

---

Aus der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Janni

**Risiko einer Harninkontinenz nach Teilresektion der Urethra bei  
Patientinnen mit Vulvakarzinom**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

**vorgelegt von**

Bettina Johanna Langkamp

**2011**

---

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan**

**Referent: apl. Prof. Dr. Monika Hampf**

**Korreferent: Prof. Dr. Peter Albers**

---

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie .....	1
1.2	Risikofaktoren für vulväre intraepitheliale Neoplasien und HPV-positive Vulvakarzinome .....	5
1.2.1	HPV-Infektion.....	5
1.2.2	Anzahl der bisherigen Sexualpartner.....	5
1.2.3	Nikotinabusus .....	6
1.2.4	Sonstige Risikofaktoren .....	6
1.3	Protektive Faktoren.....	6
1.4	Histopathologie und Stadien des Vulvakarzinoms.....	7
1.5	Klinik .....	8
1.5.1	HPV-negatives Vulvakarzinom .....	8
1.5.2	HPV-positives Vulvakarzinom.....	9
1.6	Lokalisation.....	9
1.7	Therapie.....	11
1.7.1	Stadienabhängige operative Therapiemaßnahmen.....	11
1.7.2	Strahlentherapie.....	13
1.7.3	Chemotherapie .....	14
1.8	Prognose .....	14
1.9	Ziel der Arbeit und Fragestellung.....	14
1.10	Aspekte der Harninkontinenz.....	16
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Patientinnenkollektiv .....	18
2.2	Prätherapeutische Diagnostik.....	20
2.3	Operative Verfahren .....	21
2.3.1	Lokale Exzision .....	21
2.3.2	Skinning-Vulvektomie .....	21
2.3.3	Partielle Vulvektomie .....	22
2.3.4	Radikale Vulvektomie .....	22
2.3.5	CO <sub>2</sub> - Laserexzision und CO <sub>2</sub> - Laservaporisation .....	26
2.3.6	Lymphonodektomie.....	27
2.4	Urodynamische Messung .....	28
2.4.1	Zystotonometrie .....	28
2.4.2	Druckflussmessung.....	30
2.4.3	Urethrozystotonometrie (UCT).....	31
2.5	Statistische Evaluation.....	33
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Alter der Patientinnen .....	34
3.2	Tumorlokalisation.....	34
3.3	Angewandte operative Behandlung an der Vulva.....	36
3.3.1	Untersuchungsgruppe mit Urethraresektion (n = 19).....	36
3.3.2	Kontrollkollektiv (n = 21) .....	37
3.3.3	Operation der Leistenlymphknoten .....	37
3.4	Postoperative Behandlung.....	37
3.4.1	Untersuchungsgruppe (n = 19) .....	37
3.4.2	Kontrollkollektiv (n = 21) .....	39
3.5	Übersicht: Primäre und adjuvante Therapie .....	40
3.6	Einzelfalldarstellung: Untersuchungsgruppe .....	41
3.7	Nachbeobachtungen.....	45
3.7.1	Allgemeines .....	45

---

3.7.2	Miktionsverhalten .....	45
3.8	Ergebnisse der urodynamischen Messung.....	46
3.8.1	Urodynamische Messung: Patientin SM (Untersuchungsgruppe) ....	46
3.8.1.1	Anamnese.....	46
3.8.1.2	Zystotonometrie .....	47
3.8.1.3	Urethradruckprofil .....	48
3.8.2	Urodynamische Messung: Patientin FI (Untersuchungsgruppe) .....	48
3.8.2.1	Anamnese.....	48
3.8.2.2	Zystotonometrie .....	49
3.8.2.3	Urethradruckprofil .....	49
3.8.3	Urodynamische Messung: Patientin SH (Untersuchungsgruppe).....	49
3.8.3.1	Anamnese.....	49
3.8.3.2	Zystotonometrie .....	50
3.8.3.3	Urethradruckprofil .....	51
3.8.4	Urodynamische Messung: Patientin LI (Untersuchungsgruppe).....	51
3.8.4.1	Anamnese.....	51
3.8.4.2	Zystometrie .....	52
3.8.4.3	Urethradruckprofil .....	53
3.8.5	Urodynamische Messung: Patientin BV (Untersuchungsgruppe)....	53
3.8.5.1	Anamnese.....	53
3.8.5.2	Zystotonometrie .....	55
3.8.5.3	Urethradruckprofil .....	55
3.8.6	Urodynamische Messung: Patientin NC (Kontrollkollektiv).....	56
3.8.6.1	Anamnese.....	56
3.8.6.2	Zystotonometrie .....	57
3.8.6.3	Urethradruckprofil .....	57
4	Diskussion .....	60
5	Zusammenfassung .....	76
6	Literaturverzeichnis .....	78
7	Danksagung .....	83

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist das vierthäufigste gynäkologische Karzinom. Die Inzidenz einer Neoplasie der Vulva liegt bei 2,5/100.000 (2004), wobei ein Anstieg der Inzidenz von 20 % während des Zeitraumes von 1973 - 2000 zu verzeichnen ist<sup>1</sup>.

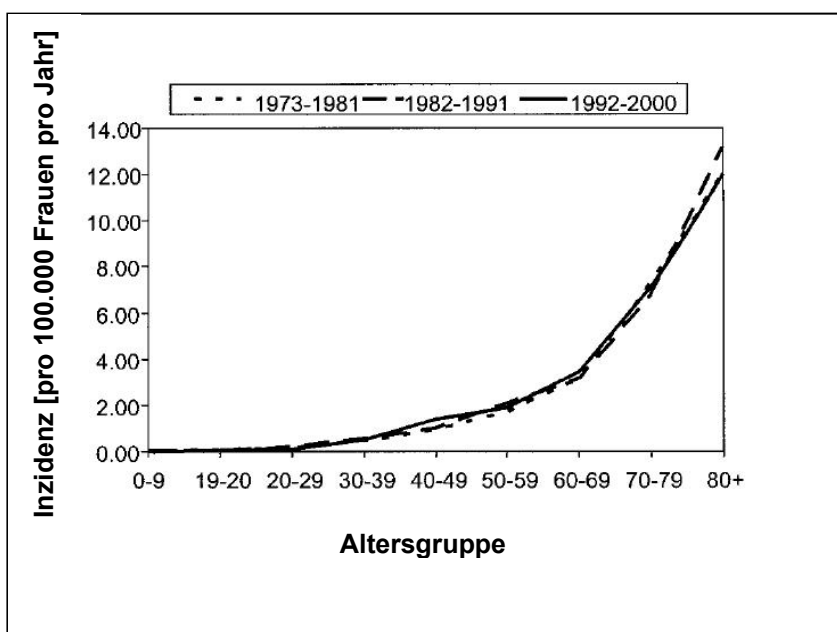


Abb. 1: Inzidenz des Vulvakarzinoms in Abhängigkeit vom Alter und Jahr der Diagnose<sup>1</sup>.

Die Rate an Neuerkrankungen in Deutschland beträgt etwa 1600 Frauen pro Jahr<sup>2</sup>, die Anzahl der Sterbefälle im Jahr 2007 betrug 657<sup>3</sup>.

Histologisch lässt sich das Vulvakarzinom in diverse Subtypen einteilen, von denen das Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von 90 % den häufigsten malignen Tumor der Vulva darstellt. Seltener finden sich Maligne Melanome (Anteil: 3 - 5 %), Adenokarzinome (Anteil: 3 - 5 %) und Basalzellkarzinome (Anteil: 1 - 2 %). Hinsichtlich der Ätiologie können beim Plattenepithelkarzinom grundsätzlich zwei verschiedene Subtypen

unterschieden werden: Das gut differenzierte, verhornende, meist HPV-negative Plattenepithelkarzinom und das HPV-positive, oft nicht verhornende, basaloide oder kondylomatöse Plattenepithelkarzinom.

Damit verbunden ist eine zweigipflige Verteilung des Erkrankungsalters. Es zeigt sich, dass die HPV-positiven Vulvakarzinome vor allem bei jüngeren Frauen (Altersgipfel: 55 Jahre) auftreten, während die HPV-negativen Vulvakarzinome vor allem im Alter von > 70 Jahren (Altersgipfel: 77 Jahre) diagnostiziert werden<sup>4</sup>.

In der Regel entwickeln sich die HPV-positiven Vulvakarzinome stufenweise über vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN), die häufigste prä maligne Erkrankung der Vulva. Die schwere VIN 3 gilt als Präkanzerose. Die Angaben über die Progressionsrate der unbehandelten VIN 3 variieren zwischen 4 - 7 %<sup>5</sup> und 88 %<sup>6</sup>, da nur wenige unbehandelte Fälle beobachtet werden konnten. Nachfolgend wird die Einteilung der VIN aufgezeigt:

**Tabelle 1: Einteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)**

**Grad der vulvären  
intraepithelialen Neoplasie**

<b>VIN 1 (leichte Dysplasie)</b>	Proliferation atypischer Basalzellen im basalen Epitheldrittel mit reifem, normalem Plattenepithel an der Oberfläche
<b>VIN 2 (mittelgradige Dysplasie)</b>	Atypische Epithelproliferation in den basalen zwei Dritteln mit atypischen Mitosen und Einzellzellverhornung, aber weitgehend normalem Epithel an der Oberfläche
<b>VIN 3 (schwere Dysplasie, Carcinoma in situ) Formen:</b>	Das gesamte Epithel besteht aus atypischen Basalzellen mit atypischen Mitosen, Einzellzellverhornungen und gelegentlich auftretenden Hornperlen. Die Basalmembran ist intakt.
- kondylomatöser Typ (HPV-positiv)	
- basaloider Typ (HPV-positiv)	
- differenzierter Typ (HPV-negativ)	

Diese Nomenklatur der VIN wurde von der International Society of the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) im Jahr 2005 revidiert<sup>7</sup> in dem Sinne, dass eine VIN 1 eine gutartige, den Kondylomen zuzurechnende Läsion darstellt, die kein Progressionspotential und somit keinen Krankheitswert hat. Aus diesem Grund besteht die Terminologie VIN 1 nicht mehr. Die VIN 2 und 3 wurden zur schweren vulvären intraepithelialen Neoplasie zusammengefasst (VIN 3). Die Begriffe bowenoide Papulose, Morbus Bowen, Erythroplasie Queyrat und Carcinoma in situ simplex sind veraltete Bezeichnungen für eine VIN 3<sup>8</sup>.



Abb. 3: VIN 3<sup>9</sup>

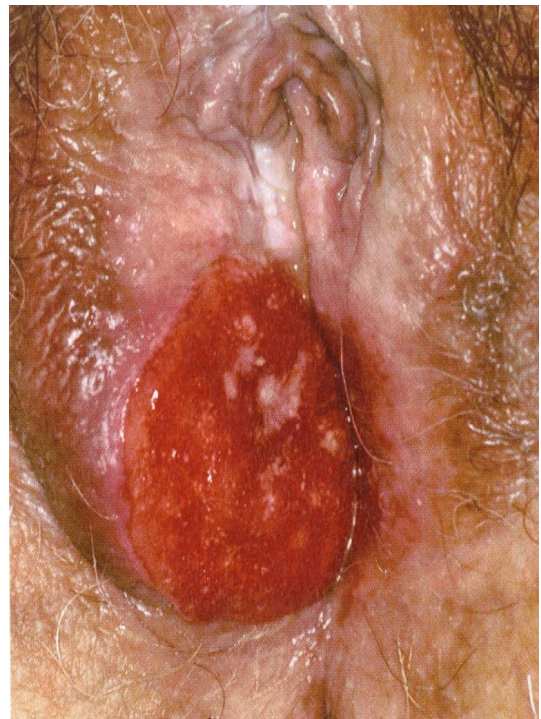


Abb. 2: VIN 3<sup>9</sup>, multifokal

Humane Papillomaviren spielen bei der Pathogenese der kondylomatösen oder basaloiden VIN eine herausragende Rolle. In über 80 - 90 % der VIN 3 lassen sich HP-high-risk-Viren nachweisen. Diese Form der VIN stellte eine Präkanzerose für das HPV-positive Vulvakarzinom der jungen Frauen dar. Insbesondere ist hier der HPV-high-risk-Typ 16 hervorzuheben, der ein ausgeprägtes onkogenes Potential besitzt und in 80 - 90 % dieser vulvären Veränderungen isoliert werden konnte. Die Inzidenz der VIN hat in den

letzten Jahrzehnten stark zugenommen: Daten aus den USA zeigen, dass die Inzidenz der VIN 1973 noch bei 0,6/100.000 lag, während sie im Jahre 2000 bereits 2,9/100.000 Frauen betrug<sup>1</sup>. Im Vergleich zum Anstieg der Inzidenz des Vulvakarzinoms von 20 % bedeutet dies einen Anstieg von 411 %.

