanom der Vulva

R. Kürzl, B. Schmalfeldt

Epidemiologie

Zur Inzidenz für das maligne Melanom der Vulva gibt es altersstandardisierte Angaben aus den USA und aus Schweden: 0,10 pro 100 000 Frauen pro Jahr nach den amerikanischen SEER-Daten [1] und zwischen 0,27 und 0,14 pro 100 000 Frauen pro Jahr nach den Daten des schwedischen Krebsregisters [2]. Dem Rückgang in der Inzidenz des malignen Melanoms der Vulva um 3,2 % jährlich in Schweden steht aber ein Anstieg der kutanen Melanome um fast 6 % pro Jahr gegenüber. Das mittlere Erkrankungsalter liegt meist über 60 Jahre, wobei in der Literatur die Angaben zum mittleren Erkrankungsalter zwischen 54 und 68 Jahren schwanken.

In einer Übersichtsarbeit von 2004 [3] konnten für einen Zeitraum von 32 Jahren (1970 bis 2002) 1442 Fälle von malignen Melanomen der Vulva zusammengestellt werden. Dabei blieben kasuistische Mitteilungen oder Publikationen von weniger als zehn Fällen unberücksichtigt.

Symptome und klinisches Bild

Wenngleich das Melanom klinisch zumeist als pigmentierte oder hyperpigmentierte Läsion auftritt, finden sich an der Vulva doch auch relativ häufig amelanotische Läsionen. Die klinischen Symptome sind unspezifisch (Tabelle 1).

Tumorklassifikation

Seit 2010 gibt es eine neue TNM-Klassifikation [4], die unter anderem folgende Unterschiede zur vorhergehenden Version von 2002 aufweist: Der Invasionslevel nach *Clark* entfällt, eine Bestimmung, die

Tabelle 1. Die häufigsten Symptome von malignen Melanomen der Vulva.

Symptom	%
Knoten, Polyp und/oder Pigmentfleck	44
Blutung	31
Pruritus	18
Nässen, Reizung	16

bei malignen Melanomen der Vulva ohnehin problematisch bis unmöglich war. Dagegen wurde jetzt die Mitoserate, definiert als Mitosen/mm², als primärer prognostischer Faktor in die Definition des T-Stadiums aufgenommen. Der immunhistochemische Nachweis von Zellen eines malignen Melanoms in regionalen Lymphknoten genügt, um von metastatisch befallenen Lymphknoten zu sprechen. Die ausführlichen Gründe für die Revision wurden Ende 2009 publiziert [5]. Die deutsche Übersetzung dieser aktuellen TNM-Klassifikation definiert weiter mit Clark-Level anstelle der Mitoserate [6], ohne diese Abweichung zu kommentieren.

Lokalisation der malignen Melanome an der Vulva

In Tabelle 2 werden die verschiedenen Lokalisationen der Melanome referiert, wie sie in einer Übersichtsarbeit von 2004 [3] aus 13 Arbeiten mit insgesamt 644 Patientinnen erhoben wurden. Am häufigsten sind danach die Labia majora betroffen, gefolgt von den Labia minora und der Klitoris. In den unbehaarten Arealen der Vulva treten die Melanome wesentlich häufiger auf als in den behaarten (Tabelle 3).

Tabelle 2. Prozentuale Verteilung der malignen Melanome in Abhängigkeit von den anatomischen Strukturen der Vulva (nach Angaben in [3]).

Lokalisation	%
Labium majus	34
Labium minus	29
Klitoris	24
Periurethral, introitus vaginae, hintere Kommissur	13
Summe	100

Tabelle 3. Prozentuale Verteilung der malignen Melanome in Abhängigkeit von der Art der Vulvahaut (nach Angaben in [3]).

Art der Vulvahaut	%
Unbehaart	49
Grenze behaart/unbehaart	38
Behaart	13
Summe	100

Melanome in behaarter und in unbehaarter Haut unterscheiden sich, wobei die Gründe dafür unklar sind. Es finden sich allerdings bei den Melanomen, die in unbehaarter Haut auftreten, wesentlich häufiger Merkmale, die mit einer schlechten Prognose einhergehen, wie makro- und mikroskopische Amelanosis, hohe mitotische Aktivität, Ulzeration und noduläre Form [7]. Es bleibt jedoch die Frage: Warum unterscheiden sich überhaupt Melanome, die auf so kleinem Raum in verschiedenen Kompartimenten auftreten, noch dazu in einem Hautareal, das vor Sonneneinwirkung geschützt ist? Molekulargenetische Befunde könnten hier u. U. weiterhelfen, die in einer Arbeit folgende Abhängigkeit erschließen lassen: Die chromosomalen Veränderungen in Melanomen scheinen mehr von der anatomischen Lokalisation und dem Muster der Sonnenexposition abzuhängen als vom histogenetischen Typ [8].

Behandlung

Die chirurgische Entfernung war und ist die Behandlung der Wahl bei malignen Melanomen der Vulva. In der Literatur findet sich allerdings hinsichtlich der

Radikalität der chirurgischen Intervention ein breites Spektrum. Es reicht von lokaler Exzision über Hemivulvektomie bis zur Vulvektomie, jeweils mit oder ohne inguinale Lymphonodektomie. Die Interpretation der Ergebnisse ist wegen der Heterogenität äußerst erschwert, da z. B. keine zuverlässigen Daten zur Breite des gesunden Resektionsrandes vorliegen, sodass ein Vergleich der verschiedenen Methoden nicht zuverlässig möglich ist. Insbesondere gibt es keine Untersuchungen beim malignen Melanom der Vulva über den Zusammenhang zwischen Tumordicke und Breite der Resektionsränder. Es wird deshalb in Analogie zum kutanen malignen Melanom folgendes Vorgehen empfohlen:

Bei einer Tumordicke bis 1 mm reicht ein Resektionsrand von 1 cm. Für Resektionsränder > 1 cm fehlt der Nachweis eines Vorteils hinsichtlich des Überlebens oder der Rate an Lokalrezidiven und für Resektionsränder < 1 cm gibt es keine entsprechenden Daten.

Bei einer Tumordicke von 1 bis 4 mm oder von > 4 mm sollte der Resektionsrand 2 cm betragen. Für Resektionsränder > 2 cm fehlt auch hier der Nachweis eines Vorteils hinsichtlich des Überlebens oder der Rate an Lokalrezidiven, bei Resektionsrändern < 2 cm ist die Rate lokaler Rezidive erhöht.

Die Umsetzung dieser Empfehlung an der Vulva kann je nach Lokalisation des malignen Melanoms allerdings zu Resektionen erheblichen Ausmaßes führen, denn schon ein Melanom von 1 cm Durchmesser und 1 mm Tumordicke würde z. B. einen Defekt von 5 cm Durchmesser bedeuten.

Die Entfernung von klinisch unauffälligen regionalen Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstbehandlung scheint zumindest bei den kutanen Melanomen keinen Vorteil gegenüber der nachgestellten Lymphonodektomie beim Auftreten von Metastasen zu haben. Der grundsätzliche Verzicht auf eine regionale Lymphonodektomie bedeutet allerdings, dass eine okkulte Metastasierung nicht aufgedeckt werden kann. Da diese aber von prognostischer Bedeutung ist, hat sich inzwischen die sog. Wächter(Sentinel)-Lymphknotenmethode etabliert. Diese Methode gilt inzwischen auch beim Plattenepithelkarzinom der Vulva unter bestimmten Bedingungen (unifokaler Tumor, Durchmesser bis 4 cm) als Standard [9]. Ist der Wächterlymphknoten befallen, so muss die vollständige inguinale Lymphonodektomie erfolgen. Ist

der Wächterlymphknoten frei von Tumor, so kann auf die komplette Lymphonodektomie verzichtet werden.

Postoperative Diagnostik

Überträgt man die Ergebnisse zur postoperativen Diagnostik bei kutanen malignen Melanomen auf die der Vulva, so kommt man zu folgenden Empfehlungen:

Bei asymptomatischen Patientinnen mit malignem Melanom ohne Metastasierung kann auf eine Röntgenuntersuchung des Thorax verzichtet werden. In einer Studie mit über 876 Patientinnen konnte lediglich eine Lungenmetastase (0,1 %) nachgewiesen werden. Gleichzeitig wurden allerdings 15 % falsch positive Befunde erhoben [10].

Ähnlich gering ist der Nachweis von okkulten Metastasen in dieser Patientengruppe bei der Anwendung von CT und PET/CT.

Dagegen haben Patientinnen mit einem Melanom im Stadium 3 (massiv befallener SLN, ulzerierter Primärtumor) ein höheres Risiko für Fernmetastasen und so wird für diese Gruppe empfohlen, vor der kompletten Lymphonodektomie mittels PET/CT und Kernspintomografie des Schädels nach solchen Metastasen zu suchen.

Zu Indikation und Art einer adjuvanten Therapie sei auf das entsprechende Kapitel bei den kutanen Melanomen im Manual „Maligne Melanome“ verwiesen. Das Gleiche gilt für die Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Melanom der Vulva. In solchen Fällen wird dringend die Zusammenarbeit mit den Dermatologen empfohlen. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Lokalisation von Rezidiven bei Patientinnen mit malignen Melanomen der Vulva. Danach treten Fernmetastasen in über 50 % der Fälle auf, zur Hälfte gleichzeitig mit einem Lokalrezidiv [11, 12].

Prognose

Die Prognose von Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva wird in der Literatur mit verschiedenen Zielkriterien untersucht: rezidivfreie Zeit, Auftreten von Lymphknotenmetastasen oder tumorspezifisches Überleben. Ulzeration, Tumordicke und makroskopische Amelanosis scheinen wesentliche prognostische Faktoren beim malignen

Tabelle 4. Verteilung der Rezidivlokalisationen bei malignen Melanomen der Vulva (zusammengefasste Daten aus [11 und 12]).

Rezidivlokalisation	n	%
Nur fern	16	26
Lokal + fern	16	26
Nur lokal	14	23
Nur regional	11	18
Lokal + regional	4	7
Summe	61	100

Melanom der Vulva zu sein, wenngleich diese Faktoren bisher zumeist nur in univariater Analyse nachweisbar waren. Insgesamt bleibt aber unklar, ob die schlechte Prognose der vulvären Melanome auf der späten Diagnose beruht oder durch eine genuine Aggressivität dieser Tumoren bedingt wird. Für Letzteres sprechen allerdings die häufig nachweisbaren ungünstigen Prognosefaktoren wie Ulzeration, Amelanosis und sehr dicke Tumoren.

