



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter zum Thema Vulvakarzinom

Ausgabe: November 2016

Editorial



**Liebe Kolleginnen
und Kollegen,**

mit diesem Newsletter wollen wir Ihnen zentrale Aussagen aus der aktuellen S2k-Leitlinie zum Vulvakarzinom nahebringen. Zum ersten Mal gibt es eine hoch qualifizierte interdisziplinäre Leitlinie, die die Informationen für das bisher seltene Karzinom der Frauen – nämlich das Vulvakarzinom – zusammenfasst. Wir hoffen, dass Ihnen diese Informationen in Ihrer

täglichen Arbeit nützen. Eine Vorstellung erfolgt voraussichtlich im Rahmen unseres letzten Symposiums des Jahres am 14.12.2016.

In der Hoffnung Sie dort zu sehen verbleibe ich für heute mit kollegialem Gruß



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Aktuelles aus der Vulvakarzinom-Leitlinie

Die interdisziplinäre S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“ von Juni 2008 wurde überarbeitet und im August 2015 veröffentlicht. Sie präsentiert neue Zahlen zu Epidemiologie und Inzidenz. So hat sich laut der DGGG die Inzidenz des Vulvakarzinoms in den letzten zehn Jahren verdoppelt. Im Jahr 2015 erkrankten rund 4.000 Frauen an einem Vulvakarzinom, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 72 Jahre, wobei in den letzten Jahren auch häufiger jüngere Frauen erkrankten. In der neuen Leitlinie wurde als neue Entität die differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (dVIN) eingeführt, die häufig bei postmenopausalen Patientinnen mit bekanntem Lichen sclerosus auftritt und im Vergleich zur undifferenzierten VIN nicht mit einer HPV-Infektion assoziiert ist. Die dVIN gilt nicht als Präkanzerose und wird häufig neben einem verhornenden Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Als neues Stadium wurde pN1b bei einem befallenen inguinalen Lymphknoten mit Metastasendurchmesser > 5 mm eingeführt. Ab pN1b besteht nun die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie. Zudem führt die neue Leitlinie schonendere Operationsverfahren ein: So kann durch die inguinale Sentinellymphonodektomie

bei tumorfreien Lymphknoten auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden. Die operative Therapie der Lymphabflussgebiete sollte bei inguinalen Lymphknotenmetastasen (>= 2 mm), Lymphknotenmetastasen > 5 mm oder Kapseldurchbruch erfolgen.

Für die operative Therapie des invasiven Karzinoms wurde der Sicherheitsabstand von 10 mm auf 3 mm reduziert, an kritischen Stellen wie Klitoris und Urethra sind noch geringere Sicherheitsabstände akzeptabel. Die Indikation zur plastischen Rekonstruktion des Defekts sollte großzügig gestellt werden und kann, je nach Größe und Lokalisation des Karzinoms, einseitig durchgeführt werden, damit Funktion und Ästhetik erhalten bleiben können. Die Indikationen zur adjuvanten Radiotherapie wurden nun definiert. So sollte in der Adjuvanz bei einem Sicherheitsabstand < 3 mm ohne Nachresektionsmöglichkeit oder bei R1/R2-Situation die Radiochemotherapie durchgeführt werden. Die adjuvante Strahlentherapie ist jedoch nicht generell bei Faktoren wie Lymphknotenbefall, Lymphgefäßeinbruch, Hämangiominvasion, Grading oder Alter der Patientin indiziert.

Diagnostik und Therapie der VIN

Aufgrund der weltweit steigenden Inzidenz mit immer jüngerem Erkrankungsalter (75 % der Fälle < 50 Jahre) der vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) kommt

dem Wissen über Diagnostik und Therapie dieser Läsionen eine bedeutende Rolle zu.