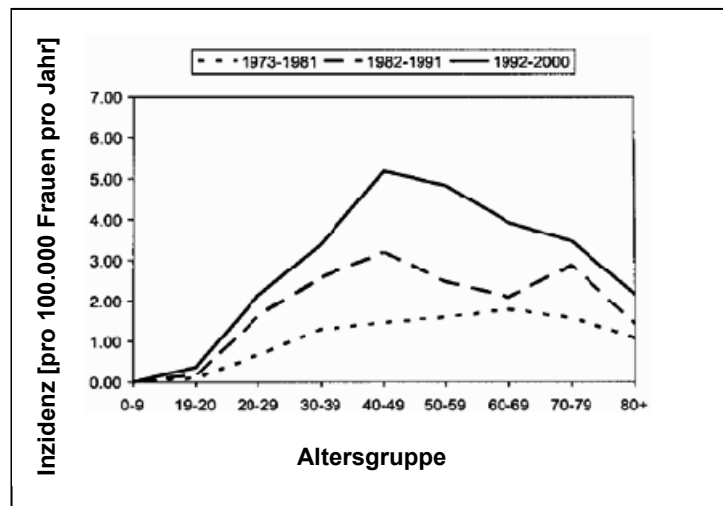


Abb. 4: Inzidenz der VIN III in Abhängigkeit vom Alter der Patientin und dem Jahr der Diagnose<sup>1</sup>.

Die signifikante Zunahme ist einerseits auf die verbesserten Maßnahmen in der Diagnostik, andererseits auf die nicht unbeträchtlich ansteigende Inzidenz der HPV-Neuinfektionen zurückzuführen. Das HPV-negative, differenzierte Vulvakarzinom entsteht meist auf dem Boden einer chronischen Hautschädigung z.B. eines Lichen sclerosus et atrophicus oder eines Lichen ruber.



## 1.2 Risikofaktoren für vulväre intraepitheliale Neoplasien und HPV-positive Vulvakarzinome

### 1.2.1 HPV-Infektion

Die HPV-Infektion ist der bedeutendste ätiologische Faktor für die Entwicklung einer undifferenzierten VIN. Überdies begünstigt ein Nikotinabusus sowie eine Immunsuppression, vor allem infolge einer HIV-Infektion<sup>10</sup>, die Infektion mit HP-Viren. Die HPV-Infektion ist die häufigste sexuell übertragene Erkrankung weltweit. Eine Studie aus den USA untersuchte 608 Studentinnen, von denen 26 % zu Beginn der über drei Jahre angelegten Studie bereits HPV-positiv waren. Nach Abschluss der Studie waren 60 % der Studentinnen HPV-positiv. Die kumulative Inzidenz für eine HPV-Infektion während dieser drei Jahre betrug bei diesem Kollektiv 43 %. Es zeigte sich eine direkte Relation zwischen dem Nachweis von HPV und der Anzahl an männlichen Sexualpartnern innerhalb eines Jahres. Als weitere Risikofaktoren wurden ein jüngeres Alter, ein erhöhter Alkoholkonsum, ein überdurchschnittliches Ausüben von Vaginalsex und das Praktizieren von analem Geschlechtsverkehr benannt<sup>11</sup>. Eine im Jahr 2002 veröffentlichte Studie berichtete, dass Frauen innerhalb von 24 Monaten nach einer initialen Infektion mit HPV mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 % eine Infektion mit einem anderen HPV-Typ erlangen<sup>12</sup>.

### 1.2.2 Anzahl der bisherigen Sexualpartner

Eine Studie aus den USA zeigte 1990, dass Frauen mit fünf oder mehr bisherigen Sexualpartnern im Vergleich zu Frauen mit keinem oder einem bisherigen Sexualpartner ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko haben, an einem Vulvakarzinom zu erkranken<sup>13</sup>, da sie ein erhöhtes Risiko haben sich mit HPV zu infizieren.

### 1.2.3 Nikotinabusus

Gegenwärtige Raucherinnen haben nicht nur ein höheres Risiko für eine Neoplasie der Vulva als frühere Raucherinnen, auch wenn diese über lange Zeit oder in höherem Maße geraucht haben<sup>13-15</sup>, sondern auch ein höheres Risiko, sich mit HPV zu infizieren<sup>16</sup>. Andere Untersuchungen zeigten eine dosisabhängige Relation von Nikotinabusus und dem erhöhten Risiko für Condylomata acuminata<sup>17</sup>, eine Erkrankung, die in < 90 % durch die beiden Low-risk-HP-Viren 6 und 11 ausgelöst wird.

### 1.2.4 Sonstige Risikofaktoren

Brinton et al. zeigten eine Assoziation des Vulvakarzinoms mit einer Seropositivität für Herpes simplex Typ 2 und einer Seropositivität für Chlamydia trachomatis<sup>13</sup>.

## 1.3 Protektive Faktoren

Als protektive Maßnahme stellte sich vor allem die Verwendung von Präservativen heraus. Frauen, die für mindestens fünf Jahre diese Methode wählten, konnten das Risiko einer Infektion im Vergleich zu Frauen, die keine Präservative benutzten, um 50 % reduzieren<sup>13</sup>. Hierbei ist zu beachten, dass Kondome das Risiko für eine HPV-Infektion zwar reduzieren, aber keinen absoluten Schutz bieten können, da die Übertragung der Viren auch über die infizierte Haut der Vulva, sowie die der männlichen Genitalregion erfolgen kann. Die Zirkumzision des Partners soll ebenso das Risiko der HPV-Infektion vermindern. Folglich haben Frauen, die keinen Sexualverkehr praktizieren, praktisch kein Risiko, sich mit HPV zu infizieren.

## 1.4 Histopathologie und Stadien des Vulvakarzinoms

Im Folgenden wird die Zuordnung des Vulvakarzinoms anhand der FIGO-Stadien und der TNM-Klassifikation dargestellt:

**Tabelle 2: Klassifikation des Vulvakarzinoms nach FIGO und TNM nach UICC<sup>18</sup>**

<b>FIGO- Stadium</b>	<b>TNM - Klassifikation</b>	<b>Klinischer Befund</b>
<b>0</b>	<b>Tis N0 M0</b>	Carcinoma in situ
<b>I</b>	<b>T1 N0 M0</b>	Tumor begrenzt auf Vulva größter Durchmesser < 2 cm keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>IA</b>	<b>T1a N0 M0</b>	Stromainvasion < 1,0 mm
<b>IB</b>	<b>T1b N0 M0</b>	Stromainvasion > 1,0 mm
<b>II</b>	<b>T2 N0 M0</b>	Tumor begrenzt auf Vulva größter Durchmesser > 2cm keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>III</b>	<b>T1 N1 M0</b>	Tumor begrenzt auf Vulva größter Durchmesser < 2 cm unilaterale regionäre Lymphknotenmetastasen
	<b>T2 N1 M0</b>	Tumor begrenzt auf Vulva Durchmesser > 2cm unilaterale regionäre Lymphknotenmetastasen
	<b>T3 N0 M0</b>	Tumor infiltriert distale Urethra, Vagina oder Anus keine regionären Lymphknotenmetastasen
	<b>T3 N1 M0</b>	Tumor infiltriert distale Urethra, Vagina oder Anus unilaterale Lymphknotenmetastasen
<b>IVA</b>	<b>T1 N2 M0</b>	Tumor begrenzt auf Vulva größter Durchmesser < 2 cm bilaterale regionäre Lymphknotenmetastasen
	<b>T2 N2 M0</b>	Tumor begrenzt auf Vulva Durchmesser > 2cm bilaterale regionäre Lymphknotenmetastasen
	<b>T3 N2 M0</b>	Tumor infiltriert distale Urethra, Vagina oder Anus bilaterale regionäre Lymphknotenmetastasen

	<b>T4 jedes N M0</b>	Tumor infiltriert Schleimhaut der Blase, des Rektums oder der proximalen Anteile der Urethra; Fixation am Knochen
<b>IVB</b>	<b>jedes T jedes N M1</b>	Tumor jeglicher Größe mit oder ohne positiven Leistenlymphknoten; Fernmetastasen (einschließlich Beckenlymphknotenmetastasen)

## 1.5 Klinik

### 1.5.1 HPV-negatives Vulvakarzinom

In der Klinik tritt das HPV-negative Vulvakarzinom häufig auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus der Vulvaregion auf. Diese Frauen empfinden häufig einen insbesondere am Abend auftretenden, ausgeprägten Pruritus des äußeren Genitals (in 70 % der Fälle), der zu Kratzspuren führen kann. Der Lichen sclerosus et atrophicus ist eine chronische, wohl autoimmunologisch bedingte Hauterkrankung, die als erhabene, weißliche, erythematöse und ulzerierende Oberflächenveränderung zu Tage tritt.



**Abb. 5: Lichen sclerosus: weißliche Atrophie der Labia minora mit kratzbedingten Exkorationen<sup>19</sup>**

Andere Frauen bemerken ein schwer heilendes Ulkus, eine tastbare Resistenz oder verspüren Schmerzen, die besonders beim Wasserlassen auftreten.

### 1.5.2 HPV-positives Vulvakarzinom

Das HPV-positive Vulvakarzinom imponiert oft als flächenhaft kondylomatöse Läsion auf dem Boden einer VIN 3 oder auch als essigweiß reagierendes Ulkus. Die Diagnose eines Vulvakarzinoms ist in vielen Fällen eine Blickdiagnose, bei unklaren Fällen wird die Diagnose über eine Haut-PE mittels einer Stanze gestellt. Hierbei muss bei der Durchführung gewährleistet sein, dass anhand des Biopsats eine Beurteilung der maximalen Invasionstiefe möglich ist.

## 1.6 Lokalisation

In 60 % der Fälle erfolgt die Diagnose in den frühen FIGO-Stadien I und II<sup>20</sup>. Bezüglich der Tumorlokalisation wurden vom Tumorregister München im Jahr 1999 folgende Daten erhoben: Bei 16,2 % der Patientinnen war das Vulvakarzinom im zentralen Bereich von der Klitoris bis zum Mons pubis lokalisiert, in 32,5 % der Fälle befand es sich medial. Eine Lokalisation im lateralen Vulvabereich wurde bei 48,4 % angegeben<sup>20</sup>. Bei etwa 80 % der Patientinnen ist das Vulvakarzinom im Bereich der kleinen und großen Labien lokalisiert, des Weiteren findet es sich bei 10 % der Patientinnen in Klitorisbereich und in weiteren 10 % der Fälle im Bereich der hinteren Kommissur<sup>21</sup>. Es kann im weiteren Verlauf der Erkrankung die Vagina, den Damm, den Anus und die Urethra infiltrieren. In der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf wurden alle Vulvakarzinome, die während des Zeitraumes 1980 - 2007 behandelt wurden, statistisch ausgewertet (siehe Tabelle 3). Der Anteil der Patientinnen unter 50 Jahren stieg von 11 % im Zeitraum von 1980 - 1989 auf 41 % im Zeitraum von 1998 - 2007. Besonders signifikant sind die

Veränderungen der prozentualen Verteilung der Lokalisation der Tumore: im Zeitraum von 1980 - 1989 waren in 49 % der Fälle die Labien die Hauptlokalisation des Vulvakarzinoms, nur bei 19 % der Patientinnen befand sich das Vulvakarzinom vorne zwischen Klitoris und der Urethra. Im Zeitraum von 1998 - 2007 war dies jedoch mit 37 % die Hauptlokalisation, nur 26 % fielen auf die Region der Labien. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass bei jüngeren Patientinnen im Vergleich zu älteren immer häufiger ein multizentrisch wachsendes Karzinom diagnostiziert wird.

