



“This is a pre-print of an article published in Der Onkologe. The final authenticated version is available online at: <https://doi.org/xxx>”.

Originally published as:

Titel:

Epidemiologie von Krebserkrankungen der Vulva und Vagina in Deutschland

Autorinnen und Autoren: Nina Buttmann-Schweiger¹, Jana Barinoff², Annika Waldmann³, Benjamin Barnes¹, Klaus Kraywinkel¹

¹Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut, Berlin; ² Sankt Gertrauden-Krankenhaus, Berlin, ³ Hamburgisches Krebsregister, Hamburg

Zusammenfassung:

Für die Diagnosejahre seit 2009 ist die bevölkerungsbezogene Krebsregistrierung in ganz Deutschland flächendeckend umgesetzt. Das Zentrum für Krebsregisterdaten führt seitdem jährlich die Krebsregisterdaten der Länder zusammen und schätzt deren Vollständigkeit. Die bundesweiten Krebsneuerkrankungen der Vulva und Vagina (definiert als C51 bzw. C52 nach der derzeit gültigen zehnten Fassung der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10)) wurden auf der Basis vollständiger Landeskrebsregister geschätzt. Aktuell treten jährlich etwa 3 580 Neuerkrankungen auf, wovon knapp 90 % die Vulva betreffen. Eine Zunahme der Krebserkrankungen der Vulva hat in den vergangenen Jahren auch zu einer Zunahme der Sterbefälle geführt. Etwa 930 Frauen verstarben im Jahr 2016 an Vulvakrebs, weitere 190 Frauen verstarben am Vaginalkarzinom. Im jungen Erwachsenenalter treten bösartige Vulva- und Vaginaltumoren nur sehr selten auf, die Erkrankungsraten steigen mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an. Betroffene Frauen sind bei Diagnose einige Jahre älter (73 Jahre) als Frauen mit anderen gynäkologischen Erkrankungen wie Eierstock- oder Gebärmutterkörperkrebs (69 Jahre). Eine von drei Patientinnen mit Krebs der Vulva werden fünf Jahre nach Diagnose an ihrer Erkrankung verstorben sein (relatives Überleben: 68 %). Bei Frauen mit einer Krebserkrankung der Vagina ist die Prognose schlechter. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt hier bei 43%.

Abstract:

Population-based cancer registration in Germany is legally anchored nationwide. Since 2009, the Center for Cancer Registry Data has been collecting the cancer registry data of the federal states every year and determining their completeness. On this basis, cancer of the vulva and vagina were estimated (defined as C51-C52 according to the currently valid tenth version of the International Classification of Diseases (ICD-10)). Currently, about 3 580 new cases occur each year, of which just under 90% affect the vulva. An increase in cancers of the vulva has also led to an increase in deaths in recent years. About 930 women died of vulvar cancer in 2016 and another 190 died of vaginal cancer. In young adulthood, malignant vulvar and vaginal tumors are very rare. The age-specific incidence rates increase with increasing age, continuously. Women with cancer of the vulva or vagina are several years older at diagnosis (73 years) than women with other gynecological diseases such as ovarian or endometrial cancer (69 years). One in three patients with vulvar cancer will have died from their cancer diagnosis five years after diagnosis (relative survival: 68%). Women with cancer of the vagina have an even worse prognosis. The 5-year-relative survival is 43%.

Einführung:

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts wurde in Deutschland ein deutlicher Anstieg der bösartigen Tumoren der Vulva beobachtet, ungeachtet dessen bleibt das Vulvakarzinom eine seltene Krebserkrankung, von der eher ältere Frauen betroffen sind (1,2,3). Die zeitliche Entwicklung des sehr seltenen Scheidenkrebs (Krebs der Vagina) verläuft hingegen konstant (4). Bei beiden Tumorformen sind hauptsächlich zwei Entstehungswege bekannt, einer über die chronische HPV-Infektion, ein anderer auf Basis autoimmun bedingter Prozesse, wie dem Lichen sclerosus. Eine langanhaltende Immunsuppression, z. B. nach Organtransplantation oder bei HIV-Erkrankung kann eine Infektion mit HPV begünstigen und so das Erkrankungsrisiko für beide Krebsarten erhöhen. Gegen einen Teil der Vulva- und Vaginalkarzinome sowie deren Vorstufen bietet die HPV-Impfung einen wirkungsvollen Schutz (5). Die gesetzlich verankerte Untersuchung zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs umfasst auch die Untersuchung der äußeren und inneren Genitalien (6).