Das 5-Jahres-Überleben wird in der Literatur mit Werten zwischen 20 und 67 % angegeben, wobei diese Angaben nicht weiter nach Stadien aufgeschlüsselt sind. Von 1960 bis 1994 verbesserte sich in Schweden bei den lokalisierten kutanen Melanomen die 5-Jahres-Überlebensrate von 50 auf 92 % [3]. Für das Melanom der Vulva fehlen derartige Untersuchungen.

Literatur

- 1 Weinstock MA (1994) Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *Am J Obstet Gynecol* 171: 1225–1230
- 2 Ragnarsson-Olding B, Johansson H, Rutqvist LE et al (1993) Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960–1984. *Cancer* 71: 1893–1897
- 3 Ragnarsson-Olding BK (2004) Primary malignant melanoma of the vulva – an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas. *Acta Oncol* 43: 421–435
- 4 AJCC (2010) AJCC Cancer Staging Manual. Springer, New York
- 5 Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27: 6199–6206

- 6 UICC (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH Verlag, Weinheim
- 7 Ragnarsson-Olding, B (1999) Malignant melanoma of the vulva. Karolinska Institute, Stockholm, (Dissertation)
- 8 Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE et al (2003) Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 163: 1765–1770
- 9 Zee van der AG, Oonk MH, de Hullu JA et al (2008) Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26: 884–889
- 10 Terhune MH, Swanson N, Johnson TM (1998) Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 134: 569–572
- 11 DeMatos P, Tyler D, Seigler HF (1998) Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery* 124: 38–48
- 12 Scheistroen M, Trope C, Kaern J et al (1996) Malignant melanoma of the vulva FIGO stage I: Evaluation of prognostic factors in 43 patients with emphasis on DNA ploidy and surgical treatment. *Gynecol Oncol* 61: 253–258

Epidemiologie

G. Schubert-Fritschle, A. Schlesinger-Raab, J. Engel

Epidemiologische Kenngrößen

Das Vaginalkarzinom ist mit einer geschätzten Inzidenz von weniger als einem Fall/100 000 Frauen eine seltene Tumorerkrankung der Frau, die in den nationalen und internationalen Statistiken in der Regel nicht gesondert aufgeführt ist. Einige wichtige epidemiologische Parameter für das Vaginalkarzinom sind den Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) [1] und den Angaben des statistischen Bundesamtes [2] entnommen und in Tabelle 1 zusammengestellt. Für die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen existieren für Deutschland keine Schätzungen, die in Tabelle 1 angegebene Inzidenz basiert auf den Daten des TRM. Zur Mortalität weist das statistische Bundesamt für Deutschland für das Vaginalkarzinom 175 verstorbene Frauen für 1998 bzw. 169 für 2009 aus [2]. Inzidenz und Mortalität sind über die Jahre relativ konstant, die rohe Inzidenz liegt bei ca. 1,2/100 000 Frauen. Pro Jahr versterben am Vaginalkarzinom 0,4/100 000 Frauen.

Das mittlere Erkrankungsalter der Patientinnen aus dem epidemiologischen Einzugsgebiet des Tumorregisters München mit einem Vaginalkarzinom beträgt 70,1 Jahre. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung, wie sie sich in der klinischen Praxis präsentiert und als Linie die altersspezifische Inzidenz als Maß für das altersabhängige Risiko, am Vaginalkarzinom zu erkranken.

Klinische Daten

Die folgenden Ergebnisse fußen auf den Daten des Tumorregisters München (TRM) aus den Jahren 1998 bis 2009 (für historische Vergleiche sowie für

Analysen zum Lokalrezidiv und zum Überleben 1978–2007). Registriert wurden im Zeitraum von 12 Jahren 229 Patientinnen mit einem Vaginalmalignom, davon 26 % VAIN, 1 % Melanome und jeweils 2 % Sarkome und Lymphome, die im Weiteren nicht berücksichtigt werden. So verbleiben für die Auswertung 157 Karzinompatientinnen. Das invasive Vaginalkarzinom ist damit ein äußerst seltener maligner Tumor der Frau. Selbst in einem Einzugsgebiet mit 4,5 Mio. Einwohnern (davon 2,3 Mio. Frauen), wie im TRM gegeben, werden pro Jahr nur ca. 18 Neuerkrankungen beobachtet. Dies schränkt die Auswertbarkeit dieser Tumorentität z. B. in Abhängigkeit vom Stadium massiv ein.

Invasive Vaginalkarzinome sind mehrheitlich Plattenepithelkarzinome (84,6 %), außerdem wurden 12,1 % Adenokarzinome diagnostiziert.

Einige klinische Aspekte sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Aufgrund fehlender Angaben zum Stadium konnten in diese Tabelle und in alle stadienspezifischen Analysen nur 67 % der Patientinnen eingehen. Die Daten geben einen Überblick über die klinischen Charakteristika für das Vaginalkarzinom. Nur sechs Patientinnen im Stadium IV hatten bereits Fernmetastasen.

Wie Tabelle 3 zum therapeutischen Vorgehen beim Vaginalkarzinom zeigt, wird dieses vorrangig operativ (ggf. in Kombination mit einer Bestrahlung) versorgt. Ein enger Bezug zwischen therapeutischem Vorgehen und FIGO-Stadium lässt sich wegen der kleinen Fallzahlen nicht herstellen, lediglich die alleinige OP wird im Stadium I mit fast 60 % häufiger durchgeführt als in den höheren Stadien (Cave: Stadium III mit ebenfalls fast 60 % Operationen enthält lediglich 7 Patientinnen).

Tabelle 1. Epidemiologische Basiszahlen für das Vaginalkarzinom.

Kenngroße	Vaginalkarzinom (C52)	
Geschätzte Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr ¹	2007	503 Frauen
Rohe Inzidenz ¹	2007	1,2 je 100 000 Frauen
Inzidenz (Weltstandard) ¹	2007	0,5 je 100 000 Frauen
Inzidenz (Europastandard) ¹	2007	0,7 je 100 000 Frauen
Erkrankungsalter (Mittelwert/Median) ¹	1998-2009	70,1/72,7 Jahre
Anteil jünger als 60 Jahre bzw. ab 80 Jahre alt ¹	1998-2009	25,2 % bzw. 33,8 %
Kohorte Erstdiagnose	1998-2007 ²	
Mittleres Erkrankungsalter für Verstorbene		
bei tumorabhängigem Tod		72,2 Jahre
bei nicht tumorabhängigem Tod		77,0 Jahre
Mittleres Sterbealter		
bei tumorabhängigem Tod		73,9 Jahre
bei nicht tumorabhängigem Tod		79,6 Jahre
Mittleres Erkrankungsalter der Lebenden		
derzeit unter Beobachtung		64,5 Jahre
lost to follow up		65,8 Jahre
5-Jahres-Überlebensrate (gesamt/relativ) ¹	1978-2007	42,3 %/48,7 %
10-Jahres-Überlebensrate (gesamt/relativ) ¹	1978-2007	30,7 %/39,4 %
Mittlere Überlebenszeit für Verstorbene ²		
bei tumorabhängigem Tod		1,7 Jahre
bei nicht tumorabhängigem Tod		2,5 Jahre
Mittlere Beobachtungszeit der Lebenden ²		
derzeit unter Beobachtung		4,7 Jahre
lost to follow up		2,3 Jahre
Sterbefälle in Deutschland ³	1998	175 Frauen
	2009	169 Frauen
Rohe Mortalitätsrate in Deutschland ³	1998	0,4 je 100 000 Frauen
	2009	0,4 je 100 000 Frauen
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland ³	1998	0,17 %
	2009	0,17 %
Rohe Mortalität TRM ¹	2007	0,6 je 100 000 Frauen
Mortalität TRM (Weltstandard) ¹	2007	0,2 je 100 000 Frauen
Mortalität TRM (Europastandard) ¹	2007	0,3 je 100 000 Frauen

¹ Schätzung nach Daten des Tumorregisters München inkl. DCO-Fälle (DCO = death certificate only) [1]. Angaben zur Überlebenszeit beziehen sich auf das Kollektiv mit Neuerkrankung im Zeitraum von 1998–2007. Die Berechnung der Überlebensraten wurde wegen der geringen Fallzahlen am Kollektiv von 1978–2007 durchgeführt. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

² Tumorregister München: Kohorte aller von 1998 bis 2007 diagnostizierten Vaginalkarzinome (n = 187), davon 37 % tumorbedingt und 12 % nicht tumorbedingt verstorben.

³ Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung, www.gbe-bund.de [2]

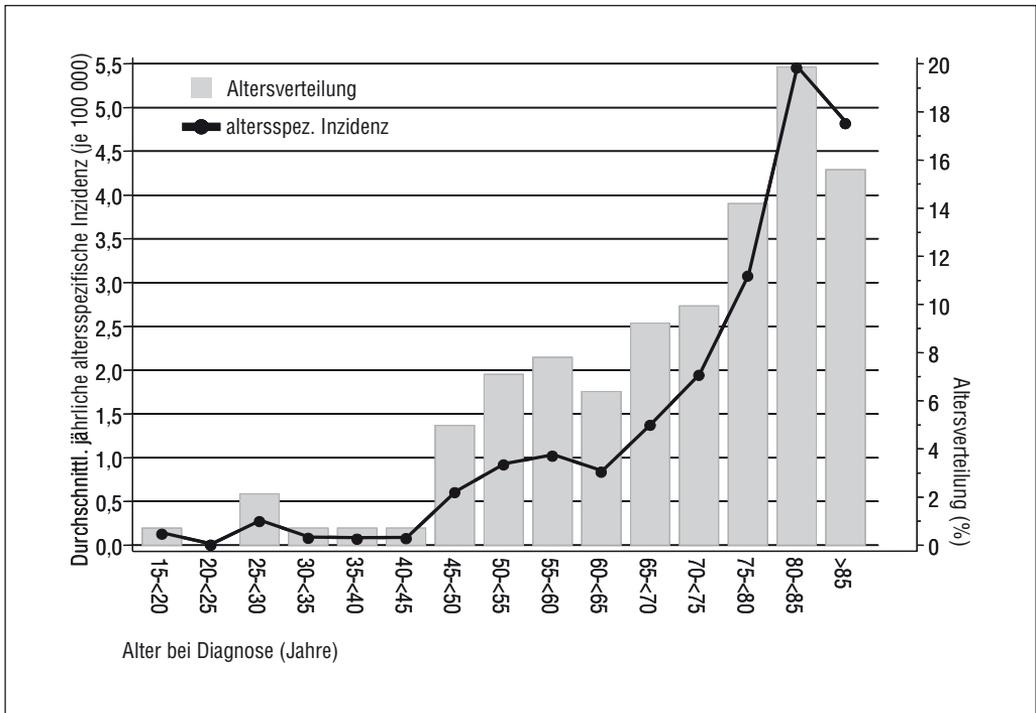


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz der Patientinnen mit Vaginalkarzinom; n = 141, 1998–2007 (mit DCO) [1].