**Tabelle 3: Anzahl der Vulvakarzinome an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von 1980 - 2007**

**Anzahl der behandelten Vulvakarzinome 1980 - 2007  
UFK Düsseldorf**

	<b>Zeiträume</b>		
	<b>01'80-02'89</b>	<b>03'89-04'98</b>	<b>05'98-06'07</b>
<b>Anzahl</b>	53	69	102
<b>Mittleres Alter</b>	65,6	63,9	57,0
< 50 Jahre	6 (11 %)	17 (25 %)	42 (41 %)
> 50 Jahre	47 (89 %)	52 (75 %)	60 (59 %)
<b>Lokalisation</b>			
zwischen Klitoris und Urethra	10 (19 %)	14 (20 %)	<b><u>38 (37 %)</u></b>
Damm	5 (9 %)	14 (20 %)	13 (13 %)
Labien	26 (49 %)	21 (30 %)	27 (26 %)
Sonstige	12 (23 %)	20 (29 %)	21 (20 %)

Eine Metastasierung in die inguinalen und femoralen Lymphknoten erfolgt bei 30 % der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom, wobei die Inzidenz einer Lymphknoteninfiltration mit dem Stadium, dem Tumordurchmesser und der Invasionstiefe korreliert<sup>22</sup>. Bei einem lateral gelegenen Karzinom kommt es typischerweise zur metastatischen Besiedlung der ipsilateralen Lymphknoten. Nur in 0,4 % sind die kontralateralen Lymphknoten betroffen.

Bei medialer Lokalisation erfolgt die metastatische Absiedlung meist in beide Inguinalregionen. Eine Ausnahme stellt in seltenen Fällen das immer häufiger auftretende klitorisnahe Vulvakarzinom dar, bei dem die inguinale Lymphknotenmetastasierung ausbleiben und in seltenen Fällen eine direkte Absiedlung in die pelvinen Lymphknoten erfolgen kann<sup>23</sup>. Dies macht den Lymphknotenstatus zu einem der wichtigsten prognostischen Faktoren, wobei die Überlebensrate sowohl mit der Anzahl der positiven Lymphknoten als auch mit dem Auftreten von bilateralen Lymphknotenmetastasen korreliert<sup>24</sup>.

## 1.7 Therapie

Eine im Jahr 2003 veröffentlichte Umfrage ermittelte die häufigsten angewandten Therapien zur Behandlung eines Vulvakarzinoms und deren Vorstufen in 103 gynäkologischen Abteilungen in Deutschland<sup>25</sup>. In der Regel ist die Therapie des Vulvakarzinoms die Operation, deren Radikalität in den letzten Jahrzehnten mit gleich guten Ergebnissen reduziert werden konnte. Sie besteht aus der Tumorentfernung und der Ausräumung der Leistenlymphknoten. Während früher Vulva und Leistenlymphknotenregion in Form einer Schmetterlingsumschneidung operiert wurden, wird heute die Triple-incision-Technik bevorzugt, bei der zwei Leistenschnitte für die Entfernung der Lymphknoten gemacht werden und der Tumor in toto exzidiert oder eine komplette Vulvektomie durchgeführt wird.

### 1.7.1 Stadienabhängige operative Therapiemaßnahmen

Diesbezüglich werden nun die einzelnen operativen Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom jeweiligen FIGO-Stadium und der TNM-Klassifikation vorgestellt. (Einzelheiten zu den jeweiligen Operationstechniken s.u.)

**FIGO-Stadium I:**

Bei T1-Tumoren mit einer Invasionstiefe von  $< 1$  mm und einem Durchmesser von  $< 2$  cm wird üblicherweise eine „wide excision“ mit einem tumorfreien Resektionsrand von 1 cm allseits durchgeführt. Eine inguinale Lymphonodektomie ist hier nicht erforderlich, da bei dieser geringen Invasionstiefe das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung bei  $< 1$  % liegt. Bei T1-Tumoren mit einer Invasionstiefe von  $> 1$  mm sind eine wide excision oder eine partielle Vulvektomie indiziert. Des Weiteren muss eine inguinale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Diese kann bei streng lateral gelegenen Tumoren ipsilateral erfolgen, bei mittelliniennahen Tumoren ( $< 1$  cm Abstand zur Mittellinie) müssen primär beide Leistenregionen ausgeräumt werden. Bei Nachweis von positiven ipsilateralen Lymphknoten ist bei einseitiger Lymphonodektomie sekundär eine kontralaterale Lymphonodektomie indiziert. Hierbei ist zu beachten, dass das Durchschnittsalter der Patientinnen mit dieser Diagnose, wie bereits angeführt, deutlich gesunken ist. Gerade bei jungen Frauen ist ein eingeschränktes operatives Vorgehen mit Tumorexzision in sano anzustreben, um eine für diese jungen Patientinnen verstümmelnde Operation des äußeren Genitale zu vermeiden und die sexuelle Aktivität möglichst wenig einzuschränken.

**FIGO-Stadium II:**

Die partielle Vulvektomie in Kombination mit einer unilateralen oder meist bilateralen inguinalen Lymphonodektomie ist hier die Methode der Wahl.

**FIGO-Stadium III:**

Die meisten Kliniken wählen hier eine Vulvektomie mit bilateraler inguinaler Lymphonodektomie, gegebenenfalls zusätzlicher pelviner Lymphonodektomie, wenn mehr als zwei inguinale Lymphknoten befallen sind. Das Stadium III umfasst auch alle Fälle mit Infiltration eines Nachbarorgans, dazu gehören Anus, Scheide und Urethra. Bei Infiltration des Anus ist eine primäre Radiatio vorzuziehen, um die Anlage eines Anus



praeters und eine hintere Exenteration zu umgehen. Bei einer Scheideninfiltration sollte eine partielle Kolpektomie durchgeführt werden. Eine Deckung des Defektes mit einem Haut-Fett-Lappen ist gerade für junge Frauen anzustreben.

Bei urethranaher Tumorlokalisation oder Infiltration der Urethra ist häufig zur Gewinnung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes zusätzlich eine Urethrateilresektion erforderlich. Alternativ, aber nicht als Methode erster Wahl, kann eine primäre Radio-Chemotherapie des Tumors eingeleitet werden.

FIGO-Stadium IV:

Hier ist eine komplette Vulvektomie mit bilateraler inguinaler und pelviner Lymphonodektomie indiziert. Es ist jedoch eine primäre Radiatio anzustreben, wenn der Tumor inoperabel ist oder das Alter beziehungsweise die Verfassung der Patientin ein ausgedehntes operatives Verfahren verbietet.

Eine Entfernung im Gesunden erfolgt im Stadium I zu 93 %, im Stadium II zu 80 %, im Stadium III in 75 % und im Stadium IV in 61 % der Fälle<sup>20</sup>.

### 1.7.2 Strahlentherapie

Hier zeigt sich die Problematik der uneinheitlichen Behandlungsmaßnahmen noch deutlicher. In den meisten Fällen wird eine adjuvante Radio-Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg als Strahlensensitizer in der Woche 1 und 5 der Radiatio durchgeführt. Einige Studien favorisieren eine präoperative kombinierte Radiochemotherapie mit Mitomycin C und 5-Fluorouracil zur Reduktion des operativen Feldes<sup>26</sup>, andere kritisieren die zu hohe Belastung des Organismus vor allem bei älteren Patientinnen.

### 1.7.3 Chemotherapie

Zur alleinigen Chemotherapie beim Vulvakarzinom liegen keine ausreichenden Daten vor, da sie nicht zu den Methoden der Wahl gehört.

## 1.8 Prognose

In mehreren Studien wurde bisher gezeigt, dass das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose sowie die Tumordifferenzierung und das FIGO-Stadium eine prognostische Signifikanz aufweisen<sup>22, 27, 28</sup>. Dies beinhaltet die Lymphknoteninfiltration, die Anzahl der befallenen Lymphknoten, die Tiefe der Stromainvasion und den Durchmesser des Tumors. Die Literatur ist sich über den prognostischen Einfluss einer genetischen Veränderung des p53-Tumorsuppressorgens nicht einig. Worsham et al. deutet eine genetische Aberration des p53-Suppressorgens als generelle Einflussgröße, welche wiederum sämtliche Tumorerkrankungen im Vorfeld als negative Prognose für das Vulvakarzinom zur Folge hätte<sup>29</sup>. Einige wenige Untersuchungen deuten darauf hin, dass die S-Phase-Fraktion von prognostischer Bedeutung sein könnte<sup>30</sup>. Eine hohe VEGF-Expression und Mikrogefäßdichte sowie eine erhebliche fibromyxoide Reaktion des Stromas deuten ebenfalls auf eine schlechte Prognose hin<sup>31, 32</sup>.

## 1.9 Ziel der Arbeit und Fragestellung

Unsere eigenen klinikintern erhobenen Daten und auch die Beobachtungen aus anderen Kliniken, die durch persönliche Kommunikation erhoben wurden, zeigen, dass in den letzten Jahren eine Veränderung der Tumorlokalisation mit einer Präferenz der Region zwischen Klitoris und Urethra eingetreten ist. In unserem eigenen Kollektiv wurden in den letzten neun Jahren 37 % der Frauen mit dieser Tumorlokalisation operiert, während

dies im Zeitraum 1980 - 1989 nur bei 19 % der Patientinnen der Fall war (siehe Tabelle 3).

Zur Ursache existieren diesbezüglich bislang nur Vermutungen. Das vermehrte Auftreten der Primärlokalisierung in dem beschriebenen Bereich zwischen Klitoris und Urethra führt gehäuft zur beginnenden Infiltration der Urethra, welche eine Urethrateilresektion notwendig macht. Auch das Heranreichen des Tumors an die Urethra mit einem damit verbundenen ungenügenden Randabstand bedingt nicht selten die Notwendigkeit einer Urethrateilresektion mit der damit verbundenen Frage, inwieweit diese Teilresektion der Urethra mit einer eventuell folgenden postoperativen Harninkontinenz korreliert ist.

Aufgrund verschiedener Operationen in der Vergangenheit und deren Outcome verdichtete sich der Eindruck, dass trotz einer Resektion der distalen Urethra die Kontinenz nicht wesentlich beeinträchtigt zu sein schien. Eine systematische Untersuchung dieser Fragestellung an einem größeren Patientinnenkollektiv mit operativ behandeltem Vulvakarzinom war bei Initiierung dieser Arbeit jedoch noch nicht durchgeführt worden. Bisher wurde diese Fragestellung in der Literatur nur wenig und nicht aussagekräftig behandelt, so dass wir es uns zur Aufgabe gemacht haben, die Auswirkungen einer Urethrateilresektion im Rahmen der operativen Behandlung eines Vulvakarzinoms präzise zu erfassen.