Es werden zwei Typen der VIN unterschieden – zum einen die undifferenzierte (usual type, klassische) VIN = uVIN und zum anderen die differenzierte (differentiated type) VIN = dVIN. uVIN und dVIN weisen unterschiedliche diagnostische Merkmale auf und unterscheiden sich auch in der Wahl des bevorzugten Therapieverfahrens. Die uVIN ist mit 90 % der Fälle die häufigste Form und tritt meist bei prämenopausalen, jüngeren Frauen auf. Sie zeichnet sich durch den Nachweis von HPV high risk aus (zumeist HPV 16). Das assoziierte invasive Karzinom ist das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom der Vulva. Die dVIN hat einen höheren Erkrankungsgipfel mit ca. 65 Jahren und tritt demzufolge meist bei postmenopausalen Frauen auf, die einen Lichen sclerosus haben. Sie ist mit 2 – 10 % die seltenere Form und ist HPV high risk negativ. Pathogenetisch zeigt sich eine p53-Mutation. Das assoziierte Karzinom ist das verhornende Plattenepithelkarzinom. Frühsymptome beider VIN-Typen sind oft unspezifisch oder fehlen. Über mehrere Wochen anhaltende therapieresistente Symptome wie vulvärer Juckreiz, Brennen oder Dysurie sollten durch eine detaillierte klinische Diagnostik abgeklärt werden. 50 % der Patientinnen sind beschwerdefrei. Die Grundlage der Abklärung ist die klinische Inspektion, die Vulvoskopie sowie die Palpation. Eine vollständige klinische Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs, der Vagina und der Zervix ist obligat, da bis zu 50% der Neoplasien ein multifokales Wachstumsmuster zeigen. Rasche Größenprogredienz, Farbveränderungen, unscharfe Begrenzung, asymmetrische Erscheinung, Ulkusbildung und ausbleibende Abheilung unter konservativer Therapie sind Hinweise für einen prämaligen oder malignen Befund.

In der Vulvoskopie mit Applikation von 3 – 5 % Essigsäure können Läsionen genauer charakterisiert und makroskopisch unauffällige Veränderungen identifiziert werden. Die Toluidinblau-Probe (Collins-Test) hat ebenso wie der zytologische Vulvaabstrich keinen Stellenwert mehr aufgrund hoher Falsch-negativ-Raten.

Alle suspekten Läsionen sollen histologisch abgeklärt werden. Bei multifokalen oder sehr großen Läsionen sind teils mehrere Biopsien erforderlich. Es können Stanzbiopsien oder Exzisionsbiopsien zum Einsatz kommen. Bei Stanzbiopsien müssen neben dem Epithel auch dermale und subkutane Anteile miterfasst sein, um bei einem Kar-

zinom die Tiefe der Stromainfiltration zu bestimmen. Exzisionsbiopsien sind obligat bei melanomverdächtigen, pigmentierten Läsionen.

Biopsien sollten in Stufenschnitten pathologisch aufgearbeitet werden. Dabei sollte zur Art der VIN – dVIN oder uVIN – das Vorhandensein einer dermatologischen Erkrankung, virusassoziierte Veränderungen und zu einer evtl. vorliegenden Invasion Stellung genommen werden. Auch innerhalb der VIN werden nach neuer WHO-Klassifikation 2014 leichtgradige von hochgradigen Läsionen unterschieden. Dabei entspricht die low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) der uVIN 1 und die high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) enthält die uVIN2 und uVIN3. LSIL ohne Symptomatik können beobachtet und regelmäßig kontrolliert werden. LSIL mit Symptomen werden analog HSIL und dVIN behandelt. DVIN stellen nach WHO 2014 eine separat geführte Gruppe dar.

HSIL (uVIN2/3) und dVIN sollen durch Exzision histologisch oder durch Laserevaporisation nach klinischem Bild im Gesunden entfernt werden. Dabei sollten dVIN-Läsionen bevorzugt exzidiert werden und HPV-assoziierte HSIL möglichst mit Laserevaporisation behandelt werden. Vor einer Laserevaporisation, die das bevorzugte Verfahren für die uVIN darstellt, muss bioptisch ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden. Im Bereich der behaarten Haut muss darauf geachtet werden, dass auch die Hautanhangsgebilde miterfasst werden (4 mm Tiefe).