Im Vergleich zum historischen Kollektiv 1978–1997 zeigt sich allerdings ein deutlicher Wandel in den Behandlungsmodalitäten. Die alleinige Radiotherapie wurde 1978–1997 in allen Stadien bevorzugt durchgeführt: im Stadium I bei fast 60 %, im Stadium III bei fast 90 % der Patientinnen. Seit 1998 ist ihr Stellenwert über alle Stadien geschwunden, we-

niger als 20 % aller Patientinnen werden durch alleinige Strahlentherapie behandelt. Mehr als 70 % aller Patientinnen werden seit 1998 operativ behandelt, zwischen 25 % und 43 % erhalten zusätzlich eine Bestrahlung.

Tabelle 2. Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium für das Vaginalkarzinom.

FIGO-Stadium	FIGO-Stadium (n = 105) %	Alter (Mittelwert) Jahre	Alter (Anteil ≥ 80 Jahre) %	Grading			pN positiv %
				G1 %	G2 %	G3-4 %	
I (40)	38,1	68,3	22,5	13,2	44,7	42,1	11,1
II (37)	35,2	65,7	27,0	8,3	63,9	27,8	24,4
III (9)	8,6	75,2	44,4	22,2	55,6	22,2	25,0
IVA (13)	12,4	73,4	30,8	9,1	63,6	27,3	12,5
IVB (6)	5,7	58,7	0	0	33,3	66,7	66,7
Gesamt/ Durchschnitt	100	68,2	25,7	11,0	54,0	35,0	17,6

Tabelle 3. Operative Therapie und FIGO-Stadium vor und ab 1998.

FIGO-Stadium	OP %		OP + Radiatio %		Alleinige Radiatio %	
	1978–1997	1998–2009	1978–1997	1998–2009	1978–1997	1998–2009
I (78/51)	25,6	58,8	16,7	29,4	57,7	11,8
II (67/42)	10,4	35,7	14,9	42,9	74,6	21,4
III (33/7)	3,0	57,1	9,1	28,6	87,9	14,3
IVA (21/11)	4,8	45,5	19,0	27,3	76,2	27,3
IVB (11/4)	18,2	50,0	9,1	25,0	72,7	25,0
Gesamt/ Durchschnitt	14,8	48,7	14,8	33,9	70,5	17,4

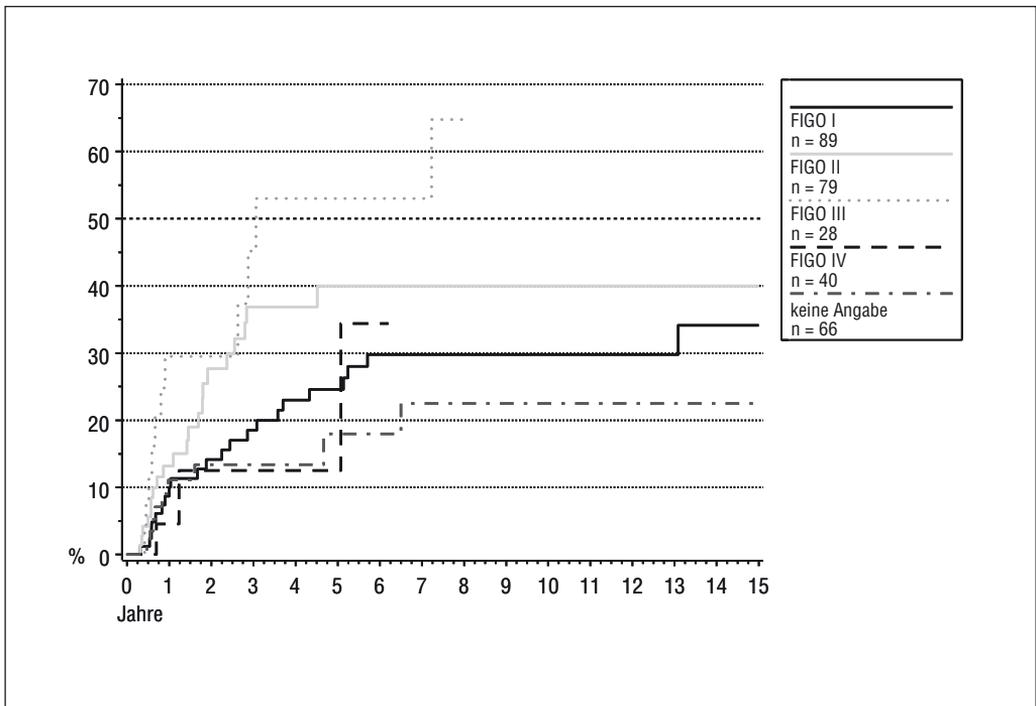


Abbildung 2. Zeit bis zum Auftreten von lokoregionären Rezidiven abhängig vom FIGO-Stadium; n = 302, 1978–2007. In den Kurven ist der kumulative Kaplan-Meier-Schätzer abgebildet. Wie beim disease-free survival wird die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses, hier die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, entsprechend der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Es ergeben sich somit höhere, aber realistischere und methodisch korrekere Werte als die in Tabelle 4 ausgewiesenen prozentualen Anteile. Um die Prozentzahl (Wahrscheinlichkeit) der aufgetretenen lokoregionären Rezidive im zeitlichen Verlauf einfach ablesen zu können, ist die Kaplan-Meier-Kurve „umgekehrt“ aufgetragen. Lesehilfe Abbildung 2: Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv zu erleiden, liegt im FIGO-Stadium I bei 24,6 % (18 Ereignisse).

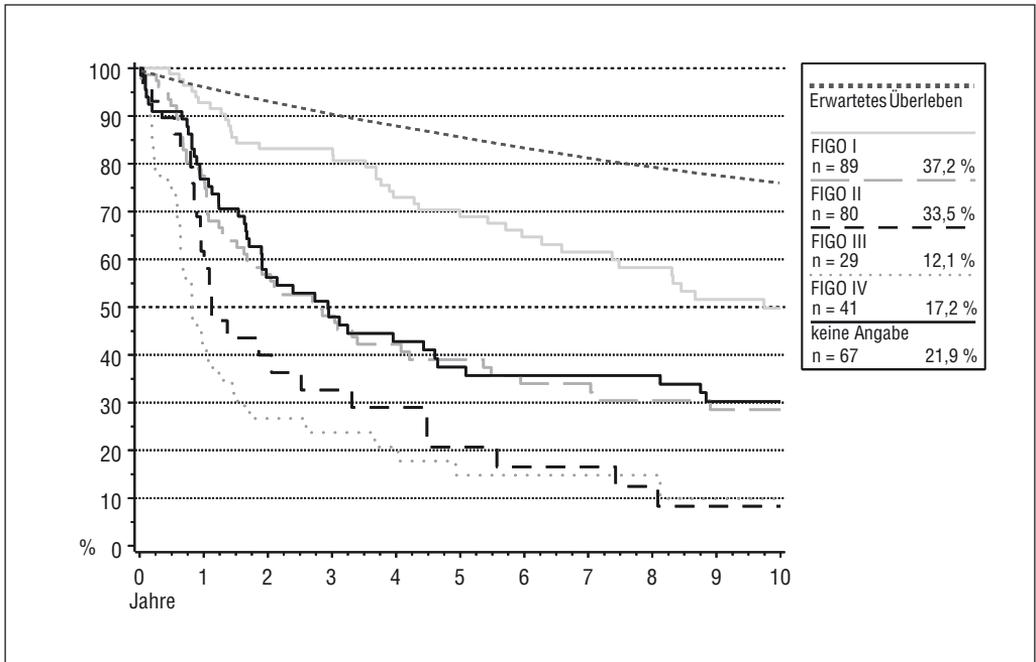


Abbildung 3 a. Gesamtüberleben von Patientinnen mit Vaginalkarzinom in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium; n = 306, 1978–2007.

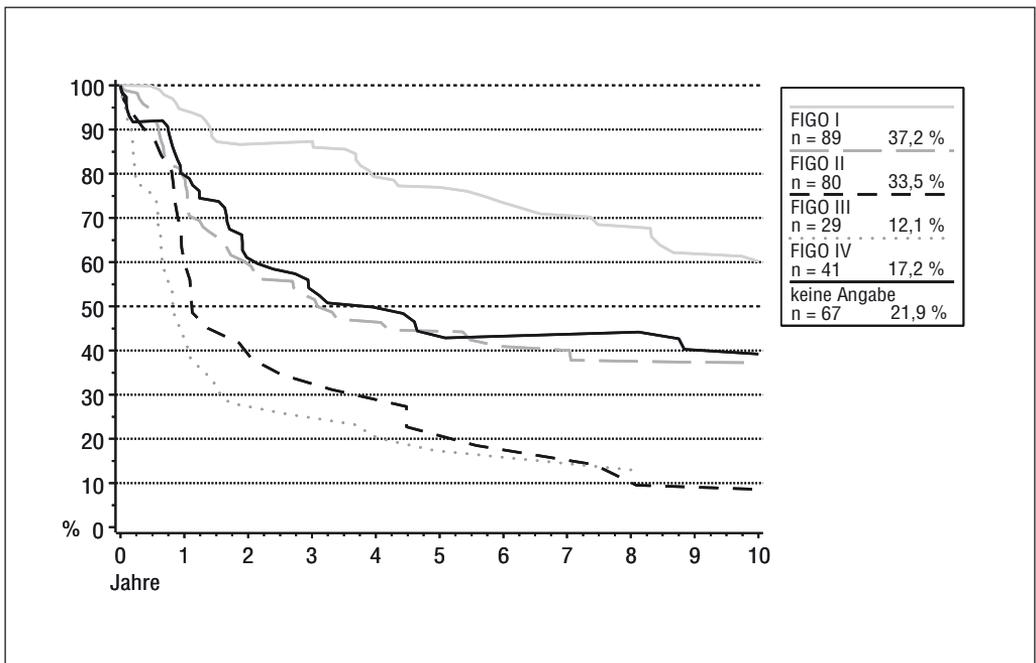


Abbildung 3 b. Relatives Überleben von Patientinnen mit Vaginalkarzinom in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium; n = 306, 1978–2007.