Ziel dieser Untersuchung war die systematische Untersuchung aller Frauen, die aufgrund eines urethranahen Vulvakarzinoms an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.G. Bender, seit 2008: Univ.-Prof. Dr. med. W. Janni) in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Ackermann, seit 2008: Univ.-Prof. Dr. med. P. Albers) behandelt worden waren. Diese Patientinnen wurden in Bezug auf eine postoperativ neu aufgetretene Harninkontinenz

untersucht. Das Outcome dieser Patientinnen, die mit einer von uns durchgeführten Operationstechnik der Urethrateilresektion unter lupenoptischer Vergrößerung der Strukturen und annähernd mikrochirurgischer Nahttechnik operiert wurden, sollte mit den in der Literatur beschriebenen Techniken und deren Outcome verglichen werden. Da einige Frauen postoperativ eine Strahlentherapie erhielten, die das Risiko einer Urgeinkontinenz beinhaltet, sollten die verschiedenen Formen der Harninkontinenz differenziert betrachtet werden.

Die Foundation of the International Continence Society (ICS) definiert Harninkontinenz als „unwillkürlichen Verlust von Urin, der objektiv nachweisbar ist und ein soziales oder hygienisches Problem darstellt“<sup>33</sup>.

## 1.10 Aspekte der Harninkontinenz

Die häufigsten Formen der Harninkontinenz sind:

### Belastungsinkontinenz (syn. Stressinkontinenz)

Dies bezeichnet einen unwillkürlichen Verlust von Urin bei passiver intraabdomineller Druckerhöhung z.B. während physischer Aktivität, Husten, Niesen, Treppensteigen. Im Vordergrund steht die Insuffizienz des urethralen Verschlussmechanismus.

Dranginkontinenz (syn. Urgeinkontinenz) beinhaltet imperativen Harndrang verbunden mit unwillkürlichem Verlust von Urin. Bezeichnend für eine Urgeinkontinenz in der urodynamischen Messung sind eine Hyperaktivität des M. detrusor vesicae, früher erster und imperativer Harndrang. Die Detrusorhyperaktivität ist durch eine Diskrepanz zwischen der Stärke der afferenten Impulse und der zentralen Hemmung des Miktionsreflexes bedingt<sup>34, 35</sup>.

Mischform, d.h. eine Kombination aus Belastungs- und Dranginkontinenz

Im Rahmen dieser Arbeit waren die anderen, selteneren Formen der Harninkontinenz wie z.B. die Überlaufinkontinenz, Reflexinkontinenz oder extraurethrale Inkontinenz nicht von Bedeutung.

Zur Differenzierung der Inkontinenzform wurden inkontinente Frauen einer urodynamischen Untersuchung unterzogen, um die Genese der beschriebenen Harninkontinenz zu definieren und den Patientinnen eine Therapieoption anzubieten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientinnenkollektiv

In diese Studie wurden Patientinnen einbezogen, die zwischen Februar 2003 und Juli 2007 aufgrund einer vulvären intraepithelialen Neoplasie oder eines invasiven Vulvakarzinoms in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden. Patientinnen mit Morbus Paget sowie Patientinnen mit einem malignen Melanom oder Adenokarzinom wurden hierbei nicht berücksichtigt. Eine Patientin wurde der Untersuchungsgruppe zugeteilt, wenn ein Vulvakarzinom mit urethranaher Tumorlokalisation mit einem Randabstand zur Urethra von  $< 1$  cm oder direkter Infiltration der Urethra diagnostiziert und folglich eine Urethrateilresektion von mindestens 0,5 - 1 cm indiziert war. Bei urethranaher Lage konnte nur so der geforderte Randabstand von  $> 1$  cm zum Tumor im Gesunden erreicht werden.

**19 Patientinnen entsprachen diesem Kriterium.**



**Abb. 6: Plattenepithelkarzinom der Vulva unter Einbeziehung der Klitoris (pT2), Untersuchungsgruppe**



**Abb. 7: Rezidiv eines periurethralen Vulvakarzinoms auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus (rpT1b), Untersuchungsgruppe**

Für das Kontrollkollektiv wurden **21 Patientinnen** ausgewählt, bei denen ebenfalls eine VIN 3 oder ein invasives Vulvakarzinom, jedoch **keine Beteiligung der Urethra** vorlag und dementsprechend keine Urethrateilresektion durchgeführt wurde.



**Abb. 8: Plattenepithelkarzinom der Vulva, operative Behandlung ohne Urethrateilresektion, Kontrollkollektiv**

Die Patientinnen wurden telefonisch kontaktiert und gefragt, ob sie mit der Teilnahme an einer Nachuntersuchung einverstanden seien. Anschließend wurden die Patientinnen anhand eines standardisierten Fragebogens der International Continence Society (ICS) einzeln interviewt. Erfasst wurden der derzeitige Gesundheitszustand nach eigener Einschätzung, Angaben zur Regelmäßigkeit und Ergebnissen der Nachsorgeuntersuchungen, Anzahl der vorherigen Schwangerschaften, familiäre Dispositionen, detaillierte Aspekte des Miktionsverhaltens, Medikamenteneinnahme sowie Angaben zum Nikotinkonsum. Den im Archiv verwahrten Patientenakten wurden das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, der histologische Befund und die jeweilige operative Vorgehensweise anhand des Operationsberichtes entnommen. Drei Patientinnen der Untersuchungsgruppe waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben, darunter eine Patientin infolge des Vulvakarzinoms sowie zwei weitere aufgrund kardialer Ursachen, so dass in diesen Fällen allein die Angaben aus den Patientenakten verwendet wurden.

Bei sechs Patientinnen, darunter eine Patientin aus dem Kontrollkollektiv, wurde nach der Auswertung des Fragebogens der Verdacht auf eine Harninkontinenz erhoben, diese wurden zu einer urodynamischen Untersuchung in die Urologische Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf einbestellt.

## 2.2 Prätherapeutische Diagnostik

Bei allen Patientinnen wurden die Vulva, der Damm, die Vagina, der Introitus, die Urethra und der Anus sorgfältig inspiziert und palpirt. Anschließend erfolgte eine Vulvoskopie nach 2 - 3 - minütiger Einwirkung von 3 % - Essigsäure, um auffällige Areale deutlicher darzustellen. Anschließend wurden Biopsien in Lokalanästhesie aus den verdächtigen Herden zur histologischen Befundung entnommen. Zu den präoperativen bildgebenden Verfahren gehörten nach Diagnose eines Karzinoms eine



Thorax - Röntgenaufnahme, eine Leberultrasonographie, eine endovaginale Sonographie und eine beidseitige Sonographie der Leistenlymphknoten. Die Indikation für eine Zystoskopie wurde bei Verdacht auf eine Infiltration der Harnblase gestellt. Des Weiteren fand im Rahmen der Anamneseerhebung präoperativ eine ausführliche Befragung in Anlehnung an den Fragebogen der ICS (International Continence Society) bezüglich der Kontinenzsituation statt.

## 2.3 Operative Verfahren

### 2.3.1 Lokale Exzision

Dieses operative Verfahren empfiehlt sich bei der VIN 3 beziehungsweise bei Tumoren bis zum FIGO-Stadium I. Es ist darauf zu achten, dass die Resektion bei invasiven Tumoren unter Mitnahme einer mindestens 10 mm breiten Hautmanschette gesunden Gewebes erfolgt. Auch zur Tiefe hin muss ein ausreichender Sicherheitsabstand gewährleistet sein.

### 2.3.2 Skinning-Vulvektomie

Bei der VIN 3 oder einem Tumor des FIGO-Stadiums Ia mit multifokalem ausgedehnterem Befall oder einem Morbus Paget kann eine Skinning - Vulvektomie durchgeführt werden, bei der die Epithel- und obere Koriumschicht der Haut in einer Tiefe von 3 - 5 mm abgetragen wird<sup>36</sup>. Der Defekt wird entweder direkt verschlossen, oder durch Spalthautlappen gedeckt, falls eine spannungsfreie Adaptation der Wundränder sonst nicht gegeben ist<sup>37</sup>.

### 2.3.3 Partielle Vulvektomie

Die partielle Vulvektomie ist bei unifokalen Tumoren des FIGO-Stadium I - (II) indiziert<sup>38</sup>.

Bei der partiellen Vulvektomie werden unterschieden:

- ventrale Vulvektomie
- dorsale Vulvektomie
- laterale Vulvektomie

Je nach Lokalisation des Tumors wird individuell operiert, wohingegen der Erhalt der Klitoris nach Möglichkeit angestrebt werden sollte.

### 2.3.4 Radikale Vulvektomie

Früher war die radikale Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie als En-bloc-Resektion die Methode der Wahl. Bei der En-bloc-Resektion wurde ein zusammenhängender Hautschnitt in Schmetterlingsform durchgeführt, so dass die Lymphabflussbahnen von der Vulva bis zur Leiste komplett entfernt werden konnten. Diese Art der Operation war mit Komplikationen, darunter Wundheilungsstörungen und hoher Blutverlust, verbunden und wurde daher von der Triple-incision-Technik weitestgehend abgelöst. In der bereits erwähnten Umfrage aus dem Jahr 2003 gaben 57,3 % der 103 befragten Kliniken an, diese Schnittführung zu wählen<sup>25</sup>. Bei diesem Operationsverfahren werden getrennte Schnitte an Vulva und den Leisten durchgeführt und damit die Wundflächen verkleinert. Dementsprechend wurden im Vergleich zur En-bloc-Resektion die Wundheilungsstörungen von 34 % auf 19 %<sup>39</sup> bzw. von 64 % auf 38 %<sup>40</sup> sowie die postoperative Morbidität deutlich reduziert. Der Nachteil der Triple-incision-Technik besteht in den sogenannten Brückenmetastasen, die die nicht entfernten Lymphabflusswege im Bereich zwischen der Vulva und der Leiste bezeichnen, von denen in wenigen Fällen Tumorembolien ausgehen können. Dies ist aber im Hinblick auf die

signifikant höhere postoperative Morbidität bei der En-bloc-Resektion vertretbar.

Bei der Triple-incision-Technik erfolgt zunächst die inguinale Lymphonodektomie (detaillierte Vorgehensweise s.u.). Anschließend wird die Patientin in Steinschnittlage umgelagert. Es erfolgt das Anzeichnen der Umschneidungsfigur für die Vulvektomie, entlang derer die Inzision durchgeführt wird. Unter konsekutiver Blutstillung wird mit dem elektrischen Messer weiter präpariert, das Gewebe en bloc entnommen und aufgespannt. Nach der Markierung wird es dem Pathologen zur Begutachtung zugesandt.

### **Erweiterte Vorgehensweise der Urethrateilresektion bei Infiltration der Urethra oder unzureichendem Sicherheitsabstand zur Urethra**

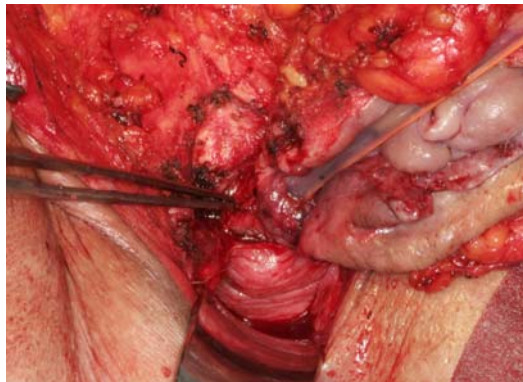
Bei Infiltration beziehungsweise unzureichendem Sicherheitsabstand zur Urethra wird die Urethra über einem liegenden 20-Charriere-Dauerkatheter reseziert. Unter Verwendung der Lupenbrille erfolgt am Meatus urethrae externus elektrochirurgisch eine zirkuläre Inzision. Die innere Umschneidung erfolgt in diesen Fällen in der Grenzzone zwischen Urethra und Vaginalvorderwand. Anschließend kann die Urethra mit einer feinen Metzenbaumschere komplett aus dem umgebenden Gewebe ausgelöst werden, woraufhin das erforderliche Urethrasegment mit einem kleinen Skalpell über dem Katheter zirkulär abgetrennt wird. Die Urethraschleimhaut wird anschließend mit 5 - 0 Vicryl Rapide® (Polyglactin 910 Ethicon, Hamburg, Deutschland) Einzelknopfnähten an der Muskulatur des M. sphincter urethrae fixiert und anschließend mit 3 - 0 Vicryl® (Ethicon) an die Vaginal- und Vulvaschleimhaut adaptiert.