Datenquellen und Methoden:

Das Zentrum für Krebsregisterdaten führt jährlich die Krebsregisterdaten der Länder zusammen und schätzt deren Vollständigkeit. Die Angaben zur bundesweiten Inzidenz der Vulva- und Vaginalkarzinome (ICD-10 C51-C52) beruhen auf einer Schätzung der Neuerkrankungen, um für die noch bestehende Untererfassung in einzelnen Bundesländern zu korrigieren. Unter den geschätzten Neuerkrankungen wurden 3,5 % ausschließlich über Todesbescheinigungen dokumentiert (sogenannte DCO-Fälle).

Berichtet werden absolute Zahlen zu Neuerkrankungen aus dem Diagnosejahr 2014 und Sterbefällen aus dem Jahr 2016 sowie altersstandardisierte Raten (alte Europabevölkerung). Um die zeitliche Entwicklung der Inzidenz und Mortalität abbilden zu können, wurden die Daten ab dem Diagnosejahr 2004 ausgewertet. Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderungen (APC) der standardisierten und rohen Erkrankungsdaten mit den entsprechenden 95 % Konfidenzintervallen sind mit Joinpoint 4.6.0.0 berechnet worden (7,8).

Für einen internationalen Vergleich der Inzidenz und Mortalität wurden altersstandardisierte Raten aus öffentlich zugänglichen Quellen zusammengestellt (9-14).

Relative Überlebenseffekte wurden für den Zeitraum 2013-2014 nach der Periodenmethode berechnet (15). Diese bilden die krebbsbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatientinnen und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und gleichen Geschlechts berechnet wird. Als Berechnungsgrundlage der Erwartungswerte für das Überleben der allgemeinen Bevölkerung werden die Periodensterbetafeln des Statistischen Bundesamtes genutzt (16). Für die Berechnung wurden Daten aus sieben Krebsregistern herangezogen, welche die in „Krebs in Deutschland“ beschriebenen Qualitätskriterien erfüllen (1).

Für die Darstellung der Verteilung der Lokalisationen der Vulvatumoren sowie der Anteile der verschiedenen histologischen Typen der Vulva und Vaginaltumoren wurden die tatsächlich gemeldeten Fälle aus den Diagnosejahren 2012-2014 (ohne DCO-Fälle und ohne Fälle aus Baden-Württemberg) genutzt. Die Einteilung der Krebstypen nach Histologie beruht auf der aktuellen Einteilung der „Surveillance of Rare Cancers in Europe“ - Initiative (17). Dort nicht genannte Codes, die im Datensatz jedoch vorkamen, wurden unter der Kategorie „sonstige Tumoren“ zusammengefasst. Alle Auswertungen beziehen sich auf alle bösartigen Tumoren der jeweiligen Lokalisation, auch wenn zur besseren Lesbarkeit teilweise von Vulva- oder Vaginalkarzinomen die Rede ist.

Ergebnisse:

In Deutschland waren etwa 3 580 Frauen im Jahr 2014 von malignen Neoplasien der Vulva oder Vagina betroffen. Von 100 000 Frauen erkrankten demnach insgesamt vier Frauen an einem bösartigen Tumor der Vulva und eine Frau an einer Krebserkrankung der Vagina (altersstandardisierte Neuerkrankungsraten) [Tabelle 1].

Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bei den Neuerkrankungsraten an Krebserkrankungen der Vulva über den Raten der Vergleichsländer (Niederlande, Belgien, Tschechien, US-SEER, Österreich, Polen), lediglich die Rate in Großbritannien (UK) liegt in ähnlicher Höhe. Die Krebsneuerkrankungsraten der Vagina liegen in allen beschriebenen Ländern <1 pro 100 000 Frauen, am niedrigsten sind die Raten in Polen und in den Niederlanden [Abbildung 1].