Die Zahl der lokoregionären Rezidive nimmt auch beim Vaginalkarzinom mit dem FIGO-Stadium zu (Abb. 2, Tab. 4), wobei für FIGO III und IV aufgrund der geringen Fallzahlen die Beobachtungszeiten kurz sind. Stadium IV fällt aus dem strengen Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und Lokalrezidivrate heraus, da in den höheren Stadien der Tod als konkurrierendes Ereignis vor der Entwicklung des Lokalrezidivs größeres Gewicht bekommt.

Tabelle 4. Lokoregionäre Rezidivrate nach 5 Jahren (1978–2007) anteilmäßig und geschätzt nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium. Lesehilfe Tabelle 4: Bei den 89 Patientinnen im FIGO-Stadium I liegt mit 18 Rezidiven nach 5 Jahren der Anteil bei 20,2 %.

FIGO-Stadium (n)	Lokoregionäre Rezidive		Kaplan-Meier- Schätzer (%)
	Anzahl (n)	Anteil (%)	
FIGO I (89)	18	20,2	24,6
FIGO II (79)	21	26,6	40,0
FIGO III (28)	10	35,7	53,0
FIGO IV (40)	2	5,0	12,5
Keine FIGO- Ang. (66)	8	12,1	18,0

Beim Vaginalkarzinom als einer Erkrankung im fortgeschrittenen Alter ist die Betrachtung des relativen Überlebens (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) von besonderer Bedeutung. Trotz Einbeziehung früherer Jahrgänge bleibt die Fallzahl pro FIGO-Stadium klein. Im Vergleich ist für die Stadien FIGO I das relative Überleben nach 5 Jahren um 8 %, für FIGO II um ca. 5 % höher als das Gesamtüberleben (Abb. 3 a und b).

Auswertungen zum Vaginalkarzinom sind in ihrer Aussagekraft nicht nur durch die niedrige Inzidenz limitiert, sie werden weiter eingeschränkt durch fehlende Angaben zu wichtigen Parametern wie z.B. dem FIGO-Stadium (s. Tab. 4).

Literatur

- 1 Tumorregister München, www.tumorregister-muenchen.de, 11.1.2011
- 2 Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung, www.gbe-bund.de, 15.2.2011

Risikofaktoren, Ätiologie, Prävention und Früherkennung

S. Maurer, C. Dannecker, M. Kolben

Risikofaktoren und Ätiologie

Nur 1–2 % aller Genitalkarzinome der Frau entfallen auf das Vaginalkarzinom. In den meisten Fällen handelt es sich bei den malignen Tumoren der Vagina um per continuitatem gewachsene Tumoren aus umgebenden Organen (Zervix, Vulva, Blase, Urethra). Definitionsgemäß wird ein Vaginalkarzinom, das auch die Zervix betrifft, als Zervixkarzinom bezeichnet, ein Vaginalkarzinom, das auch die Vulva involviert, als Vulvakarzinom. Bei rund 30 % aller Patientinnen tritt ein Vaginalkarzinom in Zusammenhang mit einem Zervixkarzinom oder einem Vulvakarzinom auf.

In 85–90 % handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, die aus einer vaginalen In-situ-Neoplasie (VAIN) hervorgehen, 10–15 % sind Adenokarzinome. Das Adenokarzinom der Vagina tritt insbesondere bei jüngeren Frauen auf und sollte nur dann als primäres Vaginalkarzinom bezeichnet werden, wenn ausgeschlossen ist, dass der Vaginaltumor die Metastase eines andernorts lokalisierten Adenokarzinoms darstellt (Primärtumor z. B. im Rektum oder Corpus uteri). Adenokarzinome machen ungefähr 5 % der primären Vaginalkarzinome aus. In etwa 30 % tritt ein Vaginalkarzinom mehrere Jahre nach der Behandlung eines Zervixkarzinoms auf. Ob die Ursache hierfür eine „Karzinomdisposition“ oder aber eine evtl. vorausgegangene Strahlentherapie des Genitaltraktes darstellt, ist unklar. Hauptlokalisation ist die Hinterwand des oberen Scheidendrittels. Das Vaginalkarzinom kann sich jedoch auch multizentrisch entwickeln, in rund 30 % der Fälle wird die gesamte Vagina infiltriert. Melanome sind selten (ca. 3 %) und meist an der Vorderwand des unteren Vaginaldrittels lokalisiert.

Spezifische Ursachen für die Entstehung des Vaginalkarzinoms sind nicht bekannt. Allerdings besteht – ähnlich dem Zervixkarzinom – eine Assoziation mit HPV-Infektionen vom high risk Typ (v. a. Typ 16 und 18). Prädisponierende Faktoren sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1. Vaginalkarzinom: Risikofaktoren, modifiziert nach [1].

vaginale intraepitheliale Neoplasien (VAIN)
HPV-Infektionen (high risk Typen)
Condylomata acuminata
chronische Reizzustände (z. B. Druckulzera bei Pessar Anwendung)
Immundefekte (z. B. HIV-Infektion)
Nikotinabusus

Das Auftreten eines Adenokarzinoms der Vagina war (vor allem in den 1950er-Jahren) mit Einnahme von Diethylstilböstrol (DES) in der Schwangerschaft der Mutter der Erkrankten assoziiert. Da in Europa DES nur sehr selten zur Schwangerschaftserhaltung verwendet wurde, ist diese Problematik in Deutschland nicht relevant.

Vaginale intraepitheliale Neoplasie

Die VAIN wird nach WHO [2] in drei Schweregrade eingeteilt:

- VAIN 1: leichte oder geringgradige Dysplasie
- VAIN 2: mittelschwere oder mäßiggradige Dysplasie
- VAIN 3: schwere oder hochgradige Dysplasie und Carcinoma in situ

Die VAIN ist in ca. 70–90 % der Fälle mit HPV 16, 18 oder 31 assoziiert [3] und tritt in 50 % der Fälle nach der Behandlung eines Zervixkarzinoms oder einer CIN (zervikale intraepitheliale Neoplasie) auf. Da die VAIN oftmals nicht leicht zu erkennen ist, sollte bei Verdacht eine Kolposkopie vorgenommen werden. Auch die Schillersche Jodprobe kann zur Diagnostik beitragen.

HPV-Infektion

Das Vaginalkarzinom wird – ähnlich wie das Zervixkarzinom – in den meisten Fällen durch eine persistierende HPV-Infektion der Vagina verursacht. Analog zum Zervixkarzinom sind auch beim Vaginalkarzinom die HPV-Typen 16 und 18 von besonderer Bedeutung. Die Entwicklung des invasiven Vaginalkarzinoms verläuft über präinvasive Vorstufen (vaginale intraepitheliale Neoplasie – VAIN I–III). Die HPV-Impfung gegen die Virus-Typen 16 und 18 kann auch die Entstehung der präinvasiven Vorstufen und des In-situ-Karzinoms der Vagina sehr effektiv verhindern. Die HPV-Impfung ist also auch als primäre Präventionsmaßnahme gegen das Vaginalkarzinom zu sehen [4].

Immundefekt

Frauen mit HIV-Infektion haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer VAIN und konsekutiv auch eines Vaginalkarzinoms. Als Ursache muss eine lokal gestörte Immunabwehr diskutiert werden. Ebenso wird eine immunsuppressive Therapie etwa nach Organtransplantation als Risikofaktor für die Entstehung eines Vaginalkarzinoms angesehen.

Rauchen

Nikotin gilt als wichtiger Faktor für die Entstehung einer VAIN oder eines invasiven Vaginalkarzinoms. In einer Analyse von 111 Patientinnen mit Nachweis onkogener HPV und einer VAIN war das Risiko für eine high grade Läsion bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen signifikant höher (83 vs. 59 %) [5].

Erkennen präinvasiver Läsionen

Suspekte Veränderungen der Vagina sollten stets histologisch abgeklärt werden (Biopsie). Dies gilt für symptomatische (Pruritus, Brennen, Dyspareunie, Schmerzen) wie nicht symptomatische Veränderungen. Dabei ist zu beachten, dass auch unklare, benigne imponierende Läsionen histologisch diagnostiziert werden müssen. Die zytologische Abklärung allein ist bei der Diagnostik nicht ausreichend.

HPV-Impfung

Die beiden derzeit erhältlichen Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil®) schützen sicher vor persistierenden HPV-Infektionen der beiden onkologisch relevanten HPV-Typen 16 und 18. Da HPV 16 und 18 in 70–90 % aller VAIN-Läsionen und in 70 % aller Vaginalkarzinome gefunden werden, kann (bei entsprechender Impfteilnahme) eine Reduktion HPV-abhängiger Vaginalkarzinome insbesondere bei jüngeren Frauen angenommen werden. In einer kombinierten Analyse dreier prospektiv randomisierter Studien konnte eine HPV-16/18-typenspezifische VAIN-II/III-Entstehung in einer für diese HPV-Typen naiven Population während eines Nachuntersuchungszeitraums von 3 Jahren zu 100 % verhindert werden. Der größte prophylaktische Effekt zeigt sich bei HPV-16/18-naiven Frauen (HPV-DNA-negativ und seronegativ vor der Impfung), sodass sie die primäre Zielgruppe der Impfung darstellen. Die größte Chance einer HPV-naiven Situation findet sich vor der Kohabitarche. Eine HPV-Impfung kann nach gegenwärtiger Datenlage auch unter dem Aspekt der Vermeidung von VAIN-Läsionen bzw. Vaginalkarzinomen empfohlen werden, wenn auch der Effekt auf die Inzidenz der VAIN-Läsionen weniger stark ausgeprägt sein dürfte als bei den zervikalen intraepithelialen Neoplasien.