Lokale Exzisionen, welche das bevorzugte Verfahren für dVIN darstellen, sind mittels Skalpell oder Laser möglich. Der suspekte Bezirk soll im Gesunden entfernt werden, wobei es hinsichtlich der Breite des gesunden Resektionsrands bei HSIL keine validen Daten gibt. Die Anwendung von 5 % iger Essigsäure kann hilfreich sein, um die Begrenzung der Läsion zu erkennen. In seltenen Fällen kann eine Skinning-Vulvektomie erfolgen – hierunter versteht man eine großflächige Hautentfernung an der Vulva.

Die lokale Anwendung von Imiquimod (5 %) zeigt bei HSIL Ansprechraten bis zu 50 %, stellt jedoch einen „off-label use“ dar. Die photodynamische Therapie ist ein experimenteller Ansatz, welcher in der Rezidivsituation nach Erschöpfung der Standardmaßnahmen in Betracht gezogen werden kann.

Diagnostik und Therapie des invasiven Vulvakarzinoms

Diagnostik

Die Diagnostik des Vulvakarzinoms erfolgt klinisch. Grundlage ist die Inspektion ggf. ergänzt durch die Vulvoskopie mit Applikation von Essigsäure. Aufgrund der hohen Rate an multifokalen (> 50 %) und multizentrischen Befunden gehört zur klinischen Diagnostik die vollständige Untersuchung des gesamten Anogenitalbereichs. Auffällige Befunde werden beschrieben hinsichtlich Lokalisation, Größe, Begrenzung, Farbe, Anzahl und Verteilung. Es existiert kein

einheitliches pathognomonisches Erscheinungsbild. Alle suspekten Läsionen müssen histologisch abgeklärt werden. Dies kann per Stanzbiopsie oder Exzisionsbiopsie erfolgen. Bei histologisch nachgewiesener Invasion sollte vor Therapie die Infiltrationstiefe bestimmt werden. Zudem sollte die Ausdehnung auf Nachbarstrukturen (Urethra, Vagina, Anus und Knochen) geprüft werden. Eine Tastuntersuchung der Leisten ist ebenso obligat. Die Wahrscheinlichkeit einer inguinofemorale Lymphknotenmetastasie-

Die Infiltrationstiefe des Tumors ist abhängig von der Infiltrationstiefe des Tumors. Liegt diese bei < 1 mm kann eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten (LK) nahezu ausgeschlossen werden. Bei kleinen Tumoren (< 2 cm) muss keine Bildgebung erfolgen. Bei Tumoren über 2 cm oder einer Infiltration von Urethra, Vagina oder Anus kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) wichtige Zusatzinformationen liefern bzgl. lokaler Ausdehnung, Multizentrität und Lymphknotenstatus. Eine PET-CT hat in der primären Diagnostik keinen Stellenwert, kann aber als Therapiekontrolle (neoadjuvante Therapie, Fernmetastasen) zum Einsatz kommen. Der klinische Tastbefund der Leisten zeigt bei bis zu einem Drittel keine Übereinstimmung mit dem späteren histologischen Lymphknotenstatus. Die MRT sowie die Ultraschalluntersuchung können hier Sensitivität und Spezifität erhöhen. Bei ausgedehnten die Vulva überschreitenden Tumoren (\geq FIGO II) sollten die Nachbarorgane (Blase, Darm) untersucht werden und eine MRT erfolgen. Eine Fernmetastasensuche ist nur bei fortgeschrittenen Tumoren sinnvoll.

Therapie

Die Therapieentscheidung sollte interdisziplinär erfolgen. Lang- und Kurzzeitfolgen, der Allgemeinzustand der Patientin, die individuelle Lebenssituation und Begleiterkrankungen müssen berücksichtigt werden.