Die Erkrankungsraten steigen mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Mehr als die Hälfte der Neuerkrankungen werden jeweils bei Frauen ab 70 Jahren diagnostiziert (Vulva: 1 700 Neuerkrankungen, Vagina: 220 Neuerkrankungen) [Abbildung 2]. Das mittlere Erkrankungsalter für beide Krebsarten liegt bei 73 Jahren [Tabelle 1].

In Deutschland sterben jährlich etwa 1 120 Frauen an einer malignen Neoplasie der Vulva oder Vagina [Tabelle 1]. Die altersstandardisierte Sterblichkeitsrate bei bösartigen Tumoren der Vulva liegt bei 1 pro 100 000 Frauen, und bei Scheidenkrebs bei 0,2 pro 100 000 Frauen. Lediglich Großbritannien und Tschechien überschreiten die Rate von 1 pro 100 000 Frauen beim Vulvakarzinom geringfügig. Die Sterberate am Vaginalkarzinom liegt in allen verglichenen Ländern unter 0,5 pro 100 000 Frauen [Abbildung 1].

Der zeitliche Verlauf der Erkrankungs- und Sterberaten an Krebserkrankungen der Vulva ist von einem starken Anstieg der Neuerkrankungsraten in den Jahren 2004-2010 um jährlich 8,2 % geprägt (95 % KI 6,0 bis 10,3), der sich seit dem Diagnosejahr 2010 jedoch nicht weiter fortsetzt (APC -1,8 %; 95 % KI -5,0 bis 1,5). Für die Sterblichkeit scheint diese Trendänderung noch nicht erreicht (APC 2004-2016: +2,4 %; 95 % KI 1,6-3,3). Die Neuerkrankungs- und Sterberaten am Vaginalkarzinom verlaufen über die Zeit insgesamt stabil [Abbildung 3].

In Deutschland verstirbt eine von drei Patientinnen mit Krebs der Vulva innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose an ihrer Erkrankung (relatives 5-Jahresüberleben 68 %; 95 % KI 65-71). Frauen mit einer Krebserkrankung der Vagina haben eine schlechtere Prognose. Das relative 5-Jahresüberleben beträgt bei dieser Erkrankung 43 % (95 % KI 36-50) [Tabelle 1].

Histologisch handelt es sich bei den bösartigen Tumoren der Vulva und Vagina überwiegend um Plattenepithelkarzinome. Bei den Krebserkrankungen der Vagina sind die Adenokarzinome der zweithäufigste histologische Typ (10 %), während diese bei den Vulvatumoren seltener vorkommen (1 %). Das maligne Melanom macht 6 % aller Krebserkrankungen der Vagina aus, sein Anteil ist damit höher als bei der Vulva (2 %). Weitere zwei Prozent der Vulvakarzinome sind histologisch als Morbus Paget dokumentiert. Vier Prozent der Vulva- und elf Prozent der Vaginal-Tumoren gehören histologisch keiner der oben genannten Gruppen an oder sind nicht näher klassifiziert. Eine sehr seltene Form des Vaginalkarzinoms stellt das klarzellige Adenokarzinom dar (Neuerkrankungsrate <1 pro 1 Million Frauen), das bereits bei Frauen im mittleren Erwachsenenalter auftritt. Sieben von acht Fällen wurden bereits vor dem 70. Lebensjahr diagnostiziert.

Zur Verteilung der Lokalisation neu diagnostizierter Vulvatumoren sind in 65 % der dokumentierten Fälle keine Angaben vorhanden. An den Labia minora et majora sowie an der als „mehrere Teilbereiche überlappenden“ Lokalisation verteilen sich die Tumoren etwa gleichmäßig. Etwa 5 % sind als Klitoristumoren gekennzeichnet [Abbildung 4].

Diskussion und Ausblick:

In Deutschland werden jährlich rund 230 000 Frauen mit einer Krebserkrankung diagnostiziert. Bösartige Neubildungen der Vulva und Vagina sind mit 3 600 Fällen pro Jahr im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumorerkrankungen wie Brustkrebs (ca. 70.000 Fälle), Gebärmutter- (~10.000) oder auch Eierstockkrebs (~7.000 Fälle) eher selten (1). Aber nicht nur in absoluten Zahlen, sondern auch bei Betrachtung der altersstandardisierten Raten fallen diese Erkrankungen in die Gruppe der seltenen Krebserkrankungen, die für die europäische Bevölkerung definiert sind über eine Inzidenz von < 6 Fällen pro 100.000 Einwohnern (17).