Durch umfassende Beratung insbesondere Jugendlicher über die Bedeutung der HPV-Infektion und ihre Reduktion durch konsequente Verwendung von Kondomen ist die Möglichkeit einer Primärprävention gegeben.

Literatur

- 1 Schmidt T, Mallmann P (2001) Prämaligne und maligne Tumoren. Vagina. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G (Hrsg). Gynäkologie und Geburtshilfe, deGruyter
- 2 Anderesen ES, Paavonen J, Murnaghan M et al (2003) Tumors of the vagina. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds) Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours. IARC Press: 291–301
- 3 De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al (2009) Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 124(7): 1626–1636
- 4 Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al (2007) Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 369(9574): 1693–1702
- 5 Sherman JF, Mount SL, Evans MF et al (2008) Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. *Gynecol Oncol* 110(3): 396–401
- 6 Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al (2002) HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 359(9301): 108–113
- 7 Duong TH, Flowers LC (2007) Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. *Obstet Gynecol Clin North* 34(4): 783–802
- 8 Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N et al (2006) Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 108(6): 1361–1368
- 9 Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ et al (2008) Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina; population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 122(12): 2827–2834
- 10 Srodon, M, Stoler MH, Baber GB et al (2006) The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 30(12): 1513–8

Prätherapeutische Diagnostik

B. Löhrs, E. Oberlechner, M. Schwoerer

Da das Vaginalkarzinom eine seltene Erkrankung ist, ist ein Screening nicht sinnvoll [1]. Allerdings ist auch beim Vaginalkarzinom trotz der schlechteren Visualisierung der Vagina im Vergleich zur Zervix eine Früherkennung möglich. Durch Kolposkopie und Zytologie können präinvasive Herde detektiert werden.

Asymptomatische Patientin mit auffälliger Zervix-Zytologie, aber kolposkopisch unauffälliger Zervix uteri:

Hier ist eine klinische Untersuchung der Vaginalhaut mit Kolposkopie, ggf. gezielter Abstrichentnahme und Biopsie unter kolposkopischer Kontrolle angezeigt. Bis zu 20 % der Patientinnen mit Vaginalkarzinomen sind asymptomatisch [2].

Symptomatische Patientinnen:

Die Symptomatik des Vaginalkarzinoms ist ähnlich der des Zervixkarzinoms, d. h. die Patientinnen präsentieren sich mit blutigem Ausfluss, Kontaktblutungen und/oder Blutungsstörungen. Gelegentlich werden auch vaginale Tumoren oder Miktionsbeschwerden angegeben.

Bei der gynäkologischen Untersuchung sollte auf die vollständige Inspektion der Vagina geachtet werden, insbesondere um Karzinome im unteren Drittel der Vagina nicht zu übersehen.

Um die klinische Ausdehnung des Befundes abschätzen zu können, ist die Palpation der Parametrien, der Parakolpien, der Beckenwände und des inneren Genitale analog zur Diagnostik bei Zervixkarzinomen durchzuführen.

Die meisten Vaginalkarzinome gehen von der Hinterwand aus und sind im oberen Drittel lokalisiert. Neben flächenhaften Infiltrationen der Vaginalhaut treten exophytisch wachsende oder ulzerierende Tumoren auf. Multizentrität ist nicht selten [3].

Im Rahmen der Speculumeinstellung sollte zum Ausschluss zusätzlicher präinvasiver Läsionen bei der obligaten Kolposkopie zur besseren Visualisierung 3–5 % Essigsäure und ggf. Lugol'sche Lösung zum Einsatz kommen.

Die Diagnose wird durch eine (ggf. kolposkopisch gezielte) Biopsie gestellt.

Andere Genitalneoplasien (Zervix-, Endometrium- oder Vulvakarzinom, Sarkom, Melanom) sollten ausgeschlossen werden.

Weitere Untersuchungen

In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Ausdehnung der Läsionen können weitere Untersuchungen nötig werden.

Endoskopie: Bei Befall der vorderen Vaginalwand zum Ausschluss einer Beteiligung von Urethra oder Blase bzw. zum Ausschluss eines primären Blasen- oder Urethrankarzinoms ist eine Urethro-Zystoskopie indiziert.

Eine *Rektoskopie* sollte zum Ausschluss einer Rektumbeteiligung bzw. zum Ausschluss eines primären Rektumkarzinoms bei Befall der hinteren Vaginalwand durchgeführt werden.

Ggf. kann eine *Hysteroskopie und Abrasio* zur Diagnostik nötig werden, um ein Endometrium- bzw. Zervixkarzinom als Primarius auszuschließen.

Bildgebende Verfahren: Bei ausgedehnten Befunden sollte das innere Genitale mittels Vaginalsonografie beurteilt werden, in Einzelfällen kann ein MRT des Beckens hilfreich sein. Zudem sollten vor der Therapiefestlegung Fernmetastasen ausgeschlossen werden (Oberbauchsonografie, Röntgen Thorax oder Computertomografie von Lunge und Abdomen).

In seltenen Fällen kann auch eine PET-CT indiziert sein.

Literatur

- 1 Daling JR, Madeleine MM, Schwarz SM et al (2002) A population-based study of squamous cell carcinoma of vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 84: 263
- 2 Gallup DG, Talledo OE, Shah KJ et al (1987) Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol* 69: 782
- 3 Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA et al (1974–1989) Carcinoma of the vagina – experience at the Princess Margaret Hospital. *Gynecol Oncol* 56: 435

Histopathologie

D. Mayr

Tumorklassifikation nach WHO (2003) für die Vagina

Epitheliale Tumoren

Plattenepitheliale Läsionen

Benigne

- Condylomata acuminata
papilläre Epithelproliferation mit morphologischen Zeichen einer HPV-Infektion (koilozytäre Epithelveränderungen), zumeist durch HPV 6, 11, 16 und 18 induziert
- plattenepitheliales Papillom
Synonym: vaginale Mikropapillomatose
papilläre Läsion, bestehend aus fibrovaskulärem Stroma und plattenepitheliale Überzug
- fibroepithelialer Polyp
polypöse Läsion, bestehend aus gefäßführendem fibrösem Gewebe und plattenepitheliale Überzug

Intraepitheliale Neoplasien

Synonym: Dysplasie, Carcinoma in situ (bei VAIN III)

- vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN)
 - VAIN I: Epitheldysplasie, die auf das untere Drittel des Epithels beschränkt ist

- VAIN II: Epitheldysplasie, die auf das untere und mittlere Drittel des Epithels beschränkt ist
- VAIN III: Epitheldysplasie, die die gesamte Epithelbreite einbezieht

Maligne

- Plattenepithelkarzinom
Die Plattenepithelkarzinome machen ungefähr 95 % der malignen epithelialen Tumoren der Vagina aus. Folgende Subtypen werden unterschieden:
 - a) NOS: not otherwise specified
 - b) verhornend
 - c) nicht verhornend
 - d) basaloid
 - e) verrukös
 - f) kondylomatös (warty)

Glanduläre Läsionen

Benigne

- Adenom
 - a) NOS: not otherwise specified
 - b) tubulär
 - c) tubulovillös
 - d) villös

Tabelle 1. Gegenüberstellung der verschiedenen Terminologien.

Klassifikation		Synonyme
Vaginale intraepitheliale Neoplasie, Grad I	leichte Dysplasie	low grade VAIN
Vaginale intraepitheliale Neoplasie, Grad II	mittelgradige/mäßig-gradige Dysplasie	high grade VAIN
Vaginale intraepitheliale Neoplasie, Grad III	schwere Dysplasie und Carcinoma in situ	high grade VAIN

Maligne

- Adenokarzinom, NOS: not otherwise specified
- Klarzellkarzinom
- endometrioides Adenokarzinom
- muzinöses Adenokarzinom
- mesonephrisches Adenokarzinom

Weitere seltene epitheliale Tumoren

- adenosquamöses Karzinom
- adenoid-cystisches Karzinom
- adenoid-basales Karzinom
- Karzinoid
- kleinzelliges Karzinom
- undifferenziertes Karzinom

Weichgewebstumoren**Benigne**

- tiefes Angiomyxom
- genitales Rhabdomyom
- Leiomyom

Maligne

- embryonales Rhabdomyosarkom (Synonym: Sarcoma botryoides)
- Leiomyosarkom
- endometrioides Stromasarkom, low grade
- undifferenziertes vaginales Sarkom

Mischtumoren

- benigner Mischttumor (Synonym: Spindelzellepitheliom)

- maligner Mischttumor, dem Synovialissarkom ähnlich
- Adenosarkom
- Karzinosarkom (Maligner Müller-Mischttumor)

Verschiedene benigne Tumoren

- Dermoidzyste
- Adenomatoidtumor

Verschiedene maligne Tumoren

- Malignes Melanom
2–5% aller bösartigen Vaginaltumoren; folgende Subtypen werden unterschieden: nodulär, mukös/akral-lentiginös und superfiziell spreitend; die Invasionsstiefe ist für die Stadieneinteilung entscheidend; bei der diagnostischen Absicherung ist ein positives Ergebnis immunhistochemischer Färbungen mit Antikörpern gegen S100 und Melanoma-Antikörper (HMB 45) hilfreich
- Dottersacktumor
- peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor
- Ewing-Sarkom
- maligne Lymphome und Leukämien
- Metastasen
häufiger als primär maligne Vaginaltumoren; der Primärtumor von Vaginalmetastasen ist am häufigsten im Bereich des Endometriums lokalisiert, gefolgt von Dickdarm, Rektum und selten der Mamma; Metastasen eines Transitionalzellkarzinoms der Urethra, Harnblase und Niere sind beschrieben worden; in der Vergangenheit wurden in bis zu 50 % der Fälle eines Chorionkarzinoms Vaginalmetastasen beschrieben

Tumorklassifikation

R. Kürzl

Die nachfolgend zitierten Regeln zur Klassifikation der Vaginalkarzinome wurden 2009 unverändert gelassen [1, 2]. In Tabelle 1 finden sich die Definitionen der unterschiedlichen T-, N- und M-Kategorien. Die FIGO-Stadien mit den zugehörigen TNM-Kombinationen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Regeln zur Klassifikation

Die Klassifikation gilt nur für primäre Karzinome. Tumoren, die sekundär in der Vagina auftreten und

deren Ursprung entweder genital oder extragenital liegt, sind ausgeschlossen.