Nachfolgend werden die übrigen Wundränder mit subkutanen und kutanen 2 - 0 Vicryl® (Ethicon GmbH, Norderstedt, Deutschland) Einzelknopfnähten unter Einlage einer Redondrainage spannungsfrei adaptiert.

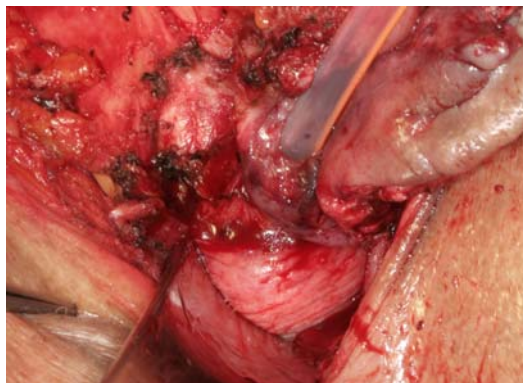
Im Folgenden ist eine Operationssequenz einer Patientin mit Urethrateilresektion dargestellt.



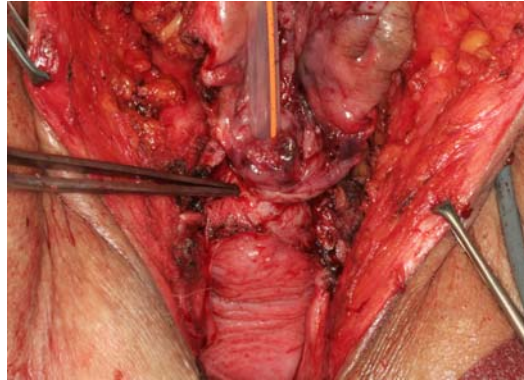
**Abb. 9: präoperativer Befund der Patientin im Stadium T3**



**Abb. 10: intraoperativer Befund vor der Urethrateilresektion**



**Abb. 11: intraoperativer Befund während der Urethrateilresektion**



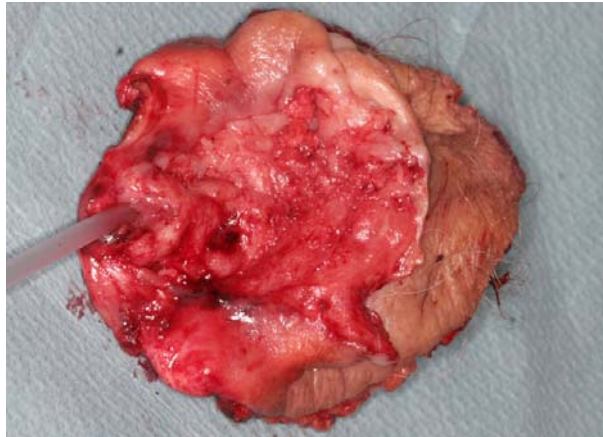
**Abb. 12: intraoperativer Befund nach der Urethrateilresektion**



**Abb. 13: Einnahrt der Urethra**



**Abb. 14: postoperativer Befund nach der Urethrateilresektion**



**Abb. 15: Präparat**

### 2.3.5 CO<sub>2</sub> - Laserexzision und CO<sub>2</sub> - Laservaporisation

Diese Art der Therapie ist nicht für die Resektion eines invasiven Vulvakarzinoms, sondern ausschließlich für intraepitheliale Neoplasien geeignet. Physikalische Grundlage der Laserpräparation ist die Absorption des Lichtes durch Gewebemoleküle, insbesondere Hämoglobin und Wasser, die mit einer photochemischen oder photothermischen Energieumwandlung einhergeht<sup>41</sup>. Das Gewebe wird mittels des CO<sub>2</sub>-Lasers unter kolposkopischer Kontrolle entweder vaporisiert oder exzidiert. Dies entscheidet der Operateur anhand der Lokalisation, der Ausdehnung und der kolposkopischen sowie histologischen Befunde<sup>42</sup>. Die Abtragungstiefe bei vulvären intraepithelialen Neoplasien ist bei der chirurgischen Intervention und der Laserbehandlung gleich. Sie beträgt in der nicht behaarten Region 2 mm, in der behaarten Region 4 mm, da in diesem Fall auch die Haartalgdrüsen entfernt werden müssen<sup>41</sup>. Zur Resektion des veränderten Gewebes in sano sollte darüber hinaus eine 5 mm breite Hautmanschette des gesunden Gewebes mit entfernt werden. Der Vorteil des CO<sub>2</sub>-Lasers liegt im Vergleich zu der operativen Entfernung mittels Skalpell in der geringeren Narbenbildung. Zudem erleichtert die Vaporisation mittels des

CO<sub>2</sub> - Lasers die Abtragung an ungünstig gelegenen Stellen wie der Klitoris oder der Perianalregion<sup>42</sup>. Der Nachteil der Vaporisation besteht darin, dass ein histologischer Befund des entfernten Gewebes nicht mehr möglich ist. Demzufolge ist es äußerst wichtig, vor der Vaporisation ein invasives Vulvakarzinom anhand mehrerer Probeexzisionen auszuschließen. Falls dies im Vorfeld nicht möglich ist, sollte eine Laserexzision in toto oder eine konventionelle chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden.

### 2.3.6 Lymphonodektomie

Bei Tumoren mit einer Invasionstiefe von > 1 mm muss eine inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Bereits ab dem FIGO - Stadium 1 beträgt das Risiko von Lymphknotenmetastasen 8 - 10 % und steigt mit wachsendem Tumordurchmesser an<sup>23</sup>. Diese kann entweder bei lateralem Tumorsitz unilateral beziehungsweise bei Nachweis von positiven ipsilateralen Lymphknoten oder bei mittelliniennah gelegenen Tumoren bilateral erfolgen. Bei mehr als zwei positiven inguinalen Lymphknoten werden die pelvinen Lymphknoten ebenfalls entfernt. Zur Extirpation der inguinofemoralen Lymphknoten erfolgt zunächst eine Inzision von etwa 10 cm oberhalb der Leistenhautfalte. Anschließend wird unter schonender Präparation mit der elektrischen Schere die Faszie über den Femoralgefäßen aufgesucht. Es wird von lateral und kranial nach kaudal und medial präpariert, die Leitstruktur bei dieser Vorgehensweise ist das Leistenband. Nachfolgend wird der Hiatus saphenus mit der distal liegenden Vena saphena magna und deren Eintritt in die Vena femoralis dargestellt und sämtliche oberflächlichen Lymphknoten en bloc reseziert, die Vena saphena magna wird möglichst erhalten. Es folgt die Eröffnung der Faszie lateral der Arteria femoralis und die Resektion der tiefen Lymphknoten unter Schonung der femoralen Gefäßnervenstraße. Nach sorgfältiger Blutstillung wird eine Redondrainage eingelegt und die Wunde schichtweise verschlossen.

## 2.4 Urodynamische Messung

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte urodynamische Messung beinhaltete eine Zystotonometrie, eine Druckflussmessung, eine simultane Aufzeichnung eines Oberflächenelektromyogramms des Beckenbodens sowie die Erstellung eines Urethradruckprofils. Alle urodynamischen Untersuchungen wurden mittels des urodynamischen Messplatzes Dantec Menuet Compact Plus® (Hersteller: Medtronic Corporation, USA) durchgeführt. Da während dieser Untersuchung eine Katheterisierung der Harnblase vonnöten ist, wurde im Vorfeld der Urinstatus erhoben, um einen Harnwegsinfekt auszuschließen. Bestand kein Harnwegsinfekt, wurde die Untersuchung unter einmaliger Antibiotika - Prophylaxe mit Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol 800 mg + Trimethoprim 160 mg) vorgenommen.

### 2.4.1 Zystotonometrie

Die Patientin wurde unmittelbar vor der Messung gebeten, die Blase in einem separaten Raum vollständig zu entleeren.

Die Zystotonometrie erfolgte nach den Standards der International Continence Society<sup>43</sup>. Zu Beginn der Untersuchung wurde die Patientin über den Untersuchungsvorgang eingehend informiert und gebeten, bei Verspüren eines ersten, eines normalen, eines starken, sowie des stärksten Harndrangs und der damit subjektiv maximalen Blasenkapazität dies der untersuchenden Person mitzuteilen. Anschließend erfolgten nach Desinfektion der äußeren Genitale eine Bestimmung der Restharnmenge sowie die Kalibrierung der Messkatheter. Die Kalibrierung erfolgte gegen den atmosphärischen Druck als Nullwert. Zur Erfassung des Blasen- und Harnröhrendruckes wurde ein transurethraler Doppellumenkatheter (Firma B.Braun, Melsungen, Stärke 6 Charrier) in die Blase eingeführt. Für die Beurteilung des Abdominaldruckes wurde ein rektaler, mit 10 ml geblockter Ballonkatheter (Stärke 9 Charrier) verwendet. Anschließend wurden die



Messkatheter mithilfe von Klebestreifen fixiert. Zur Ableitung eines Oberflächenelektromyogramms des Beckenbodens wurden Klebeelektroden am Perineum angebracht, die Erdungselektrode wurde am Oberschenkel der Patientin befestigt. Die Blasenfüllung mit steriler, isotoner, auf 37° C temperierter physiologischer Kochsalzlösung erfolgte im Sitzen mit einer Füllgeschwindigkeit von 25 ml/min, gesteuert über eine Rollenpumpe. Die Patientin wurde gebeten, während der Untersuchung nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen. Wenn sich die Patientin während der Untersuchung bewegte oder sprach, wurde dies zeitgleich als Artefakt im Messprotokoll vermerkt. In Abständen von jeweils 50 ml weiterer Blasenfüllung wurde die Patientin aufgefordert zu husten, um ein Profil unter Belastung zu erstellen.

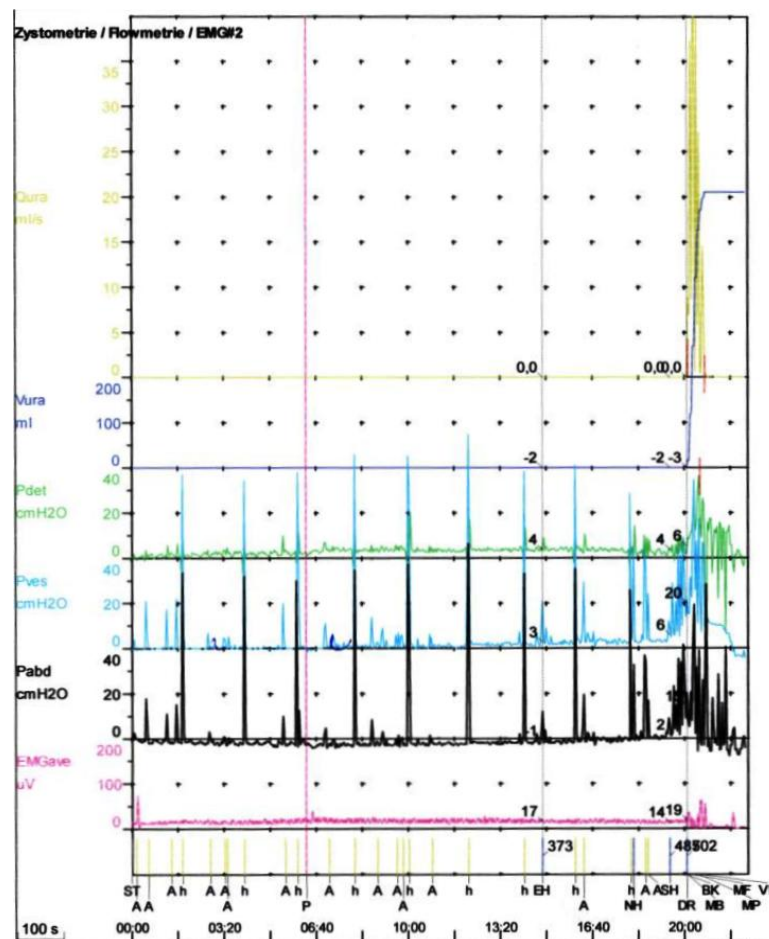


Abb. 16: Zystotonometrie einer Patientin der Untersuchungsgruppe

Die Zystotonometrie ermöglicht eine Beurteilung des Druck/Volumen - Verhältnisses der Harnblase, der sogenannten Compliance, sowie die qualitative und quantitative Bestimmung der Detrusoraktivität. Früher waren Detrusoraktivitäten mit einer Amplitude von bis zu 15 cm H<sub>2</sub>O zulässig. Da sich jedoch auch Detrusorkontraktionen von kleinerer Amplitude als klinisch relevant erwiesen, gibt es heutzutage keine für einen Normalbefund maximal zulässige Amplitudenhöhe<sup>44</sup>.