Während die Inzidenz der Vaginalkarzinome in Deutschland in den letzten 15 Jahren weitgehend stabil war, deuten unsere Analysen der bundesweiten Daten mittlerweile auf ein Abflachen („levelling off“) des zuvor beschriebenen Anstiegs der Vulvakarzinome (2,3) in den letzten Jahren hin (Abbildung 3). Für Großbritannien, das aktuell ähnliche Neuerkrankungsraten wie Deutschland aufweist, scheint der Anstieg hingegen noch ungebrochen (18). Für Deutschland wurde der stärkste Anstieg für jüngere Frauen (30-49 Jahre) beschrieben (3, 20).

Die Prognose für Vulvakrebs-Patientinnen ist vergleichbar mit der von Erkrankten an Gebärmutterhalskrebs. Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei 68 %. Vaginalkarzinom-Patientinnen versterben im Vergleich deutlich häufiger an ihrer Krebserkrankung (5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 44 %). Im internationalen Vergleich liegt Deutschland bei den relativen Überlebensaussichten für Krebserkrankungen der Vulva und Vagina deutlich über dem europäischen Durchschnitt, vergleichbar mit anderen Ländern Zentraleuropas (Österreich, Belgien, Frankreich, Schweiz und Niederlande) (19). Die Ergebnisse variieren auf europäischer Ebene mit Werten überwiegend zwischen 35 % und 45 % für die Vagina nicht sehr stark. Bei der Vulva variieren die relativen Überlebensaussichten bereits innerhalb Zentraleuropas mit Werten zwischen 58 % (Österreich) und 73 % (Niederlande), innerhalb gesamt Europas sogar um mehr als 15 Prozentpunkte zwischen Nord- und Osteuropa (69 % in Nordeuropa, 52 % in Osteuropa). Ob diese Unterschiede auf differierende Behandlungsregime bzw. –möglichkeiten oder auf unterschiedliche Maßnahmen zur Früherkennung zurückgeführt werden können, bleibt zu untersuchen. In Deutschland existiert derzeit kein spezifisches Früherkennungsprogramm zur Detektion von Neubildungen an der Vagina und Vulva. Allerdings sind die Inspektion der äußeren und der inneren Genitale Bestandteil der gesetzlich verankerten Früherkennung des Zervixkarzinoms (6).

Eine der Besonderheiten der hier betrachteten Erkrankungen ist darin zu sehen, dass vor allem die ältere Frau betroffen ist, so liegt das mediane Erkrankungsalter mit 73 Jahren rund vier Jahre später als beim Endometrium- und Ovarialkarzinom, neun Jahre später als beim Brustkrebs und 20 Jahre später als beim Zervixkarzinom. Werden die Vaginaltumoren gemäß ihrer Histologie differenziert und das Erkrankungsalter betrachtet, sticht das seltene klarzellige Adenokarzinom heraus. Beruhend auf unseren Daten liegt das mediane Erkrankungsalter bei 59 Jahren, sieben von acht Fällen werden vor dem 70. Lebensjahr diagnostiziert. Unter Risiko stehen insbesondere Frauen, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft das Präparat Diethylstilbestrol (DES) zur vermeintlichen Reduktion von Fehlgeburten eingenommen hatten (21). Aufgrund seiner teratogenen und kanzerogenen Eigenschaften wurde das Medikament in den 1970er Jahren vom Markt genommen (22).

Den Großteil der Diagnosen bei den Tumoren der Vulva und der Vagina machen die Plattenepithelkarzinome aus. Eine Infektion mit HPV ist einer der wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung von Karzinomen dieser Histologie. Die in Deutschland im Jahr 2007 eingeführte HPV-Impfung bei Mädchen kann hinsichtlich der Effekte auf die Inzidenz im Jahr 2014 noch keine Wirkung entfaltet haben, da sich die ältesten Geimpften gerade einmal im 3. Lebensjahrzehnt befinden, einem Alter, in dem Tumoren der Vulva und der Vagina ohnehin extrem selten auftreten. Bis zum Beschluss der Einführung der flächendeckenden klinischen Krebsregistrierung durch das Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz im Jahr 2013 wurden in situ-Vorstufen der Krebserkrankungen der Vulva und Vagina nicht oder nur unsystematisch in den epidemiologischen