Ein Tumor, der sich auf die Portio ausdehnt und den äußeren Muttermund erreicht, wird als Zervixkarzinom klassifiziert.

Ein Vaginalkarzinom, das 5 Jahre nach erfolgreicher Behandlung (kompletter Response) eines Karzinoms der Zervix auftritt, wird als primäres Vaginalkarzinom angesehen.

Tabelle 1. TNM-Klassifikation.

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
T1	Tumor begrenzt auf Vagina
T2	Tumor infiltriert paravaginales Gewebe, aber dehnt sich nicht bis zur Beckenwand aus
T3	Tumor erreicht die Beckenwand
T4	Tumor infiltriert die Mukosa der Blase und/oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens ¹
N – regionäre Lymphknoten	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pTNM: Pathologische Klassifikation	
Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.	
pN0	inguinale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten und/oder pelvine Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten

¹ Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.

Ein Tumor, der die Vulva mit befällt, wird als Karzinom der Vulva klassifiziert.

Histologische Diagnosesicherung ist erforderlich.

Verfahren zur Bestimmung der T-, N- und M-Kategorien sind:

T-Kategorien: klinische Untersuchung, Endoskopie und bildgebende Verfahren

N-Kategorien: klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren

M-Kategorien: klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren

Die FIGO-Stadien basieren auf chirurgischem Staging, die TNM-Stadien auf klinischer und/oder pathologischer Klassifikation.

Regionäre Lymphknoten

Obere zwei Drittel der Vagina: Beckenlymphknoten einschließlich Obturatoria-LK, untere iliakale (hypogastrische), externe iliakale und nicht näher definierte Beckenlymphknoten.

Unteres Drittel der Vagina: inguinale und femorale Lymphknoten.

Tabelle 2. FIGO-Stadium und TNM-Klassifizierung.

FIGO-Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVA	T4	jedes N	M0
IVB	jedes T	jedes N	M1

Literatur

- 1 Pecorelli S (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105: 103–104
- 2 UICC (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim

Behandlung präneoplastischer Läsionen

P. Hantschmann, C. Dannecker

Bei der vaginalen intraepithelialen Neoplasie hängt die Auswahl der Therapie grundsätzlich vom Schweregrad der Erkrankung und deren Ausbreitung ab. Ist eine Therapie erforderlich, erfolgt diese in aller Regel als Oberflächentherapie unter kolposkopischer Sicht. Dabei werden zur besseren Darstellung der Läsionen Essigsäure und Lugolsche Lösung (Schillersche Jodprobe) angewendet. Grundsätzlich ist vor der Festlegung des therapeutischen Konzeptes in jedem Fall eine suffiziente histologische Diagnostik erforderlich.

Bei nicht ausgedehnten unifokalen Läsionen ist es häufig empfehlenswert, eine Exzision zur gleichzeitigen Diagnostik und Therapie vorzunehmen, ansonsten sind bei ausgedehnten oder multifokalen VAIN-Herden unter Umständen multiple Biopsien erforderlich. Wegen der Schmerzhaftigkeit der kompletten kolposkopischen Beurteilung der Vagina und der problematischen Gewebeentnahme kann bereits für die Diagnostik eine Narkose erforderlich werden. Grundsätzlich ist die ausgedehnte bioptische Klärung auch zum Ausschluss einer klinisch okkulten Invasion, die in bis 28 % angegeben wird, vor Anwendung eines bei Invasion kontraindizierten destruktiven Verfahrens (z. B. Lasertherapie) notwendig [1].

Zudem treten häufig assoziierte multizentrische intraepitheliale Neoplasien im Anogenitaltrakt auf, sodass bei der Diagnostik und der Therapie die Nachbarorgane eingezogen werden müssen. Für die CIN wird dabei eine Häufigkeit von 65 % beschrieben, für eine VIN von 10 % [2]. Bei HPV-induzierten Veränderungen im Genitaltrakt finden sich in 9 % auch anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) [3].

Als Behandlungsverfahren stehen zur Verfügung:

- Exzision
 - CO₂-Laser
 - Skalpell
- Destruktion
 - CO₂-Laser
 - Brachytherapie
- medikamentöse Therapie
 - 5-Fluorouracil
 - Imiquimod

Vergleiche der Therapieverfahren liegen nur in retrospektiven Analysen vor. In einer retrospektiven vergleichenden Auswertung hat die partielle Kolpektomie naturgemäß die geringste Rezidivrate mit 0 %, die Lasertherapie dagegen 38 % und die lokale Applikation von 5-Fluorouracil 59 % [2]. Eine Literaturzusammenstellung der Daten zu Imiquimod hat ein komplettes Ansprechen in 26–100 % und ein partielles Ansprechen in 0–60 % ergeben [4]. Rezidive wurden in 0–37 % beobachtet. Allerdings besteht für Imiquimod in Deutschland keine Zulassung zur Therapie bei der VAIN. Für 5-Fluorouracil werden Ansprechraten von bis zu 67 % berichtet [5], allerdings scheint die Rezidivrate hoch zu sein. Zudem ist das Medikament in Deutschland ebenfalls nicht für die VAIN-Therapie zugelassen. Eine weitere Therapieoption stellt die Brachytherapie dar, für die in einer aktuellen retrospektiven Zusammenstellung von 28 Fällen eine Rezidiventwicklung nur in 7 % beobachtet wurde [6].

Sondersituation VAIN im Vaginalabschluss nach Hysterektomie

Besonders risikoreich scheinen destruierende Verfahren im Vaginalabschlussbereich zu sein. In dieser Situation sollte der Resektion der Vorzug gegeben werden, um nicht in der ursprünglichen Narbe versteckte VAIN-Läsionen untherapiert zu belassen [7, 8].

Klinisches Vorgehen in Abhängigkeit vom VAIN-Schweregrad

VAIN 1

Bei einer VAIN 1 ist in aller Regel keine sofortige Therapie indiziert, sondern eine klinische und kolposkopische Beobachtung ausreichend. In Ausnahmefällen, z. B. bei Symptomen oder Diskrepanz zwischen klinischem und histologischem Befund, können auch Destruktion oder Exzision durchgeführt werden.

VAIN 2

Eine VAIN 2 wird durch Exzision oder Destruktion therapiert, in besonderen klinischen Situationen ist allerdings auch eine engmaschige klinische und kolposkopische Beobachtung zu vertreten.

VAIN 3

VAIN-3-Läsionen werden nach Ausschluss einer okkulten Invasion destruierend therapiert oder exzidiert.

Literatur

- 1 Cardosi RJ, Bomalaski JJ, Hoffman MS (2001) Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28(4): 685–702
- 2 Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al (2001) Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 83(2): 363–369
- 3 Park IU, Ogilvie JW Jr, Anderson KE et al (2009) Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol* 114(3): 399–403
- 4 Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S et al (2008) Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 101(1): 3–1
- 5 Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR et al (2005) Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* 272(4): 261–264
- 6 Blanchard P, Monnier L, Dumas I et al (2011) Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Oncologist* 16(2): 182–188
- 7 Diakomanolis E, Stefanidis K, Rodolakis A et al (2002) Vaginal intraepithelial neoplasia: report of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 23(5): 457–459
- 8 Kim HS, Park NH, Park IA et al (2009) Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 41(3): 196–202

Operative Therapie

C. Anthuber, R. Kürzl, C. Höß

Die Inzidenz des Vaginalkarzinoms wird, wie im Kapitel Epidemiologie ausgeführt, auf weniger als 1/100 000 Frauen geschätzt. Diese Seltenheit lässt vergleichende Untersuchungen zur Therapie in Form von randomisierten kontrollierten Studien nicht zu. Deshalb spiegeln Empfehlungen für unterschiedliche Behandlungen einfach nur wider, wie das Vaginalkarzinom behandelt werden kann. Sie können sich aber nicht auf eine nachgewiesene Überlegenheit der einen oder der anderen Therapieform beziehen. Dies gilt auch für die folgenden Ausführungen. Die vorliegenden retrospektiven Studien beschreiben entweder mit sehr niedrigen Fallzahlen das Vorgehen in einem nicht zu lange zurückliegenden Zeitraum oder fassen mit höheren Fallzahlen die Behandlungsmethoden eines Zeitraums von 20–30 Jahren zusammen, in dem sich die Voraussetzungen für die unterschiedlichen Therapieformen stark gewandelt haben können [1]. Vereinzelt weisen die Autoren selbst auf das Problem „selection bias“ hin, was die beobachteten Unterschiede wieder relativiert [2].

Die lokale operative Behandlung hat ein Spektrum, das von der lokalen Exzision über die partielle und totale Kolpektomie bis zur vorderen und/oder hinteren Exenteration reicht. Die regionäre operative Behandlung umfasst bei Karzinomen der mittleren und oberen Vagina die pelvine, bei Karzinomen der unteren Vagina die inguinofemorale Lymphonodektomie. Zum Sentinel-node-Konzept beim Vaginalkarzinom gibt es Berichte mit wenigen Fällen ($n = 3$ und $n = 11$), aus denen sich aber derzeit keine therapeutischen Empfehlungen ableiten lassen [3, 4].

Kleinere, umschriebene T1-Tumoren werden ohne Folgen für die Funktion lokal im Gesunden (Jodprobe) exziiert. Wird histologisch eine beginnende Invasion mit einer Infiltrationstiefe beschrieben, die

nicht über 1 mm hinausgeht, kann auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden, wenn die Patientin darüber aufgeklärt wird, dass diese Empfehlung in Analogie zum Stadium IA des Vulvakarzinoms ohne Evidenz für das Vaginalkarzinom gegeben wird.

Bei T2-Tumoren kann angepasst an die Tumorausdehnung die operative Behandlung durch partielle oder totale radikale Kolpektomie in Kombination mit der radikalen Hysterektomie erfolgen. Eine italienische Studie [5] prüfte für das T2-Stadium den neoadjuvanten Einsatz der Chemotherapie: 11 Patientinnen wurden nach 3 Zyklen Paclitaxel und Cisplatin operiert (Kolpektomie, radikale Hysterektomie und pelvine Lymphonodektomie). Klinisch konnten drei komplette und sieben partielle Remissionen sowie ein Zustand mit „stable disease“ erreicht werden. Allerdings erfolgte auch bei klinisch vollständiger Remission die radikale Kolpektomie, denn in der Studie war für diese Situation kein Verzicht auf die Operation vorgesehen.