#### 2.4.2 Druckflussmessung

Bei der Messung, die im Anschluss an die Zystotonometrie durchgeführt wurde, wurden der intravesikale und der abdominelle Druck, das Oberflächenelektromyogramm sowie der Harnfluss simultan aufgezeichnet. Nach Erreichen der subjektiven maximalen Blasenkapazität entleerte die Patientin die Blase bei liegendem transurethralen Katheter in den Trichter des angekoppelten Uroflowmeters, so dass die maximale sowie die mittlere Harnflussrate, das Miktionsvolumen, die Miktionszeit und die Harnflusszeit erfasst werden konnten. Miktionszeit und Flow - Zeit sind im Idealfall identisch, bei intermittierender Miktion kommt es zu einer Verkürzung der Flow - Zeit, die Miktionszeit bleibt unverändert. Die Flow - Verzögerung bezeichnet die Zeitspanne, in der der Harn die Urethra verlässt und auf das Uroflowmetriegerät trifft. Am Messplatz wurde eine Flow - Verzögerung von 0,7 s programmiert. Auf diese Weise lassen sich Druck und Flow simultan aufzeichnen. Die Druckflussmessung eignet sich zur Beurteilung der Kontraktilität des Detrusors sowie einer mechanischen oder funktionellen Obstruktion.

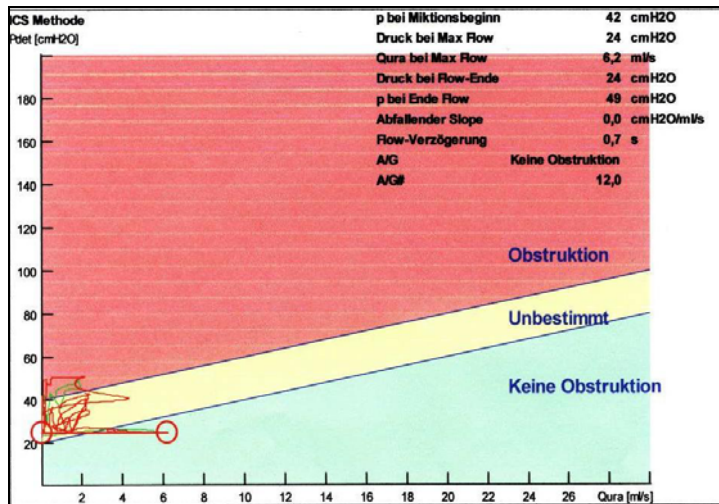


Abb. 17: Druckflussmessung einer Patientin der Untersuchungsgruppe

### 2.4.3 Urethrozystotonometrie (UCT)

Im Rahmen der Urethrozystotonometrie wurde ein Urethradruckprofil angefertigt, das Aussagen über den maximalen Urethraldruck, den maximalen Verschlussdruck, den mittleren Urethraldruck, die funktionelle Länge der Urethra und die Länge der Kontinenzzone erlaubt.

Die Erstellung eines Urethradruckprofils erfolgte im Sitzen mittels zweier Messkatheter. Die Patientin wurde nach Einlegen der Messkatheter aufgefordert, leicht zu husten, um anhand der synchronen Ausschläge der Drücke sicherzustellen, dass sich beide Messkatheter zu Beginn der Messung in der Harnblase befinden. Der erste Messkatheter verblieb während der gesamten Messung in der Harnblase, der zweite transurethrale Messkatheter wurde mit einer Geschwindigkeit von 1,5 mm/s aus der Harnblase herausgezogen. Anhand dieser Messkatheter wurden der intraurethrale sowie der intravesikale Druck erfasst. Während des Katheterrückzuges wurden Provokationstests in Form von Hustenstößen durchgeführt, um den urethralen Verschlussmechanismus unter Stress zu beurteilen.

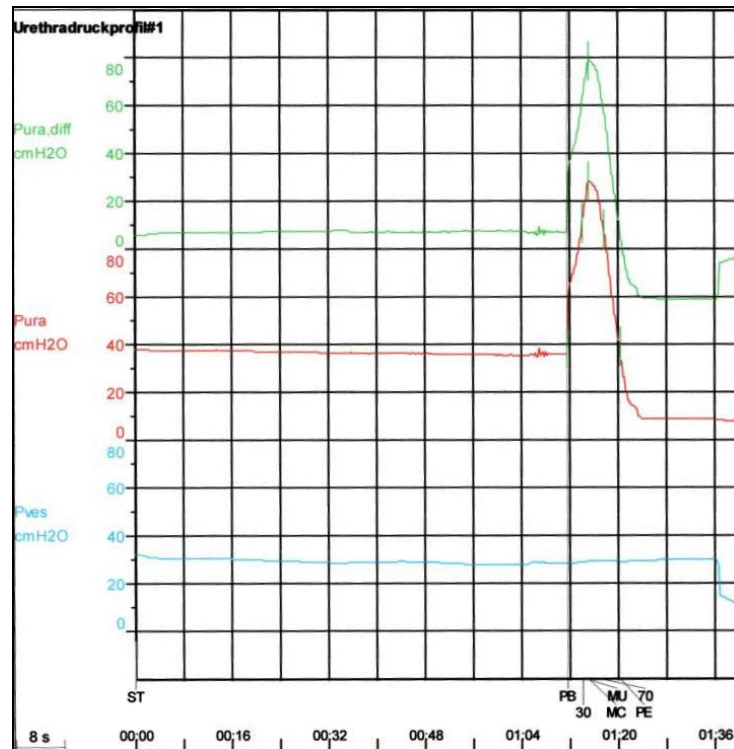


Abb. 18: Urethradruckprofil einer Patientin der Untersuchungsgruppe

Der Fokus dieser Untersuchung lag vor allem auf der Bestimmung des maximalen Urethraverschlussdruckes sowie der funktionellen Länge der Urethra. Der maximale Urethraverschlussdruck setzt sich aus der maximalen Differenz von maximalem Urethradruck und intravesikalem Druck zusammen. Bei kontinenten Personen liegt der Urethraverschlussdruck immer höher als der intravesikale Druck. Kommt es infolge von z.B. Husten oder Belastung zu einer intraabdominellen Druckerhöhung, steigt der Urethraverschlussdruck reflektorisch, so dass die Kontinenzsituation erhalten bleibt. Ist er kleiner als 20 cm H<sub>2</sub>O, wird dies als hypotone Urethra bezeichnet<sup>45</sup> und die Wahrscheinlichkeit einer Belastungsinkontinenz ist erhöht<sup>46</sup>. Als Beweis einer Belastungsinkontinenz gilt ein negativer maximaler Urethraverschlussdruck über die gesamte funktionelle Urethralänge unter Stressbedingungen<sup>47</sup>. Der zweite Parameter der Urethrozystotonometrie ist die funktionelle Urethralänge. Bei Frauen liegt der Normbereich für die funktionelle Urethralänge bei 2 - 4 cm.

## 2.5 Statistische Evaluation

Die statistische Evaluation der gewonnenen Daten erfolgte mithilfe des Programms „StatXact“ Version 7, 2005, Cytel Inc., Cambridge, MA, USA. Zur Untersuchung der Unterschiede bezüglich der Verteilung zwischen den Gruppen wurde der Student's *t*-test für das Durchschnittsalter sowie die Follow-up-Zeit verwendet. Die Analyse der Daten bezüglich der TNM-Klassifikation, der durchgeführten Operationen und die Häufigkeit der Harninkontinenz erfolgte mittels Fisher's exact test. Für die Daten der postoperativen Therapie wurde der Exact linear rank test mit Permutation test eingesetzt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Alter der Patientinnen

Das Durchschnittsalter der Untersuchungsgruppe (n = 19) zum Zeitpunkt der Operation betrug 60,1 Jahre. Die jüngste Patientin war 18, die älteste Patientin 79 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen des Kontrollkollektivs (n = 21) zum Zeitpunkt der Operation betrug 50,4 Jahre. Das Alter der beiden jüngsten Patientinnen betrug 27 Jahre, die älteste Patientin war 85 Jahre alt.

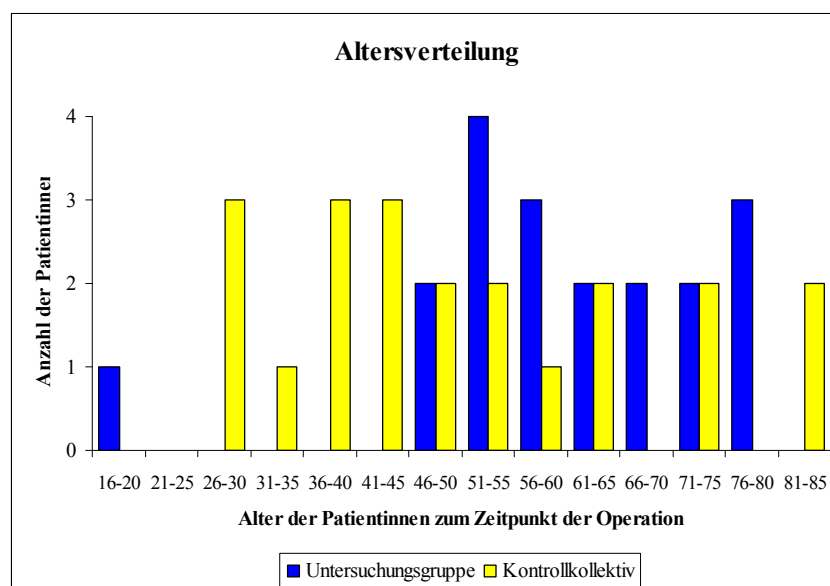
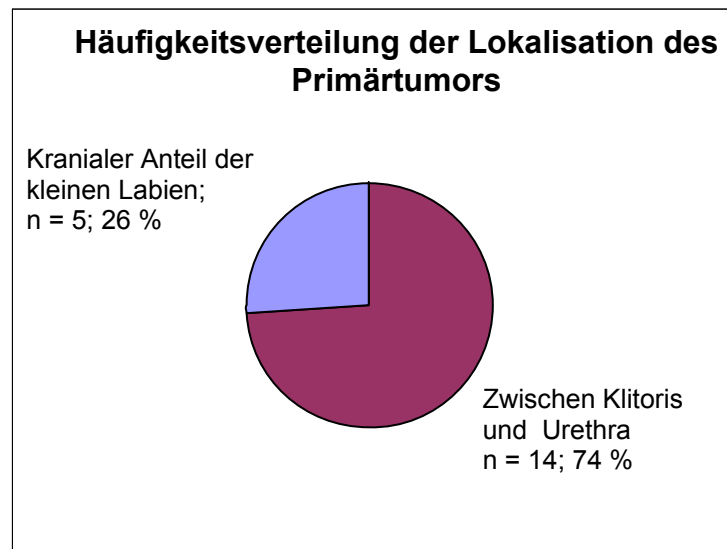


Abb. 19: Altersverteilung der Untersuchungsgruppe und des Kontrollkollektivs

#### 3.2 Tumorlokalisation

Die Analyse der Primärtumorlokalisation in der Untersuchungsgruppe (n = 19) zeigt einen deutlich häufigeren Befall (74 %, n = 14) des Areals zwischen Klitoris und Urethra (siehe Abb. 20). Bei nur fünf

Patientinnen (26 %) ging der Primärtumor vom kranialen Anteil der kleinen Labien aus. Bei allen Patientinnen war die Urethra infiltriert oder der Sicherheitsabstand unzureichend ( $< 1$  cm), so dass eine Teilresektion der Urethra erforderlich war. Die Klitoris war in 15 Fällen (79 %), die vordere distale Scheidenwand bei zwölf Patientinnen (63 %) infiltriert.