Krebsregistern erfasst. Mit dem KFRG änderte sich die Situation und die in situ-Varianten dieser Neubildungen (D07.1 und D07.2) wurden zu meldepflichtigen Erkrankungen. Aufgrund der inzwischen flächendeckend vollzogenen Implementierung der klinischen Krebsregister kann erwartet werden, dass zukünftig bundesweite Auswertungen zur Frage der Inzidenzveränderung im zeitlichen Verlauf oder zu regionalen Inzidenzunterschieden der in situ-Tumoren vor dem Hintergrund der regionalen Impfraten möglich werden.

Quellenangaben:

- 1) Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017
- 2) Hollecze B et al. Vulvar cancer in Germany: increase in incidence and change in tumour biological characteristics from 1974 to 2013. Acta Oncol. 2017. doi:10.1080/0284186X.2017.1360513
- 3) Buttman-Schweiger N et al. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis
- 4) Datenbankabfrage zur altersstandardisierten Neuerkrankungsrate pro 100.000 Einwohner in Deutschland (alte Europa-Standardbevölkerung), Vagina (C52), Geschlecht: weiblich , Jahre: 1999 - 2014 vom 07.03.2019 www.krebsdaten.de
- 5) Krebsinformationsdienst zur HPV-Impfung, Deutsches Krebsforschungszentrum <https://www.krebsinformationsdienst.de>
- 6) Starker A et al. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme, Bundesgesundheitsblatt 2018 · 61:1491–1499 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2842-8>
- 7) Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0 - April 2018; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute
- 8) Kim H-J et al. (2000) "Permutation Tests for Joinpoint Regression with Applications to Cancer Rates", Statistics in Medicine 19, 335-351. (correction: 2001;20:655). Correction to Table 1(a) of Kim, et al. is provided as a PDF at <http://surveillance.cancer.gov/documents/joinpoint/table1.pdf>
- 9) Netherlands Cancer Registry <http://www.cijfersoverkanker.nl/?language=en>
- 10) Krebsregisterdaten Polens: Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- 11) Krebsregisterdaten Tschechiens: SVOD Web Portal www.svod.cz/?sec=aktuality&lang=en
- 12) Belgian Cancer Registry www.kankerregister.org
- 13) Krebsregisterdaten der USA: National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program <http://seer.cancer.gov/canques/incidence.html> (Inzidenz); <http://seer.cancer.gov/canques/mortality.html> (Mortalität)
- 14) Großbritannien www.cruk.org/cancerstats
- 15) Brenner H et al. (2004) Period analysis for 'up-to-date' cancer survival data: theory, empirical evaluation, computational realisation and applications. Eur J Cancer 40(3):326-35.
- 16) Amtliche Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes <https://www.destatis.de>
- 17) RareCare www.rarecare.eu
- 18) <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/incidence#heading-Two>
- 19) Sant M et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study; European Journal of Cancer 51 (2015) 2191–2205
- 20) Hampf M et al. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. Gynecol Oncol. 2008;109:340–345
- 21) Hu D et al. Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: Update after 40-year follow-up. Gynecol Oncol. 2017 Sep;146(3):566-571. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.028
- 22) IARC Monographs Volume 100A – Diethylstilbestrol

Interessenskonflikte

Die Autoren geben an, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Schlüsselwörter (deutsch):

Krebs, Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom, Inzidenz, Überleben, Epidemiologie, Krebsregister, Deutschland

Keywords:

vaginal cancer, vulvar cancer, incidence, survival, epidemiology, cancer registries, Germany

Tabellen und Abbildungen:

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C52 (Vagina) und ICD-10 C51 (Vulva)

	Vagina	Vulva
Neuerkrankungen 2014	453	3130
rohe Erkrankungsrate 2014	1,1 je 100 000 Frauen	7,6 je 100 000 Frauen
standardisierte Erkrankungsrate 2014	0,6 (alter Europastandard)	4,4 (alter Europastandard)
mittleres Erkrankungsalter 2014	73	73
Sterbefälle 2016	189	937
rohe Sterberate 2016	0,5 je 100 000 Frauen	2,2 je 100 000 Frauen
standardisierte Sterberate 2016	0,2 (alter Europastandard)	1,0 (alter Europastandard)
mittleres 5-Jahres relatives Überleben	43% (95%KI 36-50)	68% (95%KI 65-71)