Werden Nachbarorgane (Blase und/oder Rektum) infiltriert (T4-Karzinom), sind nur noch sehr eingreifende operative Verfahren wie vordere und/oder hintere Exenteration mit Anlage einer Ersatzblase und/oder eines Anus praeter möglich.

Alternativ kann das Vaginalkarzinom aber auch primär radiotherapeutisch behandelt werden (siehe Kapitel „Radioonkologische Behandlung“). Die Auswahl der Therapieform beruht grundsätzlich auf Überlegungen zu den Vor- und Nachteilen der chirurgischen und/oder radiologischen Behandlung in Abhängigkeit von Lokalisation, Ausbreitung und damit dem Stadium der Erkrankung. Weiter fließen in die Entscheidung das Alter, der Allgemeinzustand und der Wunsch der Patientin nach Erhalt der Va-

gina oder nach möglichem Ersatz durch Neovagina ein.

Der auffallende Unterschied in der Behandlung des Vaginalkarzinoms in den Erhebungen des Tumorerregisters München vor und nach 1998, wie er im Kapitel zur Epidemiologie in Tabelle 3 beschrieben wird, kann nur einfach zur Kenntnis genommen werden. Demnach wurde ab 1998 in allen Stadien deutlich mehr operiert (z. T. mit adjuvanter Bestrahlung) als primär bestrahlt und so fiel der Prozentsatz der primär bestrahlten Patientinnen von 70,5 % auf 17,4 %. Jedenfalls gab es in den letzten Jahren keine Publikation, die diesen Umschwung zur operativen Behandlung des Vaginalkarzinoms evidenzbasiert begründen ließe.

Literatur

- 1 Tjalma WA, Monaghan JM, De Barros LA et al (2001) The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 81: 360–365
- 2 Stock RG, Chen AS, Seski J (1995) A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 56: 45–52
- 3 van Dam P, Sonnemans H, Van Dam PJ et al (2004) Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 92: 89–92
- 4 Frumovitz M, Gayed IW, Jhingran A et al (2008) Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 108: 478–481
- 5 Benedetti-Panici P, Bellati F et al (2008) Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 111: 307–311

Radioonkologische Behandlung

C. Winkler, M. Panzer, P. Schaffer, H. Scheithauer, H. Sommer, H. Lindner

Die Strahlentherapie stellt in allen Stadien des Vaginalkarzinoms eine gute Behandlungsoption dar. Dies wird durch meist retrospektive Analysen mit zum Teil aufgrund der Seltenheit der Tumoren geringen Fallzahlen belegt [1, 2].

Durch eine alleinige Strahlentherapie werden im Stadium I – bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben – 5-Jahresraten von 80–90 % erzielt, im Stadium II 50–78 %, im Stadium III 35–59 % und im Stadium IV 0–10 % [3, 4]. Das krankheitsfreie 10-Jahres-Überleben beträgt im Stadium I 80 %, Stadium IIA 55 %, IIB 34 %, Stadium III 38 % und Stadium IV 0 % [5].

Kirkbridge et al. analysierten die Krankheitsverläufe von 153 Patientinnen im Zeitraum von 1974–1989, wobei in der multivariaten Analyse Tumorgöße und Stadium die entscheidenden Prognosefaktoren waren [6]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten *Tran* et al. [7] bei der Auswertung von 78 Patientinnen sowie *Lian* et al. [8] bei 68 Patientinnen. Auch *Perez* et al. [5] fanden bei 212 Patientinnen das Tumorstadium als bedeutendsten Prognosefaktor.

Um verstümmelnde Operationen zu vermeiden, sollte die Indikation für eine primäre Strahlentherapie geprüft werden. Die Rate an schweren radiogenen Spätnebenwirkungen (z. B. ausgeprägte Scheidenstenosen) liegt bei 8–10 % [6].

Primäre Strahlentherapie

VAIN 3

Graham et al. [9] erzielten gute Behandlungsergebnisse mit einer intravaginalen Brachytherapie. Auf-

grund des oft multizentrischen Befalls sollte die gesamte Vagina bestrahlt werden [10].

FIGO-Stadium I

Eine alleinige intravaginale Brachytherapie (eventuell mit abgeschirmtem Applikator) ist indiziert.

FIGO-Stadium II und III

In diesen Tumorstadien sollte eine kombinierte perkutane Strahlentherapie der Lymphabflusswege im kleinen Becken und in Abhängigkeit vom Tumorsitz (distales Drittel) der Leistenlymphknoten sowie eine Brachytherapie erfolgen [5, 11], wobei diese in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung sowohl als intravaginale Therapie und/oder interstitielle Therapie angewandt werden kann. So berichten *Seeger* et al. über sehr gute Ergebnisse bei der interstitiellen Therapie [12].

Bei Tumoren > 4 cm wird die Kombination mit Hyperthermie als mögliche Therapieoption beschrieben (13).

Radiochemotherapie

Ab dem Stadium FIGO II sollte eine kombinierte Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden. *Samant* et al. erreichten in ihrem Patientinnenkollektiv mit einer simultanen Chemotherapie (Cisplatin wöchentlich 40 mg/m² KOF) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 66 %, progressionsfreies Überleben von 75 % und eine lokale Kontrolle von 92 % [14]. Weitere Autoren [15, 16, 17] beschreiben ebenfalls die simultane Therapie mit Cisplatin als effektive

Behandlungsmöglichkeit. Eine Auswertung von 326 Patientinnen der SEER-Datenbank konnte allerdings keinen statistisch signifikanten Vorteil der Radiochemotherapie zeigen [18].

Bei einer Kontraindikation für Cisplatin kann alternativ 5-FU oder Mitomycin C eingesetzt werden [19, 20].

Adjuvante Therapie

Eine postoperative Strahlentherapie ist in Analogie zum Vulvakarzinom angezeigt bei mehr als einem inguinal oder pelvin befallenen Lymphknoten, Kapseldurchbruch, Tumorstadium in das umliegende Gewebe, Verzicht auf eine Lymphonodektomie wegen eingeschränkter Operabilität und/oder Tumorsektion knapp im Gesunden oder R1/R2-Resektion [10].

Die primäre Radiochemotherapie kann auch im Rahmen eines multimodalen Konzeptes bei Tumoren im fortgeschrittenen Stadium als neoadjuvante Therapie erfolgen.

Rezidivtherapie

In der Rezidivsituation können in Abhängigkeit von der Vorbehandlung sowohl operative als auch strahlentherapeutische Verfahren eingesetzt werden [21, 22]. So kann eine palliative Brachytherapie zur Blutstillung beitragen.

Dosierungskonzepte der Strahlentherapie

Bei einer alleinigen HDR-Brachytherapie sollte eine Gesamtdosis an der Oberfläche von 70–80 Gy appliziert werden. Die GEC ESTRO empfiehlt als Fraktionierungsschema 5–6 Fraktionen à 5–7 Gy in 5 mm Gewebetiefe. Beim Einsatz von Vaginalzylindern ist die Anwendung von Standardplänen üblich. Wenn die Kombination mit einer interstitiellen Brachytherapie angezeigt ist, muss eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung erfolgen.

Für die perkutane Strahlentherapie werden 1,8–2,0 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von 45–50 Gy empfohlen. Befüllene Lymphknoten können bis zu einer Gesamtdosis von 55–60 Gy aufgesättigt werden. Die Bestrahlungsplanung sollte CT-gestützt durchgeführt werden, ggf. auch mit IMRT-Technik

und mithilfe eines Planungs-MRT. Zusätzliche Aussagen über die Tumorausdehnung und einen Lymphknotenbefall kann ein FDG-PET liefern [23].

Die Dosisaufsättigung im Bereich des Primärtumors kann mit der Brachytherapie in 3–4 Fraktionen à 5–7 Gy in 5 mm Gewebetiefe erfolgen oder – falls dies nicht möglich ist – auch als perkutaner Boost bis zu einer Gesamtdosis von 60–66 Gy [3, 24].

Literatur

- 1 Hegemann S, Schäfer U, Leele R et al (2009) Long-term results of radiotherapy in primary carcinoma of vagina. *Strahlenther Onkol* 185: 184–189
- 2 Schäfer U et al (1997) Primäre Radiotherapie beim Vaginalkarzinom. *Strahlenther Onkol* 173: 272–280
- 3 Bremer M, Karstens H, Hillemanns P (2009) Vagina. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg) *Radioonkologie*. Band 2: Klinik. Zuckschwerdt, München: 631–636
- 4 Frank S, Jhingran A et al (2005) Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*: 62: 138–147
- 5 Perez C, Grigsby P, Garipagaoglu M et al (1999) Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 44: 37–45
- 6 Kirkbridge P, Fyles A, Rawling G et al (1995) Carcinoma of the vagina – experience at the Princess Margaret Hospital (1974–1989). *Gynecol Oncol* 56: 435–443
- 7 Tran PT, Su Z, Lee P et al (2007) Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 105: 641–9
- 8 Lian J, Dundas G, Carlone M et al (2008) Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 11: 298–306
- 9 Graham K, Wright K, Cadwallader B et al (2007) 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy of VAIN 3. *Gynecol Oncol* 106: 105–11
- 10 Barke A, Frommhold H (2000) Radiotherapie des Vaginalkarzinoms. *Onkologie* 6: 1072–1082
- 11 De Crevoisier, Sanfilippo N, Gerbaulet A et al (2007) Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol*. 85: 362–70
- 12 Seeger A, Windschall A, Lotter M et al (2006) The role of interstitial brachytherapy in the treatment of vaginal and vulvar malignancies. *Strahlenther Onkol* 182: 142–148
- 13 Aktas M, de Jong D, Nuyttens J et al (2007) Concomitant radiotherapy and hyperthermia for primary carcinoma of the vagina: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 133: 100–104