Als operative Therapie kommen die lokale Exzision und die Vulvektomie infrage. Die lokale Exzision ist die Entfernung des Tumors im Gesunden und kann bei ausgedehnter Resektion partielle Vulvektomie genannt werden. Eine Vulvektomie in Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung ist immer eine radikale Vulvektomie – diese schließt die Entfernung der großen und kleinen Labien, der Klitoris und der hinteren Kommissur im makroskopisch Gesunden ein. Weitere Begriffe sollten vermieden werden. Ziel der Operation ist die R0-Resektion mit einem karzinomfreien Geweberand von mindestens 3 mm. Bei einer Vulvektomie ist die Drei-Schnitt-Technik zu bevorzugen, das heißt Vulvektomie und Lymphonodektomie (LNE) von separaten Schnitten aus. Die En-bloc-Resektion sollte nur noch in Einzelfällen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Brückenmetastasen einhergehen, erwogen werden (große klitorisnahe Karzinome und/oder tastbare Lymphknotenmetastasen). Diese ist verbunden mit erhöhter Morbidität und Wundheilungsstörungen. Bei größeren Wunddefekten durch die Operation sollte unter Berücksichtigung von spannungsfreier Wunddeckung, weiblichem Erscheinungsbild und Funktionalität die Indikation zur primär plastischen Rekonstruktion geprüft werden.

Wenn durch die Operation die Kontinenz gefährdet ist, ist eine primäre Radio(chemo)therapie eine Alternative. Ab Stadium T3 sollte eine primäre Radiochemotherapie erfolgen oder alternativ eine neoadjuvante Radio(chemo)therapie erwogen werden. Eine primäre Radiochemotherapie kann bei Patientinnenwunsch (Organerhalt) oder Inoperabilität eingesetzt werden. Bei Einbruch in Nachbarorgane oder Fistelbildung sollte die primäre Exenteration erfolgen, vo-

rausgesetzt es liegen keine Fernmetastasen vor. Ab einer Infiltrationstiefe von mehr als 1 mm (\geq pT1b) soll ein operatives Staging der inguinofemorale Lymphknoten erfolgen. Bei der systematischen inguinofemorale LNE (mindestens 6 LK pro Seite) sollen sowohl die oberflächlichen (inguinalen) als auch die tiefen (femorale) Lymphknoten unter das Fascia cribrosa entfernt werden. Dieses Vorgehen senkt das Risiko für ein Leistenrezidiv von 4 – 8% auf 0,8%.

Beim pT1a-Karzinom (Infiltration < 1 mm) und dem Basalzellkarzinom sowie beim verrukösen Karzinom ist kein Lymphknoten-Staging nötig. Bei seitlichen Karzinomen (> 1 cm Abstand zur Mittellinie) bis 2 cm im Durchmesser und tumorfreien ipsilateralen LK kann auf ein kontralaterales Lymphknoten-Staging verzichtet werden. Bei unifokalen Primärtumoren < 4 cm und klinisch negativen Leistenlymphknoten soll die Patientin über Vorteile und auch mögliche onkologische Risiken einer Sentinel-Node-Biopsie (SNB) und der systematischen inguinofemorale LNE informiert werden. Voraussetzungen für eine SNB sind Tumorgröße < 4 cm, unifokaler Tumor, klinisch und sonografisch unauffällige Leistenlymphknoten, Erfahrung im Team mit dem Sentinel-Markierungsverfahren, Ultrastaging der Lymphknoten und immunhistochemische Zusatzuntersuchung durch die Pathologie und Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge. Die Datenlage zur operativen Entfernung der pelvinalen Lymphknoten ist gering. Pelvine Lymphknoten werden entfernt bei vergrößerten Lymphknoten im Sinne eines Tumorbulking oder bei mehreren inguinale Lymphknotenmetastasen (≤ 2), ing. Lymphknotenmetastasen > 5 mm sowie bei Kapseldurchbruch.

Die postoperative Bestrahlung des Tumorbetts ist erforderlich bei R1-/R2-Resektion und kann erwogen werden bei knappen oder unzureichenden Rändern, wenn eine Nachresektion nicht möglich oder funktionell nicht sinnvoll erscheint oder von der Patientin nicht gewünscht ist.