Abbildung 1: Altersstandardisierte Krebsneuerkrankungs- und Sterberaten Vulva (ICD-10 C51) und Vagina (ICD-10 C52) im internationalen Vergleich, pro 100 000 Frauen, alte Europastandardbevölkerung, ausgewählte Regionen, 2014

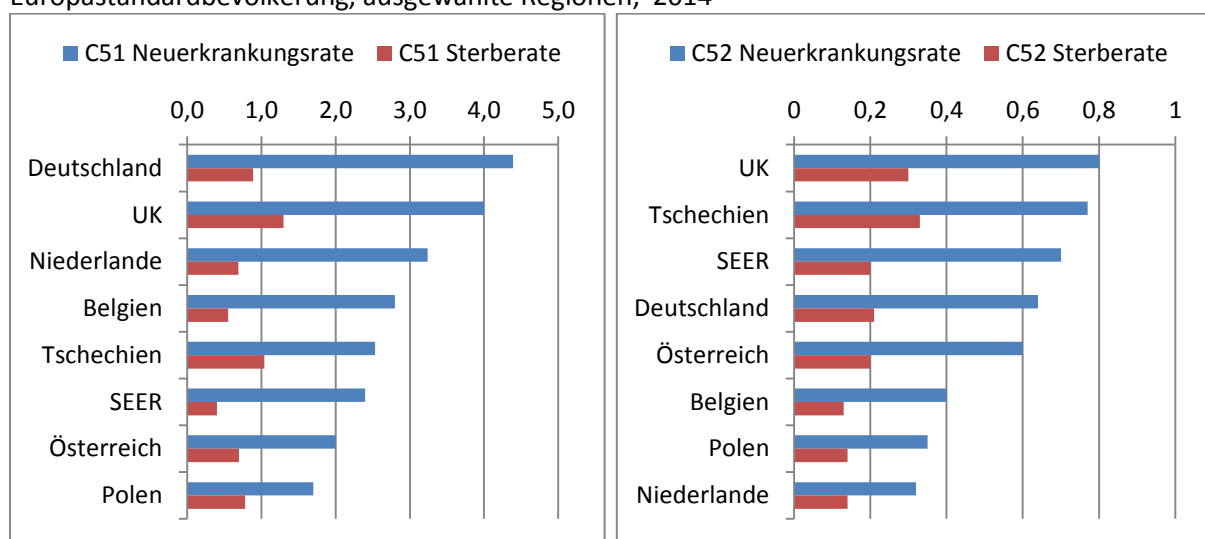


Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungen (Rauten, Skala links) und rohe Erkrankungsraten je 100 000 Frauen (Säulen, Skala rechts), Vulva (ICD-10 C51) und Vagina (ICD-10 C52), Deutschland, 2014

