

Vulvakarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Christian Puttinger (PEK); Prim. Dr. Michael Kopp (SK); OA Dr. Walter Rausch (SK); OA Dr. Friedrich Moser (PEK)
Leitlinie geprüft von:	Prim.Dr. Johannes Berger (SK); OA Dr. Florian Baminger (RI); Prim. Dr. Lukas Angleitner-Boubenizek (PEK)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Christian Puttinger Revision v. 18.01.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend anzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
1.1	EPIDEMIOLOGIE.....	3
1.2	ÄTIOLOGIE/RISIKOFAKTOREN	3
2	Diagnostik und Scoring.....	4
2.1	Diagnostik.....	4
2.2	HISTOLOGIE	4
2.3	Prognose.....	4
2.4	STADIENEINTEILUNG	4
2.4.1	FIGO-Klassifikation	5
2.4.2	TNM-Klassifikation	6
3	Behandlungsplan.....	6
3.1	Allgemeine Prinzipien.....	6
3.2	Stadienadaptierte Therapiemodalitäten.....	6
3.2.1	FIGO Ia	6
3.2.2	FIGO Ib–II.....	6
3.2.3	FIGO III–IV.....	7
4	Besondere klinische Situationen	8
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	8
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	8
7	Literatur/Quellenangaben.....	8
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	9
	Anhang: Studienblatt (optional).....	9
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	9

1 Allgemeines

1.1 EPIDEMIOLOGIE

- Terminologie: Für intraepitheliale Läsionen soll die Terminologie 2015 der International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) verwendet werden (*Bornstein et al., 2016, basierend auf der WHO-Klassifikation*).
- Inzidenz: 1–2/100.000 Frauen/Jahr.
- Altersgipfel nach dem 60. Lebensjahr.
ca. 20 % der Vulvakarzinome vor dem 50. Lebensjahr, Tendenz steigend, diese sind meist HPV-assoziiert.

1.2 ÄTIOLOGIE/RISIKOFAKTOREN

Differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (d-VIN): ca 10%

- assoziiert mit Lichen sclerosus, HPV neg,
- 33% Potential für maligne Transformation, bei älteren Frauen
- Therapie d-VIN
 - Chirurgische Excision
 - Rezidivprophylaxe Dauertherapie mit Clobetasol (Dermovate) 1-2x pro Woche (*Lebreton, et al. J Gynecol Obstet 2020*)
 - Reglm.Kontrolluntersuchungen

HPV assoziierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (usual type): ca 90%

- LSIL = VIN 1 usual type
- HSIL = VIN2/VIN3, Morbus Bowen
- 6% Potential für maligne Transformation
- Diagnostik:
 - Stanzbiopsie ,immunhistochemische Untersuchung mit Antikörper gegen
 - P 16,indirekter Marker für eine transformierende Infektion mit HPV high
 - risk Genotypen ,zeigt spezifische Überexpression
- Verlauf:
 - Spontanremission möglich (Alter < 35a)
 - nach Therapie :25-50 % Rezidiv
 - 2-10 % Progression zu Vulva CA
- Therapie
 - Imiquimod: PITVIN –Studie (*G.Trutnovsky et al., Lancet 2022;399: 1790-98*)
 - Laserablation, Excision: häufig positive Resektionsränder, ästhetische und psychosexuelle Beeinträchtigung

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik

- **Anamnese:**
 - vulväre Symptome
 - HPV-assoziierte Vorerkrankungen
- **Inspektion:**
 - Vulvoskopie (Kolposkop)
 - Fotodokumentation
 - Entfernung bzw. Befall von Mittellinie, Klitoris, Urethra, Vagina, Anus
- **Inguinale Palpation.**
- **Stanzbiopsie** (großzügiger Einsatz bei vulvären Läsionen oder V. a. Karzinom)
- **Bei gesicherter Invasion optional:**
 - MRI Becken/Leiste
 - Sonografie Leiste
 - CT Abdomen/Thorax (bei fortgeschrittenem Tumor)

2.2 HISTOLOGIE

- **Plattenepithelkarzinome** (90 %).
 - keratinisierend (ältere Frauen)
 - „warty“/basaloid (jüngere Frauen, HPV-assoziiert)
- **Selten:**
 - Bartholinische Karzinome (Adenokarzinome)
 - Basalzellkarzinome
 - maligne Melanome

2.3 Prognose

- Lymphknotenstatus als wesentlicher prognostischer Faktor.
- 5-Jahres-Überleben:

FIGO I: 79 %	FIGO III: 43 %
FIGO II: 59 %	FIGO IV: 13 %

2.4 STADIENEINTEILUNG

- **Staging erfolgt chirurgisch**, folgende Parameter werden erhoben:
 - Tumorgöße dreidimensional und Lokalisation;
 - Histologischer Typ und Differenzierungsgrad
 - Ggf p16/p53 IHC als Marker für HPV Assoziation
 - Invasionstiefe, Uni- oder Multizentrität
 - regionale (= inguinale + femorale) Lymphknoten: Zahl und Lokalisation der entfernten/befallenen LN / SLN mit Ultrastaging, Durchmesser der LN Metastasen, (ITC <0,2mm, Mikro- (>0,2mm <2mm- Makrometastasen >2mm));
 - Resektionsränder (Sicherheitssaum Ziel >gleich 3mm nach Fixierung)

- Fotodokumentation/Präparatfoto mit Orientierungsebenen

▪ Fernmetastasen nur mit Bildgebung

- selten, nur bei positiven inguinalen Lymphknoten, meist Beckenlymphknoten, infauste Prognose

2.4.1 FIGO-Klassifikation 2021

Stage	Description
I	Tumor confined to the vulva
IA	Tumor size ≤ 2 cm and stromal invasion ≤ 1 mm ^a
IB	Tumor size > 2 cm or stromal invasion > 1 mm ^a
II	Tumor of any size with extension to lower one-third of the urethra, lower one-third of the vagina, lower one-third of the anus with negative nodes
III	Tumor of any size with extension to upper part of adjacent perineal structures, or with any number of nonfixed, nonulcerated lymph node
IIIA	Tumor of any size with disease extension to upper two-thirds of the urethra, upper two-thirds of the vagina, bladder mucosa, rectal mucosa, or regional lymph node metastases ≤ 5 mm
IIIB	Regional ^b lymph node metastases > 5 mm
IIIC	Regional ^b lymph node metastases with extracapsular spread
IV	Tumor of any size fixed to bone, or fixed, ulcerated lymph node metastases, or distant metastases
IVA	Disease fixed to pelvic bone, or fixed or ulcerated regional ^b lymph node metastases
IVB	Distant metastases

^a Depth of invasion is measured from the basement membrane of the deepest, adjacent, dysplastic, tumor-free rete ridge (or nearest dysplastic rete peg) to the deepest point of invasion.^{10, 11}

^b Regional refers to inguinal and femoral lymph nodes.

2.4.2 TNM-Klassifikation

TNM	Definition
Tis	Oberflächenkarzinom (HSIL, Carcinoma in situ, VIN III)
T1	Tumor auf Vulva und Perineum begrenzt
T1a	größte Ausdehnung ≤ 2 cm und Stromainvasion ≤ 1 mm
T1b	größte Ausdehnung > 2 cm oder Stromainvasion > 1 mm
T2	Infiltration von Vagina (unteres Drittel), Urethra (unteres Drittel), Anus
T3	Infiltration von oberen zwei Drittel von Urethra/Vagina, Blasenschleimhaut, Rektumschleimhaut, Beckenknochen
N0	regionäre LK nicht befallen
N1a	1 bis 2 Lymphknotenmetastasen < 5 mm
N1b	1 Lymphknotenmetastase > 5 mm Größe
N2a	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen < 5 mm
N2b	2 Lymphknotenmetastasen, mindestens eine ≥ 5 mm
N2c	extrakapsuläre Ausbreitung
N3	fixiert/ulzeriert

3 Behandlungsplan

3.1 Allgemeine Prinzipien

- Die **Primärtherapie** des Vulvakarzinoms ist chirurgisch.
 - radikale Vulvektomie weitgehend verlassen, nach Möglichkeit Erhalt der anatomischen Integrität und der sexuellen Funktion
 - bei gleicher Sicherheit konnten durch die weite Exzision postoperative Morbidität und Lebensqualität dramatisch verbessert werden
 - wenn möglich sollte die Klitoris erhalten werden
 - ein freier Resektionsrand von > 8 mm wird angestrebt
- **Vermeidung unnötiger inguinaler Lymphknotendisektionen durch die Identifikation des Wächterlymphknotens** als ebenfalls wichtiger Punkt zur Senkung der Morbidität.
 - Sentinel-Lymphknoten sollen mit Serienschnitten und mit Immunhistochemie (IHC) (sog.ultrastaging) aufgearbeitet werden
 - vergrößerte Lymphknoten sollen entfernt werden (SLN bei unauff. LN)
 - bei Leistendisektionen soll die Vena saphena magna erhalten werden

3.2 Stadienadaptierte Therapiemodalitäten

3.2.1 FIGO Ia

- **Lokale Exzision.** Sicherheitssaum 3mm am fixierten Präparat anstreben!
 - Umgebungs VIN mitentfernen
 - **Keine Lymphknotendisektion/SLN bei Infiltrationstiefe kleiner gleich 1mm** (Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen < 1 %).

3.2.2 FIGO Ib–II

- **Weite lokale Exzision.**

- **Wächterlymphknoten** (= Sentinel-Lymphknoten) EXPERTISE gesamtes Team (besonders Operateur UND Pathologie), Aufklärung und Einverständnis
 - Sentinel-Markierung mit Radionuklid obligat + Patentblau optional/ICG gleich gut wie Tec.
 - Voraussetzungen: unifokaler Tumor < 4 cm (FIGO IB); inguinale Lymphknoten bei der klinischen Untersuchung bzw. Bildgebung insuspekt cN0; Expertise und technische Ausstattung des Zentrums inkl. Pathologie.
 - Bei positivem SN muss die Leiste weiterbehandelt werden, auch wenn es nur Tumorzellen sind.
 - Unilateraler SLN: Tumor<2cm und lateraler Sitz >1cm von Mittellinie, cN0
 - Bilateraler SLN: Tumor<4cm und lateraler Sitz>1cm von Mittellinie, cN0
 - Sekundärer SLN nach vorheriger kompletter Tumorentfernung ist möglich
 - i.d.R. KEINE SLN-Biopsie bei
 - multifokalem Tumor ODER Tumor >4cm
 - klinisch und/oder pathologisch positiven LN
 - Bei SN – Mikrometastasen (< 2mm) inguinofemorale Radiotherapie (50Gy), geringere Morbidität als inguinofemorale Lymphknotenresektion. (Rezidivrate 1,6%)
 - bei SN-Makrometastasen (> 2mm) inguinofemorale Lymphadenektomie (bei IRT alleine 22% Rezidivrate!) + – Radiotherapie 6,9 % Rezidivrate
 - ITC müssen therapiert werden (Radiotherapie)

Die inguinofemorale Radiotherapie kann Patientinnen mit SN-Mikrometastasen und ITC im Ultrastaging die Morbidität der IFL ersparen.

- **Inguinofemorale Lymphknotendisektion**

Postoperative Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege nach kompletter Disektion

- schon ab einem befallenen LK, wenn die Metastase mindestens 5 mm oder größer ist;
- bei ≥ 2 befallenen ing. LK, unabhängig von deren Größe der Metastasen
- immer, wenn extrakapsuläres Wachstum vorliegt (FIGO IIIC);
- bei fixierten/exulzerierten LK (FIGO IVAii).

- **Postoperative Radiotherapie:**

- wenn R1,2 Resektion
- wenn Resektionsrand ≤ 3 mm zum gesunden Gewebe und Nachresektion nicht möglich

- **Laparoskopische /robotic pelvine Lymphonodektomie**

ist durchzuführen um den Lymphknotenstatus im Becken histologisch zu sichern

- bei ≥ 2 befallenen ing. LK, unabhängig von deren Größe der Metastasen
- schon ab einem befallenen LK, wenn Meta mindestens 5 mm oder größer ist
- immer, wenn extrakapsuläres Wachstum vorliegt (FIGO IIIC)
- bei fixierten/exulzerierten LK (FIGO IVAii)

Postoperative Radiatio der pelvinen Lymphabflußwege

sollte nur bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen im Becken durchgeführt werden um eine Überbehandlung mit unnötigen Toxizitäten zu vermeiden

3.2.3 FIGO III–IV

- **Großzügig die Leiste komplett dissezieren bzw. adjuvant bestrahlen.**
- **Individualisierte Therapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren**, bei der folgende Optionen berücksichtigt werden sollen:

- primäre (Chemo-)Irradiatio (Cisplatin wöchentlich)
- primäre Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel)
- neo-adjuvante Chemo-Irradiatio und sekundäre Operation
- adjuvante (Chemo-)Irradiatio
- Pembrolizumab : 10,9% Ansprechrage ,unabhängig vom PDL 1 Status (Keynote 158)
- plastische Deckung

4 Besondere klinische Situationen

---AZ; Aetas und Co-Morbidität, ggfs. Therapieanpassung und frühzeitige palliativmedizinische Mitabindung

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

- **Patienten (und Angehörige) aufklären, dass langfristige Nachsorge erforderlich ist.**
- **3-monatliche klinische Kontrollen** in den ersten 3 Jahren, im 4. und 5. Jahr halbjährlich, danach jährlich
- **Stanzbiopsie** bei V. a. auf vulväre Läsion oder Rezidiv.
- **Leistensonografie/MRI** nur bei Verdacht auf Rezidiv.
- **Bei selbst bemerkten Auffälligkeiten** an der Vulva sofortige Kontrolle erforderlich (Patienten aufklären).

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37.

7 Literatur/Quellenangaben

Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG): AGO-Manual der gynäkologischen Onkologie, Vulvakarzinom. <http://manual.ago-austria.at>; Stand 2021.

S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, Version 1.2.

Olawaiye, AB, Cotler, J, Cuello, MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. Int J Gynecol Obstet. 2021; 155: 43– 47. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13880>

Trutnovsky G, Reich O, Joura EA, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2022; 399: 1790–98

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Anhang: Studienblatt (optional)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)