- 14 Samant R, Lau B, EC et al (2007) Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cisplatinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 746–50
- 15 Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M et al (2008) Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 13: 335–9
- 16 Samant R, Tam T, Dahrouge S et al (2005) Radiotherapy for the treatment of primary vaginal cancer. *Radiother Oncol* 77: 133–136
- 17 Sinha B, Stehman F, Schilder J et al (2009) Indiana University experience in the management of vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer* 19: 686–93
- 18 Ghia A, Gonzalez V, Tward J et al (2011) Primary vaginal cancer and chemoradiotherapy – a patterns-of-care analysis. *Int J Gynecol Cancer* 21: 378–384
- 19 Dalrymple J, Russell A, Lee S et al (2004) Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 14: 110–117
- 20 Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M et al (2008) Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol* 13: 335–339
- 21 Weikel W (2009) Therapie des Rezidivs beim Vulva- und Vaginalkarzinom. *Onkologie* 15: 76–81
- 22 Beriwal S, Heron DE, Mogus R et al (2008) High-dose rate brachytherapy (HDRB) for primary or recurrent cancer in the vagina. *Radiat Oncol.* 13: 3–7
- 23 Lamoreaux W, Grigsby P, Dehdashti F et al (2005) FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 62: 733–737
- 24 Dimopoulos J, Fidarova E, Pötter R (2009) Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie der Vulva und Vagina. *Onkologie* 15: 54–63

Nachsorge und Dokumentation Vulva- und Vaginalkarzinom

G. Rauthe, H. Sommer

Vulvakarzinom

Nachsorgeaufgaben

Durch die Nachsorge sollen Rezidive frühzeitig erkannt werden, um sie nach Möglichkeit nochmals einer kurativen Therapie zuführen zu können. Dieses Ziel kann besonders bei Lokalrezidiven erreicht werden [1]. Eine Beeinflussung von Morbidität und Mortalität konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden [2]. Leistenlymphknotenrezidive treten im Gegensatz zu Rezidiven im Vulvabereich und Fernmetastasen nach dem zweiten Nachsorgejahr nur noch selten auf [2]. Prognostische Faktoren für Rezidive sind Tumorgöße, Lymphknotenbefall sowie Invasionsverhalten in Stroma und Gefäßen [3]. Die Rezidivfrüherkennung ist jedoch nicht der einzige Aspekt der Nachsorge.

Eine weitere Aufgabe der Nachsorge besteht im Erkennen von therapieinduzierten somatischen Beschwerden und der Suche nach deren Linderung. Nach Behandlung eines Vulvakarzinoms handelt es sich besonders um Narben- und Stenosebeschwerden, Miktions- und Defäkationsprobleme, Hautatrophie, Pruritus, Missempfindungen, Fluor, Blutungen, Schmerzen und Lymphödeme. Die Radikalität der Therapie und das Alter der Patientinnen sind mit dem Ausmaß der Lebensqualitätseinbuße assoziiert [4].

Die durch die Therapiefolgen rein somatisch bedingten Sexualstörungen können durch die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung, unter denen Frauen mit Tumoren im Genitalbereich besonders häufig leiden, deutlich verstärkt werden [5]. Auch dieser Aspekt darf im Rahmen der Nachsorge nicht unterschätzt werden, damit die Patientinnen gegebenenfalls an entsprechende Stellen weitergeleitet wer-

den können [6]. Spezielle Untersuchungen für Vulva- und Vaginalkarzinome sind allerdings nicht veröffentlicht [7].

Nachsorgeinhalte

Im Rahmen der Nachsorge muss nach Befinden, Gewichtsverlust, Narbenbeschwerden und solchen durch Verengungen, nach Schmerzen, Störungen beim Verkehr, dem Wasserlassen und Stuhlgang, Juckreiz, Missempfindungen, selbst beobachteten Verhärtungen und Knotenbildungen, Ausfluss, Blutungen und Anschwellungen, besonders der Beine, gefragt werden.

Die klinische Untersuchung umfasst obligat Inspektion und Palpation des äußeren und inneren Genitale, der Leisten und des Rektums. Eine Vulvoskopie mit Essigsäureprobe kann die Untersuchung bei Auffälligkeiten ergänzen. Suspekte Befunde sollen zytologisch, nach Möglichkeit durch (Stanz-)Biopsien großzügig abgeklärt werden.

Der routinemäßige Einsatz bildgebender Verfahren (Ultraschall, CT, MRT, PET-CT) sowie von Tumormarkerbestimmungen (SCC-Antigen) ist in der Nachsorge nicht indiziert, kann aber in unklaren Situationen hilfreich sein. Beim plattenepithelialen Vulvakarzinom weist das FDG-PET eine schlechte Sensitivität und große Spezifität auf, wobei extranodale Metastasen besser detektiert werden [8]. Das SCC-Antigen zeigt gute Sensitivitäts-/Spezifitätscharakteristika [9], sollte jedoch nur bei Rezidivverdacht gemessen werden.

Die Indikation für alle Untersuchungen muss unter Berücksichtigung der therapeutischen Konsequenzen für die Patientin bedacht werden.

Nachsorgezeitpunkte

Tumor- und beschwerdefreie Frauen sollten in den ersten drei Jahren nach Primärtherapie dreimonatlich untersucht werden, da Rezidive häufig in den ersten Jahren nach Primärtherapie auftreten [10]. Im vierten und fünften Jahr können die Intervalle auf sechs Monate verlängert werden. Die weitere Fortsetzung der Nachsorge in jährlichen Intervallen ist begründet durch das Auftreten von Spätrezidiven des Vulvakarzinoms auch nach fünf Jahren [11]. Entsprechend der Strahlenschutzverordnung sollten nach einer Strahlentherapie erstmals 6 Wochen nach Abschluss dieser Behandlung und dann jährlich Nachuntersuchungen in der Strahlentherapieabteilung erfolgen, um eventuelle Strahlenfolgen zu evaluieren.

Vaginalkarzinom

Die Nachsorge erfolgt analog der des Vulvakarzinoms. Studien über die Nachsorge dieses seltenen Tumors existieren nicht. Wichtig ist die sorgfältige klinische Untersuchung ggf. mit Kolposkopie und Zytologieentnahme. FDG-PET detektiert Vaginalkarzinome gut, übertrifft die CT-Untersuchung [12] und eignet sich deshalb bei entsprechender Fragestellung (Rezidivverdacht) wohl auch in der Nachsorge.

Tabelle 1. Zeitschema für die Nachsorge des Vulvakarzinoms und Vaginalkarzinoms nach Primärtherapie.

1.–3. Jahr	alle 3 Monate
4. und 5. Jahr	alle 6 Monate
ab 6. Jahr	jährlich

Dokumentation

Onkologische Dokumentationsbögen des Tumorregisters München können bezogen werden unter:

Dokumentationsstelle des TRM
 IBE/Klinikum Großhadern
 Marchioninistraße 15, 81377 München
 Tel.: 089 7095-4756 oder 089 7095-4750
 Fax.: 089 7095-4753
 E-Mail: tumor@ibe.med.und-muenchen.de

Nachsorgekalender unter:
 Bayerische Landesärztekammer
 Mühlbauerstraße 16, 81677 München
 Tel.: 089 4147209

Literatur

- 1 Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA et al (2006) Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 103: 293–299
- 2 Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H et al (2003) The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer* 98: 2624–2629
- 3 Maggino T, Landoni F, Sartori E et al (2000) Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 89: 116–122
- 4 Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns Tet al (2007) Pilot study of sexual function and quality of life after excision for vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 52: 23–27
- 5 Green MS, Naumann RW, Elliot M et al. (2000) Sexual dysfunction following vulvectomy. *Gynecol Oncol* 77: 73–77
- 6 Levin AO, Carpenter KM, Fowler JM et al (2010) Sexual morbidity associated with poorer psychological adjustment among gynaecological cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer* 20: 461–470
- 7 Gonçalves V (2010) Long-term quality of life in gynecological cancer survivors. *Curr Opin Obstet Gynecol* 22: 30–35
- 8 Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK et al (2002) Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 85: 179–184
- 9 Hefler L, Frischmuth K, Heinze G et al (1999) Serum concentrations of squamous-cell carcinoma antigen and tissue polypeptide antigen in the follow-up of patients with vulvar cancer. *Int J Cancer* 83: 167–170
- 10 Bosquet JG, Magrina JF, Gaffey TA et al (2005) Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 97: 828–833
- 11 Sznurkowski JJ, Emerich J (2010) Characteristic features of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Ginekol Pol* 81: 12–19
- 12 Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F et al (2005) FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 733–737

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Christoph Anthuber
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Osswaldstraße 1, 82315 Starnberg

Dr. Alexander Burges
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. Christian Dannecker
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Jutta Engel
Tumorregister München/IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Julia Gallwas
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Peer Hantschmann
Kreisklinik Altötting
Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe
Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting

Prof. Dr. Cornelia Höß
Kreisklinik Ebersberg gemeinnützige GmbH
Pfarrer-Guggetzer-Straße 3, 85560 Ebersberg

Prof. Dr. med. Martin Kolben
Praxis für Frauengesundheit
Bahnhofstrasse 9, 82166 Gräfelfing

Prof. Dr. med. Rainer Kürzl
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Prof. Dr. H. Lindner
Effnerstraße 4a, 85049 Ingolstadt

Dr. med. Bettina Löhrs
Frauenklinik des Klinikum Landshut
Robert-Koch-Straße 1, 84034 Landshut

Dr. med. Susanne Maurer
Frauenärztin
Donnersbergerstraße 42, 80634 München

PD Dr. med. Doris Mayr
Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. Ernst Oberlechner
Frauenklinik
Universitätsklinik Tübingen
Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

Dr. med. Monika Panzer
Praxis für Strahlentherapie Weilheim
Röntgenstraße 4, 82362 Weilheim

Prof. Dr. Dr. Gerhard Rauthe
HELIOS Schlossbergklinik Oberstaufen GmbH
Schloßstraße 27, 87534 Oberstaufen

Dr. Pamela Schaffer
Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Strasse 73, 83080 Oberaudorf

Dr. med. Heike Scheithauer
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. Anne Schlesinger-Raab
Tumorregister München, IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt
Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Gabriele Schubert-Fritschle
Tumorregister München/IBE
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. univ. Diana Schulz
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. Moritz Schwoerer
Frauenklinik
Klinikum Fürstenfeldbruck
Dachauer Straße 33, 82256 Fürstenfeldbruck

Prof. Dr. Harald Sommer
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11, 80337 München

Dr. med. C. Winkler
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar der TUM
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. Anita Wuttge-Hannig
Karlsplatz 3–5, 80335 München