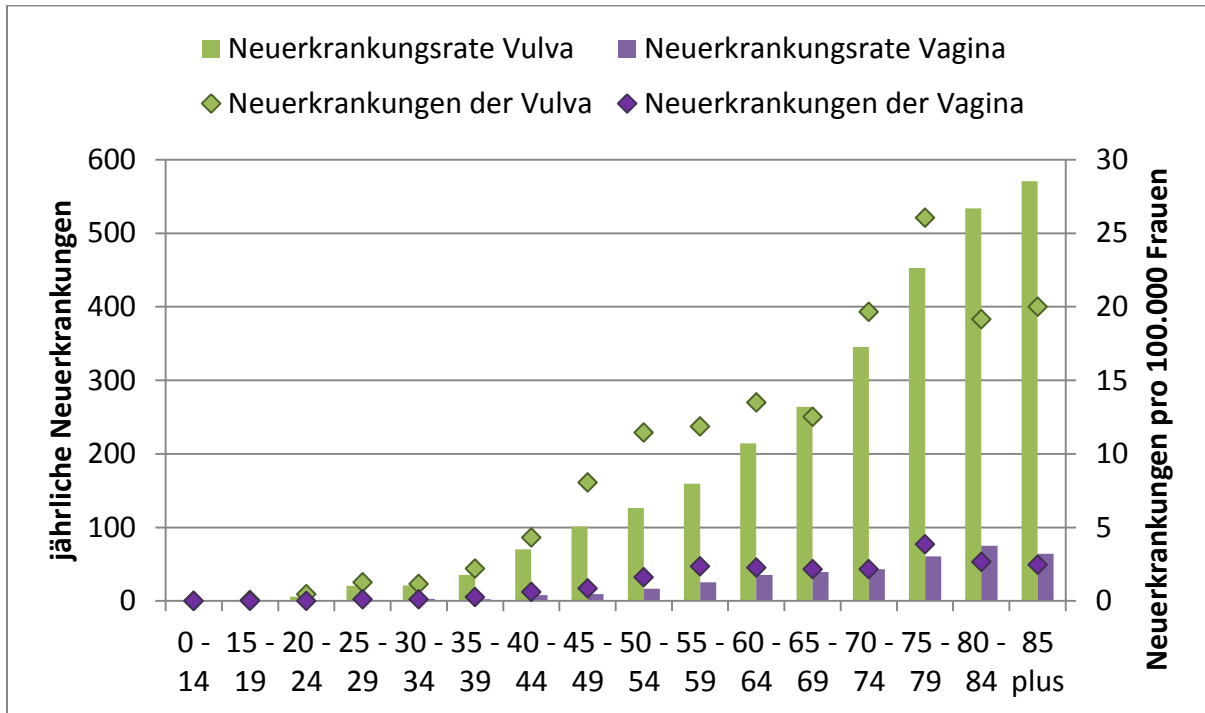


Abbildung 3. Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, Vulva (ICD-10 C51, links), und Vagina (ICD-10 C52, rechts), Deutschland 2004-2014, Sterblichkeit bis 2016

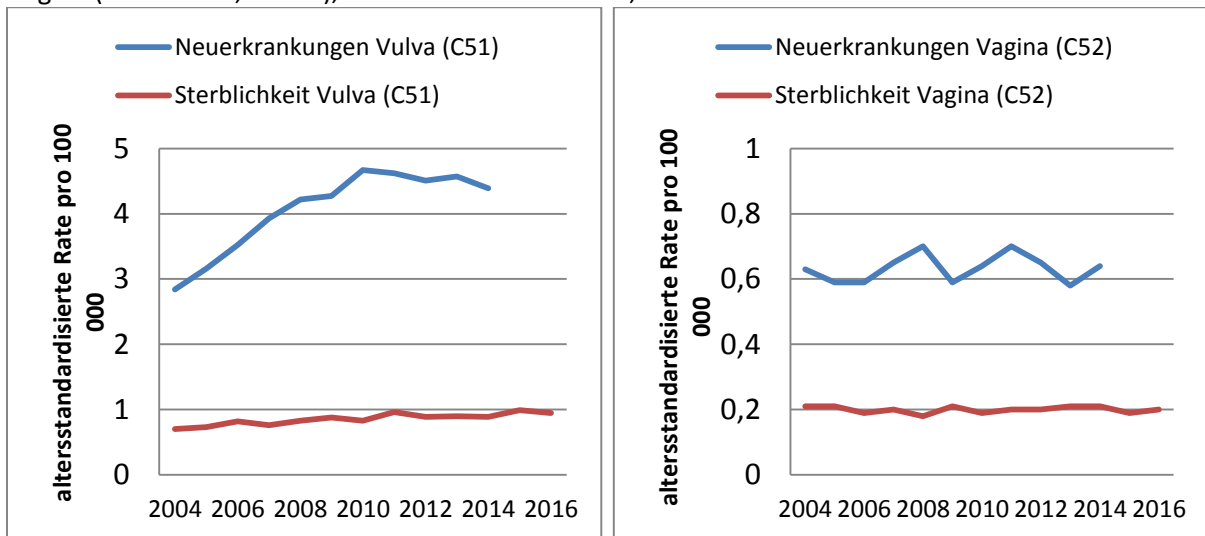


Abbildung 4: Verteilung der Lokalisationen maligner Vulvatumoren (ICD-10 C51), Deutschland, 2012-2014 (ohne DCO-Fälle, ohne Maligne Melanome, ohne Baden-Württemberg)