Die Bestrahlung der befallenen Leiste sollte erfolgen bei ≥ 2 befallenen inguinale Lymphknoten unabhängig von der Größe der Metastasen, ab einem befallenen Lymphknoten, wenn die Metastase > 5 mm groß ist, immer bei extrakapsulärem Wachstum (FIGO III C) und bei fixierten/exulzerierten Lymphknoten (FIGO IVa/ii). Die Bestrahlung der pelvinalen Lymphknoten erfolgt bei Befall. Die neoadjuvante Radiochemotherapie kann bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen eine Tumorreduktion bewirken und so kann ein operabler Zustand erreicht werden, bringt jedoch keinen Überlebensvorteil. Als simultane Chemotherapeutika werden Cisplatin und Mitomycin-C beim Vulvakarzinom eingesetzt. Systemische Chemotherapien sind Rezidivsituationen und palliativen Situationen bei insgesamt schlechter Datenlage vorbehalten.

Nachsorge des Vulvakarzinoms

Ziel der Nachsorge ist es, sowohl Rezidive frühzeitig zu diagnostizieren als auch durch das rechtzeitige Erkennen therapiebedingter Nebenwirkungen und psychosozialer Auswirkungen der Erkrankung die Lebensqualität zu erhalten oder gar zu verbessern. Die Nachsorge beginnt mit dem Abschluss der Primärbehandlung. Sie umfasst die krankheitsspezifische Anamnese sowie eine genaue Anamnese auftretender Symptome wie Narben-Stenosierungssymptomatik, Miktion, sexuelle Störungen, Schmerzen, Stimmungsschwankungen, selbst palpiertem Tumor, Pruritus, Fluor, Blutung, Beinödeme und Beinschwellungsnei-

gung. Zudem ist die klinische Untersuchung ein essenzieller Bestandteil jeder Nachsorge. Die Kolposkopie bietet dabei eine sinnvolle Ergänzung. Bei auffälligen Befunden sollte großzügig eine Biopsie erfolgen. In unklaren Situationen oder bei Verdacht auf Fernmetastasen sollte eine bildgebende Diagnostik erfolgen. Eine Bestimmung des Tumormarkers SCC sollte in der Nachsorge nicht routinemäßig erfolgen. Innerhalb der ersten drei Jahre sollten die Nachsorgeuntersuchungen dreimonatlich erfolgen, in den folgenden zwei Jahren sechsmonatlich und ab dem sechsten Jahr jährlich.

Metastasiertes Vulvakarzinom

Die Daten für das Ansprechen einer Systemtherapie bei metastasiertem Vulvakarzinom sind bisher sehr schlecht. Eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Es wird meist eine Platin-Taxan-haltige Therapie durchgeführt, die jedoch eine Ansprechrate von

unter 14 % hat. Weitere wirksame Substanzen sind 5-FU, Bleomycin, Methotrexat und Mitomycin C. Eine Phase-II-Studie mit dem selektiven Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib konnte bei primär fortgeschrittenem Vulvakarzinom eine Ansprechrate von 27,5 % und eine stable disease von 40 % zeigen.

FHK Team

Neue Assistenzärztinnen – in unserem Team begrüßen wir:



Charlotte Hartwig,
seit 01.08.2016



Hannah Lubrich,
seit 01.09.2016

FHK Veranstaltung

Update Prä- und Perinatalmedizin: „Was gibt es Neues?“

Termin: 16.11.2016 von 16.00 bis 19.00 Uhr
Veranstaltungsort: Rudolf-Wöhrl-Hörsaal,
Östliche Stadtmauerstr. 11, 91054 Erlangen

Gynäkologische Onkologie – praxisrelevante Hintergründe und leitliniengerechte Diagnostik und Therapie

Termin: 14.12.2016 von 17.00 bis 19.00 Uhr
Veranstaltungsort: kleiner Hörsaal der Frauenklinik,
Universitätsstr. 21/23, 91054 Erlangen

Weitere Infos finden Sie unter:

www.frauenklinik.uk-erlangen.de/aerzte-und-zuweiser/fort-weiterbildung/

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen