

Neoadjuvante Chemotherapie des Vulva-Karzinoms

Kasuistik und Literaturübersicht

A. Hentrich¹, J. Kosse¹, G. Kläbisch², S. Braun³,
A.-R. Rotmann⁴, C. Jackisch¹

¹Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Zertifiziertes Brust- und Genitalkrebszentrum,

²Klinik für Viszeralchirurgie,
Zertifiziertes Darmkrebszentrum, und

³Institut für Pathologie,
Sana Klinikum Offenbach;

⁴Schwerpunkt Praxis für gynäkologische
Onkologie, Rodgau

*Plattenepithelkarzinom der Vulva – lokal
fortgeschritten – neoadjuvante Chemotherapie –
operatives Management*

gynäkologische praxis 42, 96–101 (2017)
Mediengruppe Oberfranken –
Fachverlage GmbH & Co. KG

■ Einleitung

Das Vulva-Karzinom zeigt mit jährlich ca. 4.000 Neuerkrankungen eine steigende Inzidenz und ist aktuell das vierthäufigste Genitalkarzinom der Frau, wobei der Altersgipfel bei ca. 70 Jahren und älter liegt [1]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Deutschland 71%, die Diagnose erfolgt mehrheitlich im Frühstadium [2]. Zu 65–80% liegt ein verhornendes Plattenepithelkarzinom der Vulva vor, welches auf dem Boden chronisch entzündlicher Erkrankungen, wie beispielsweise einem Lichen sclerosus, entsteht [2, 7]. Dem gegenüber steht das nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom, das durch persistierende Infektionen mit humanen Papillomaviren, insbesondere dem Subtyp 16, 31 und 33, entsteht und zumeist Frauen um das 55. Lebensjahr betrifft. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen oder Immunsuppression [1].

Therapie der Wahl ist derzeit im Frühstadium (Stadium T1 und T2) die lokale Exzision (Vulvektomie) mit inguinale Sentinel-Lymphonodektomie unter Erhalt der Funktionalität. Ab Stadium T3, welches u.a. die Infiltration in Blase oder Rektum beinhaltet, ist gemäß den DGGG-Leitlinien die primäre Radiochemotherapie zum Organerhalt zu empfehlen. Die Erstdiagnose erfolgt zu ca. 30% in den Spätstadien [6].

Um in fortgeschrittenen Stadien die Radikalität der chirurgischen Intervention und die begleitende Morbidität zu reduzieren und die Lebensqualität zu optimieren, wird zunehmend der Ansatz einer neoadjuvanten Chemotherapie vor operativer Sanierung bei Vulva-Karzinom evaluiert [1, 5, 6].

Nachfolgend stellen wir den klinischen Fall einer Patientin mit Plattenepithelkarzinom der Vulva mit Infiltration des Sphinkter ani vor, welche durch eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel und konsekutiver kontinenzhaltender Operation behandelt wurde.

■ Kasuistik

Wir berichten über eine 65-jährige kaukasische Patientin, die sich mit einem nässenden, juckenden Befund der Vulva vorstellte. Nach Biopsie-Entnahme wurde die Erstdiagnose eines mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinoms der Vulva gestellt und die weitere Therapie geplant. Klinisch imponierte das Karzinom mit einer Ausdehnung von ca. 7 x 3 cm im Bereich der hinteren Kommissur mit Infiltration des M. sphinkter ani. Linksseitig erreichte das Karzinom fast die Klitoris (▶ Abb. 1). Die inguinalen linksseitigen Lymphknoten waren palpabel vergrößert, stanzbiologisch allerdings negativ. Das Staging mittels MRT-Becken, Abdomensonografie und Röntgen-Thorax war unauffällig (cTNM: cT2, cN0, cM0; GII).

Die Patientin wies bis auf einen medikamentös gut eingestellten arteriellen Hypertonus keine Vorerkrankungen auf.



Abb. 1 | Status bei Erstdiagnose

■ Therapie

Aufgrund des ausgedehnten Lokalbefundes mit Infiltration des M. sphinkter ani wurde mit der Patientin die neoadjuvante Chemotherapie zur Vermeidung einer dauerhaften Stoma-Versorgung als sinnvolle Option besprochen. Es erfolgte die neoadjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin 70 mg/m² und Paclitaxel 175 mg/m² KOF q3wks, welche komplikationslos durchgeführt werden konnte [3]. Nach jedem Zyklus erfolgte die klinische Re-Evaluation. Es zeigte sich ein deutlicher Regress mit einer verbleibenden Raumforderung von etwa 2 x 1 cm mit ausgeprägtem Lichen sclerosus im Bereich der hinteren Kommissur der Vulva. Die Lymphabflusswege sowie der M. sphinkter ani zeigten sich klinisch frei (▶ Abb. 2). Präoperativ erfolgte vier Wochen zuvor eine prophylaktische laparoskopische Anlage eines doppelläufigen Sigmoidostomas. Sechs Monate nach Erstdiagnose und 6 Wochen nach Ende der neoadjuvanten Chemotherapie erfolgte die definitive Vulvektomie mit Sphinkterteilresektion und -rekonstruktion sowie inguinaler bilateraler Lymphadenektomie (LNE). Die postoperative Wundheilung gestaltete sich unauffällig (▶ Abb. 3, 4).

Die postoperative TNM-Klassifikation ergab eine R-0-Resektion (ypT1b ypN0 (0/17) cM0 ypL0 ypV0 ypPn0 R0).

Zur Optimierung des Sphinktertonus erfolgte eine intensive Physiotherapie mit Sphinktertonusstärkung, sodass die Rückverlagerung des protektiven Stomas planmäßig nach sechs Monaten erfolgen konnte.

■ Diskussion

Die Standardtherapie des Vulva-Karzinoms stellt in frühen Stadien die operative Sanierung zur Tumorresektion im Gesunden mit Evaluation der inguinalen Lymphabflusswege dar [2, 5]. Bei fortgeschrittenen Karzinomen mit Infiltration z. B. in Urethra, Blase oder Anus gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen [2, 5]. Es stehen – neben den exenterativen Eingriffen,

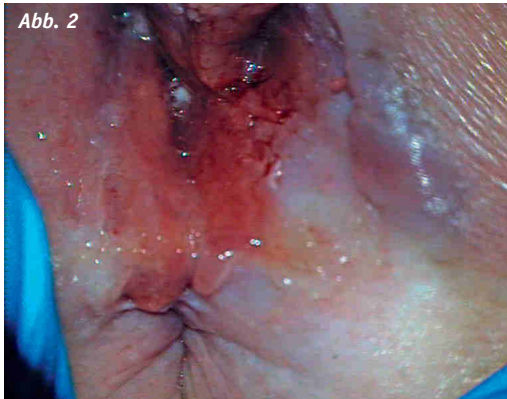


Abb. 2 | Status nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie



Abb. 3 | Status 3 Monate postoperativ

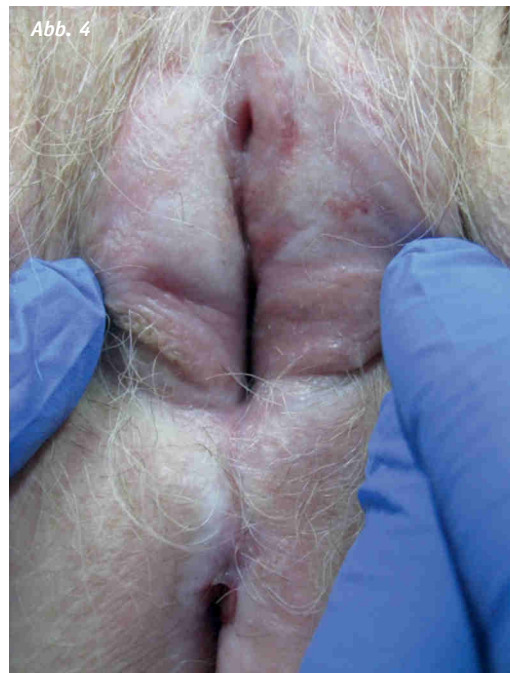


Abb. 4 | 9 Monate postoperativ

gefolgt von adjuvanter Radiatio – die (alleinige oder neoadjuvante) Radiochemotherapie oder die neoadjuvante Chemotherapie vor operativer Sanierung zur Verfügung [3, 4]. Die aktuelle Datenlage zur systemischen Therapie des Vulva-Karzinoms ist noch begrenzt [2, 3].

Auch wenn die alleinige operative Therapie in ihrer Radikalität von der En-bloc-Resektion bis hin zur wide excision in den letzten Jahren minimiert wurde, so ist die Einschränkung der Lebensqualität wie auch die Morbidität für die Patienten nach operativer Exzision weiterhin sehr hoch [8]. In unserer Kasuistik wäre bei einem primären operativen Ansatz, eine modifiziert radikale Vulvektomie mit Entfernung des M. sphinkter ani und dauerhafter Stoma-Versorgung sowie beidseitiger Lymphadenektomie notwendig gewesen, um eine R0-Resektion zu erzielen. Zur Defektdeckung wäre beispielsweise ein Limberg-Lappen oder pudendaler Oberschenkelappen geeignet, um weitestgehend einen Funktionserhalt der Vulva zu erlangen und die Risiken von narbigen Strikturen im Introitusbereich möglichst gering zu halten [8].

Bei steigender Inzidenz des Vulva-Karzinoms – insbesondere bei jüngeren Frauen – und dem berechtigten Anspruch der Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität, gewinnt die neoadjuvante Chemotherapie zunehmend an Bedeutung. In der Literatur werden unterschiedliche Regime mit noch kleinen Fallzahlen beschrieben, welche sich hinsichtlich der Remissionsrate und Toxizität unterscheiden [3, 6, 9–11]. In unserer Kasuistik nehmen wir Bezug auf die Daten von Raspagliesi et al., welche über einen Zeitraum von 7 Jahren insgesamt 10 Patienten primär systemisch behandelt haben [3]. Durch die Therapie mit Cisplatin 70 mg/m² und Paclitaxel 175 mg/m² (plus Ifosfamid 5 g/m²) q3wks für 3 Zyklen konnte bei den unterschiedlichen operativen Vorgehensweisen bei 89% der Patientinnen eine in sano-Resektion erzielt werden. Auch in unserer Kasuistik konnte mithilfe der neoadjuvanten Chemotherapie, welche 4 Zyklen Cisplatin 70 mg/m² und Paclitaxel 175 mg/m² q3wks umfasste, eine deutliche Reduktion des Operationsausmaßes mit Kontinuitäts-Konti-

nenzerhalt erreicht werden. Die Chemotherapie konnte protokollgerecht durchgeführt werden, das Ausmaß der Toxizität war für die Lebensqualität der Patientin kaum einschränkend. Bei unserer Patientin wurde das beste klinische Ansprechen bereits nach 4 Therapiezyklen erreicht. Nach jedem Zyklus Chemotherapie sollte daher eine klinische Re-Evaluation erfolgen und davon abhängig die Entscheidung über einen vorzeitigen Abbruch oder ggf. eine Verlängerung der Chemotherapie um ein oder zwei Zyklen erfolgen.

Als alternative Regime werden in der Literatur Kombinationstherapien mit Cisplatin, Bleomycin und Methotrexat bzw. CCNU anstelle von Cisplatin beschrieben [9, 10]. Beide Regime zeigen allerdings eine maximale Ansprechrate von bis zu 56 % bei deutlich erhöhter Toxizität. Der Versuch, Carboplatin mit Paclitaxel zu kombinieren, wurde durch Han et al. [11] beschrieben, die Erfolgsrate liegt aber unter den auch von uns beschriebenen Tumorreduktionen mittels Cisplatin. Ähnlich gute Ansprechraten wie die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel scheint nur die Kombination von Cisplatin und 5'-Fluoruracil zu bieten [12].

Die neoadjuvante Chemotherapie bietet eine gute Alternative zur primären Radiochemotherapie, welche zwar eine gute Remissionsrate zeigt [2], aber ebenso ein hohes Nebenwirkungsspektrum in sich birgt [6]. Dazu zählen die strahlentherapie-bedingte Proktitis sowie Zystitis oder Vulvovaginitis [2], welche eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität für die Patientinnen darstellen. Folgt der Radio-(chemo-)therapie die Operation, kann es zudem zu einer hohen Rate an Wundheilungsstörungen, Nekrosen und Lymphozelen kommen [3].

■ Fazit für die Praxis

Anhand dieser Kasuistik konnten wir zeigen, dass bei fortgeschrittenem Vulvakarzinom die neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel vor chirurgischer Intervention eine echte Therapiealternative darstellt. Insbesondere zur Vermeidung einer dauerhaften Stoma-Versorgung

und zur Verbesserung der langfristigen Lebensqualität sollte – bei akzeptabler Toxizität – diese Option als Ersatz für eine Radiochemotherapie erwogen werden.

■ Zusammenfassung

Wir berichten über den Fall einer 65-jährigen Patientin, die sich im April 2015 mit einem den M. sphinkter ani infiltrierenden verhornenden Plattenepithelkarzinom der Vulva (cT2 cN0 cM0) in unserer Klinik vorgestellt hat. Eine primäre operative Therapie war nicht möglich. Daher erfolgte die neoadjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin 70 mg/m² und Paclitaxel 175 mg/m² KOF q3wks. Darunter zeigte sich ein deutlicher Regress des Tumors. Nach Anlage eines protektiven Ileostomas wurde die modifizierte radikale Vulvektomie mit Sphinkterteilresektion und primärer Defektdeckung angeschlossen. Die Resektion erfolgte im Gesunden (R0). Die Wundheilung verlief komplikationslos, das Stoma konnte sechs Monate postoperativ, bei gut erhaltenem Sphinktertonus, zurückverlagert werden.

Hentrich A, Kosse J, Kläbisch G, Braun S, Rotmann AR, Jackisch C:
Neoadjuvant chemotherapy in squamous cell carcinoma of the vulva. – Case report and review of the literature

Summary: We report on the history of a 65 years old caucasian woman presenting in our department with locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva involving the musculus sphincter ani (TNM: cT2 cN0 cM0). Hence, initial surgical approach was not feasible in the first place. Thus neoadjuvant chemotherapy was indicated using 4 cycles of cisplatin 70 mg/m² and paclitaxel 175 mg/m² q3wks. This treatment resulted in a good partial remission. After introducing a protective ileostoma, a modified radical vulvectomy including a partial resection of the sphincter ani was performed resulting

in a resection with clear margins (anal 2 mm, other sides >1 cm). Postsurgical course was unremarkable, the ileostoma was replaced after 6 months while the sphinktertonus was in good shape.

Keywords: locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva – neoadjuvant chemotherapy – surgical management

Literatur

1. Diagnosis, Therapy, and Follow - Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k – Level, AWMF Registry No. 015/059, August 2015.) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-059.html> (Zugegriffen: 30.10.2016).
2. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2015. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c51_vulva.pdf;jsessionid=120430184F486A489B7D828C80EC388C.2_cid363?__blob=publicationFile (Zugegriffen: 30.10.2016).
3. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol* 2014; 25: 22–29.
4. Deppe G, Mert I, Belotte J, Winer IS. Chemotherapy of vulvar cancer: a review. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 119–128.
5. Witteveen PO, Velden J, Vergote I, Guerra C, Scarabeli C, Coens C, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally 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* 2009; 20: 1511–1516.
6. Reade C, Eiriksson LR, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 780–789.
7. Horn LC, Schierle K. Pathologie der Präkanzerosen und der Karzinome von Vulva und Vagina sowie morphologische Prognosefaktoren. *Onkologie* 2009; 15: 15–27.
8. de Gregorio N, Schramm A, Ebner F, Janni W. Operative Therapie des Vulvakarzinoms – Wie viel Radikalität ist erforderlich? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76: 746–766.

9. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno G, Mancuso S. Cisplatin (P), Bleomycin (B), and Methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 49–53.

10. Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, et al. 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* 2001; 81: 348–354.

11. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 53–57.

12. Han SN, Vergote I, Amant F. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 865–868.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.



Dr. Anna Hentrich
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Direktor: Prof. Dr. Christian Jackisch
Sana Klinikum Offenbach
Starkenburgering 66
63069 Offenbach

christian.jackisch@sana.de