**Abb. 20: Häufigkeit der Lokalisation des Primärtumors, Untersuchungsgruppe**

Die Analyse bezüglich der Primärtumorlokalisation im Kontrollkollektiv ( $n = 21$ ) ergab bei 6 Frauen (29 %) einen Primärbefall der Labien sowie bei 15 Patientinnen eine primäre Tumorlokalisation im Bereich zwischen Klitoris und Urethra (71 %). Bei 15 Patientinnen war der Erhalt der Klitoris aufgrund von Infiltration oder unzureichendem Sicherheitsabstand nicht möglich. Bei allen Patientinnen des Kontrollkollektivs war der Sicherheitsabstand des Tumors zur Urethra ausreichend ( $\geq 1$  cm), so dass die Urethra vollständig belassen werden konnte.

### 3.3 Angewandte operative Behandlung an der Vulva

#### 3.3.1 Untersuchungsgruppe mit Urethraresektion (n = 19)

Bei allen Patientinnen der Untersuchungsgruppe war aufgrund einer Infiltration der Urethra oder eines unzureichenden Sicherheitsabstands eine Teilresektion der Urethra erforderlich. Bei fünf Patientinnen erfolgte eine radikale Vulvektomie einschließlich einer Teilresektion der distalen Urethra von maximal 1,5 cm (pT2: n = 2; pT3: n = 1; pT4: n = 2). Zehn Patientinnen erhielten eine vordere Vulvektomie (pT1a: n = 1; pT1b: n = 2; pT2: n = 5; pT3: n = 2), eine Patientin mit einem pT3-Tumor eine laterale Vulvektomie mit einer Urethrateilresektion von ebenfalls 1,5 cm. Bei einer Patientin wurde präoperativ eine VIN III diagnostiziert. Es wurde daraufhin eine vordere Skinning - Vulvektomie mit einer Urethrateilresektion von 0,5 cm durchgeführt, da ein invasives Geschehen im Vorfeld nicht ausgeschlossen werden konnte. In zwei Fällen wurde aufgrund eines Rezidivs (rpT1b bzw. rpT2) in einer zweiten Operation die Urethra um jeweils 1 cm teilreseziert (Abb. 21).

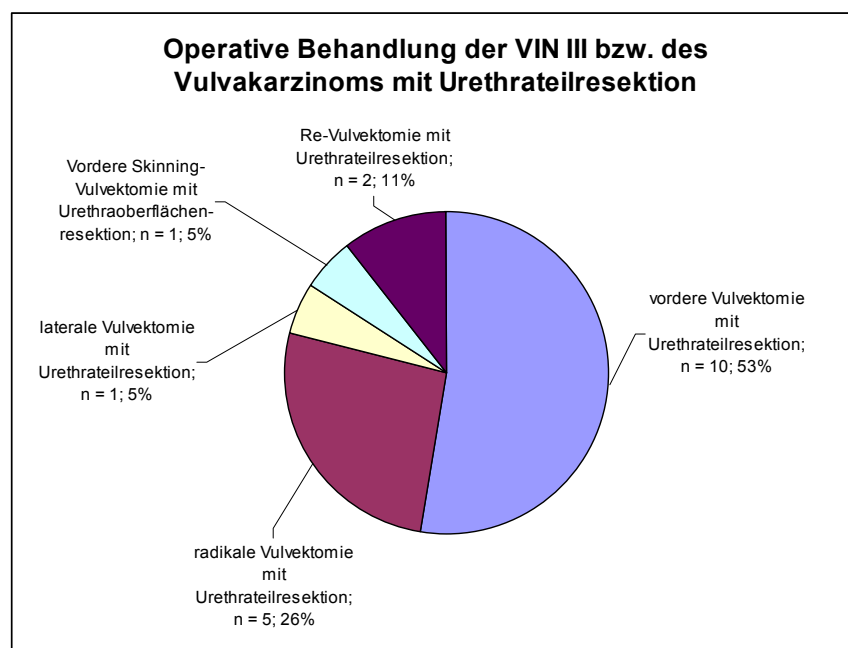


Abb. 21: Operative Behandlung des Vulvakarzinoms, Untersuchungsgruppe (n = 19)



### 3.3.2 Kontrollkollektiv (n = 21)

Zwei von 21 Patientinnen des Kontrollkollektivs wurden radikal vulvektomiert (pT2: n = 2). Zehn Frauen erhielten eine vordere Vulvektomie (VIN III n = 1; pT1b: n = 9; pT2: n = 1). Ebenfalls bei neun Patientinnen wurde eine Tumorexzision der vorderen Vulva durchgeführt (pT1a: n = 1; pT1b: n = 8).

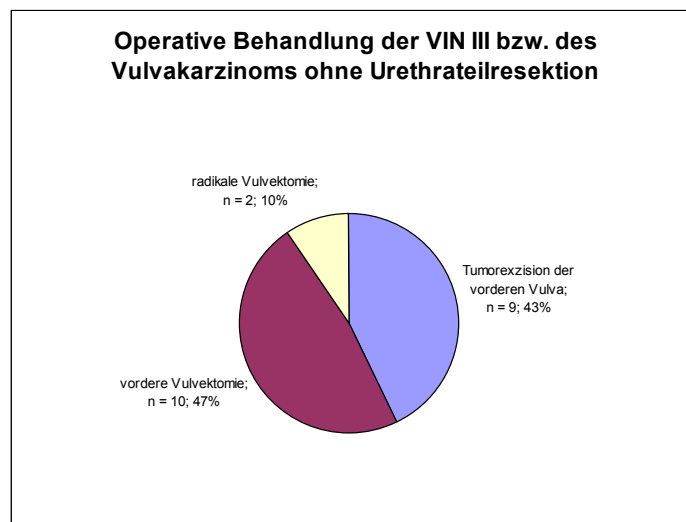


Abb. 22: Operative Behandlung des Vulvakarzinoms, Kontrollkollektiv (n = 21)

### 3.3.3 Operation der Leistenlymphknoten

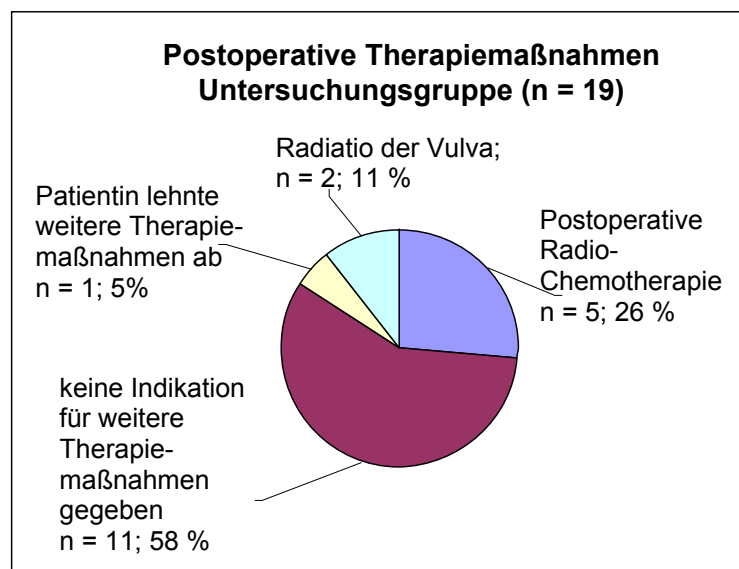
Alle Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom > 1 mm Tiefe erhielten zusätzlich eine bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie gemäß den Standardrichtlinien.

## 3.4 Postoperative Behandlung

### 3.4.1 Untersuchungsgruppe (n = 19)

Aus der Abbildung 23 ist zu entnehmen, dass bei elf von 19 Frauen der Untersuchungsgruppe keine Indikation zu einer Radiatio oder kombinierter Radiochemotherapie bestand. Eine Nachbehandlung war bei sieben

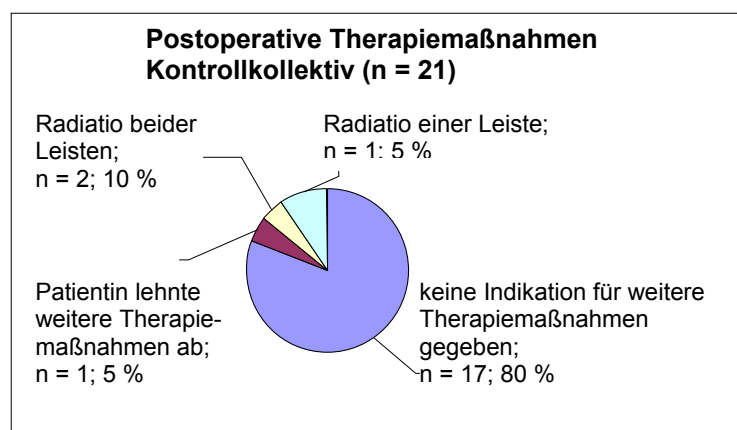
Patientinnen angezeigt, da laut des pathologischen Befundes der Randabstand zum Tumor < 1 cm betrug und eine Nachresektion aus anatomischen Gründen nicht möglich war (z.B. eine basale non-in-sano-Resektion) oder mehr als zwei Lymphknoten positiv waren. Zwei Patientinnen erhielten eine alleinige Radiatio der Vulva, da der Befund der Leistenlymphknoten negativ war. Fünf Patientinnen erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie aufgrund von positiven Leistenlymphknoten. Diese umfasste eine ventro - dorsale Strahlentherapie des Beckens bis zu einer Gesamtzielvolumendosis bis 55,8 Gy sowie eine Strahlentherapie des Vulvabereiches bis 60,4 Gy mit Telekobalt. Die simultane Chemotherapie bestand bei einer Patientin aus einem Kurs Cisplatin in der ersten Woche. Der zweite Chemotherapiezyklus in der fünften Woche wurde aufgrund einer zu niedrigen Creatinin - Clearance nach einem Tag beendet. Drei Patientinnen erhielten Mitomycin bzw. Cisplatin zusammen mit 5 - FU. Eine weitere Patientin erhielt in der ersten Woche Cisplatin, in der fünften Woche jedoch Carboplatin aufgrund der auffälligen Nierenfunktionswerte. Eine Patientin entwickelte während der Radiochemotherapie eine Soorösophagitis sowie eine Antrumgastritis. Des Weiteren bestand nach dem ersten Therapiezyklus eine zunehmende feuchte Epitheliolyse sowie eine deutliche Leukopenie, so dass auf einen zweiten Chemotherapiezyklus verzichtet werden musste. Der Befund besserte sich nach lokaler Therapie mit Actihaemyl® - Gel, Bepanthol® - Intensivlotio, Davia® - Schaum und Octenisept® - Lösung. Eine Patientin im FIGO - Stadium IVB lehnte nach einer radikalen Vulvektomie jegliche Anschlussbehandlungen ab.



**Abb. 23: Postoperative Therapiemaßnahmen, Untersuchungsgruppe**

### 3.4.2 Kontrollkollektiv (n = 21)

17 von 21 Patientinnen des Kontrollkollektivs wurden ausschließlich operiert (Abb. 24). Eine Patientin erhielt eine Radiatio der Leisten beidseits (pN2 (5/18), Makrometastase). Bei zwei Patientinnen war aufgrund positiver Leistenlymphknoten (pN1 (1/19, Makrometastase) bzw. pN1 (2/22, ebenfalls Makrometastase)) eine Radiatio der betreffenden Leistenregion indiziert. Eine Patientin lehnte trotz eines positiven Leistenlymphknotens (pN1 (1/20, Makrometastase)) eine adjuvante Strahlentherapie ab.



**Abb. 24: Postoperative Therapiemaßnahmen, Kontrollkollektiv**

### 3.5 Übersicht: Primäre und adjuvante Therapie

Tabelle 4: Überblick über die Behandlung des Vulvakarzinoms der Patientinnen mit (n = 19) und ohne (n = 21) Urethrateilresektion

	<b>Untersuchungs- gruppe (n=19)</b>	<b>Kontrollgruppe (n=21)</b>	<b>p</b>
<b>Durchschnittsalter (in Jahren)</b>	60.1	50.4	p = 0,0622
<b>Altersspanne</b>	18-79	27-85	
<b>Durchschnittliches Follow - up (in Monaten)</b>	21.6	19.3	p = n.s.
<b>TNM - Tumorklassifikation</b>			p = 0,0028*
VIN 3	1	1	
pT1 pN0	3	10	
pT1 pN1-2	1	7	
pT2 pN0	5	2	
pT2 pN1-2	4	1	
pT3 pN0	2	0	
pT3 pN2	1	0	
pT4 pN2	2	0	
<b>Durchgeführte Operation</b>			p = 0,0743
Vordere Vulvektomie/ lokale Tumorexzision	11	18	
Radikale Vulvektomie	7	2	
Laterale Vulvektomie	1	1	
Urethraresektion	19	0	
<b>Postoperative adjuvante Radio-/ Radiochemotherapie</b>	7	3	p = 0,0397*
Nur Radiotherapie	2	3	
RCT	5	0	

n.s. = nicht signifikant

\* signifikant (p < 0,05)

### 3.6 Einzelfalldarstellung: Untersuchungsgruppe

**Tabelle 5: Zusammenfassung Untersuchungsgruppe**

**P = Initialen der Patientin; A = Alter der Patientin zum Operationszeitpunkt; T = Primärtumor; Lage = Lage Primärtumor; G = Grading; N = Nodalstatus; R = Residualstatus**

P	A	T	Lage	G	N	Histologie/Tumorgröße	R	Operative Therapie	Postoperative Therapie
MF	56	pT2	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN2 (je 1 Sentinel-lymphknoten in der rechten und linken Leiste positiv)	Plattenepithelkarzinom / k.A.	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, Sentinellymphknoten	nein
BV	52	pT3	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN0 (0/24)	Gering verhornendes Plattenepithelkarzinom / 3,2 x 2,1 x 2 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, Sentinellymphknoten	nein
SM	68	pT2	Labien	G2	pN2 (2/12)	Partiell verhornendes Plattenepithelkarzinom / 9,5 x 3 x 3 cm	R1	Radikale Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale und extraperitoneale pelvine Lymphonodektomie beidseits	ventro - dorsale Strahlentherapie des Beckens mit 6 MVX - Photonen des Linearbeschleunigers; Aufsättigung bis 50,4 Gy mit einer 4 - Feldertechnik; simultan mit Telekobalt Boost im Vulvabereich, 60,4 Gy mit Telekobalt Gabe von 2 Kursen Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche über 5 Tage als Dauerinfusion in Woche 1 + 5

BP	47	pT1a	Labien	G1	pN0 (0 Sn)	Mikro - invasives Plattenepithelkarzinom / (Invasionstiefe < 1mm, maximaler Durchmesser 0,5 cm	R0	Laserexzision mit Oberflächenvaporisation der Urethra, anschließend kleine vordere Vulvektomie mit Urethraoberflächenresektion, Sentinellymphknoten	nein
EL	77	VIN 3	zwischen Klitoris und Urethra		pNX	Plattenepitheldysplasie / maximaler Durchmesser 0,6 cm	R0	Vordere Skinning - Vulvektomie mit Urethraoberflächenresektion	nein
WM	18	pT3, da Urethra-infiltration	zwischen Klitoris und Urethra	G3	pN0 (0/16)	Nicht - verhornendes Plattenepithelkarzinom / 4,5 x 3,5 x 0,5 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	nein
SH	54	pT1b	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN2 (2/20)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / 2 x 2 x 0,6 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, Sentinellymphknoten	Radiatio Leiste + Vulva kombinierte Radiochemotherapie mit perkutaner fraktionierter Radiotherapie des kleinen Beckens bis zu einer Gesamt-Zielvolumendosis von 55,8 Gy. Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU simultan zur Radiatio sowie medikamentös unterstützende Therapie während des Bestrahlung
FI	60	pT3, da Urethra-infiltration	Labien	G3	pN2 (2/20)	Fokal leicht verhornendes Plattenepithelkarzinom / 2,5 x 2,5 x 0,5 cm	R0	Laterale Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, Sentinellymphknoten	keine
LI	67	pT1b	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN0 (0/23)	Gering verhornendes Plattenepithelkarzinom / 1,9 x 1,9 x 0,7 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, Sentinellymphknoten	nein

HM	55	pT2	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN0	Gering verhornendes Plattenepithelkarzinom / k.A.	R0	Vulvektomie und inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits. Anschließend Nachresektion der Vulva mit Urethrateilresektion bei Zustand nach non - in - sano reseziertem Vulvakarzinom	nein
SB	49	pT2	zwischen Klitoris und Urethra	G3	pN0 (0/22)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / 2,6 x 2,1 x 0,5 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	nein
JH	73	rpT2	zwischen Klitoris und Urethra	G3	pN0 (0/19)	Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom / 4,5 x 6 x 6 cm	R0	Aufgrund eines Rezidivs eines auswärts resezierten Vulvakarzinoms vordere Re - Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	Radiatio + Chemotherapie mit Mitomycin und 5 - FU
SL	79	pT3, da Urethra-infiltration	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN0 (0/13)	Partiell verhornendes Plattenepithelkarzinom / 4,5 x 5,5 x 1cm	R1	Radikale Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	Radiatio Vulva
LS	73	pT2	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN0 (0/24)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / 2,4 x 2,3 x 0,6 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	keine
PM	58	rpT1b	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN0 (0/6)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / 1,3 x 1 x 0,5 cm	R0	Aufgrund eines Rezidivs eines Mikro - Ca vordere Re - Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	keine

VR	63	pT2	zwischen Klitoris und Urethra	G2	pN2 (2/23)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / 4,5 x 3,1 x 1,3 cm	R1	Radikale Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	Radiatio Vulva
BA	63	pT2	zwischen Klitoris und Urethra	G3	pN1 (2/18)	Partiell verhornendes Plattenepithelkarzinom / 4 x 3 x 0,2 cm	R0	Vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, Sentinellymphknoten	Radiatio kleines Becken sowie beide Leisten (60,4 Gy auf die Vulva und 50,4 Gy linke Leiste, 55,8 Gy rechte Leiste sowie 1 Kurs Cisplatin über 5 Tage als Dauerinfusion in einer Konzentration von 20 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche + 1 Kurs Carboplatin in einer Konzentration von 60 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche als Dauerinfusion
SG	51	pT4	Labien	G2-G3	pN2 (7/16)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / 3,5 x 3 x 1,7	R1	Radikale Vulvektomie, distale Urethrateilresektion, inguinofemorale und extraperitoneale pelvine Lymphonodektomie beidseits	kombinierte Radiochemotherapie mit perkutaner fraktionierter Radiotherapie des kleinen Beckens bis zu einer Gesamt - Zielvolumendosis von 55,8 Gy. Chemotherapie mit Cisplatin und 5 - FU simultan zur Radiatio
PE	79	pT4	Labien	G2	pN2 (7/26)	Verhornendes Plattenepithelkarzinom / maximaler Durchmesser 4 cm	R1	Radikale Vulvektomie mit Urethrateilresektion, inguinofemorale und extraperitoneale pelvine Lymphonodektomie beidseits	Indikation zur Radiatio gegeben, Patientin lehnte jedoch weitere Behandlung ab



## 3.7 Nachbeobachtungen

### 3.7.1 Allgemeines

Zwölf (30 %) der 40 Patientinnen gaben an, unter Lymphödemen der Beine zu leiden, so dass eine manuelle Lymphdrainage mindestens zweimal pro Woche erforderlich sei.

Insgesamt beurteilten 14 Frauen ihren Gesundheitszustand als sehr gut, 13 als gut, eine Patientin als ausgezeichnet. Sieben bzw. zwei Patientinnen schätzten ihren Gesundheitszustand als befriedigend bzw. schlecht ein. Zu dem Zeitpunkt der Befragung waren drei Patientinnen verstorben, davon eine Patientin aufgrund eines Vulvakarzinomrezidivs und zwei Patientinnen aufgrund kardialer Ursachen.

### 3.7.2 Miktionsverhalten

Sechs Patientinnen (davon vier der Untersuchungsgruppe zugehörig) bemerkten eine Deviation des Harnstrahls, die erst seit der Operation bestünde. Von den vier Patientinnen der Untersuchungsgruppe wurde eine Patientin einer postoperativen Radiochemotherapie zugeführt. Der Unterschied sowohl zwischen den Patientinnen der Untersuchungsgruppe, die eine postoperative Radiochemotherapie erhielten und solchen, die keine postoperative Therapie benötigten, als auch im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv ist bezüglich einer Deviation des Harnstrahls nicht signifikant. Eine Patientin der Untersuchungsgruppe berichtete, den Harnstrahl nun nicht mehr unterbrechen zu können. Unter Schmerzen bzw. Brennen während des Wasserlassens litten fünf Frauen, davon eine aus dem Kontrollkollektiv. Zwei Frauen berichteten, das Brennen während der Miktion sei erst nach der Strahlentherapie aufgetreten. 16 von 40 Frauen (40 %),

darunter acht Patientinnen der zu untersuchenden Gruppe, äußerten, ihr Miktionsverhalten sei, dem subjektiven Empfinden nach zu urteilen, vor der Operation besser gewesen.

### 3.8 Ergebnisse der urodynamischen Messung

Von den insgesamt 40 Patientinnen (Untersuchungsgruppe n = 19; Kontrollkollektiv n = 21) mit einem operativ versorgten Vulvakarzinom oder VIN III wurden sechs Patientinnen nach Auswertung der Fragebögen mit Verdacht auf eine Harninkontinenz zu einer urodynamischen Messung eingeladen. Eine Patientin (Patientin NC) war Teil des Kontrollkollektivs, die übrigen gehörten der Untersuchungsgruppe an. Mit Ausnahme einer Patientin (BV) waren alle Patientinnen vor der Operation als kontinent zu bezeichnen.

#### 3.8.1 Urodynamische Messung: Patientin SM (Untersuchungsgruppe)

##### 3.8.1.1 Anamnese

Bei dieser Patientin wurde eine radikale Vulvektomie mit Urethrateilresektion (1,5 cm) bei  $< 1$  cm Sicherheitsabstand zum Tumor sowie eine inguinofemorale und extraperitoneale pelvine Lymphonodektomie beidseits aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms (pT2, pN2 (2/12)) der Labien mit Urethrainfiltration durchgeführt. Anschließend erhielt sie aufgrund eines nicht ausreichenden Resektionsrandes eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die heute 71-jährige, normalgewichtige Patientin gibt postoperativ eine Miktionsfrequenz von 1 – 2 x pro Nacht bei einem Verbrauch von zwei Vorlagen sowie 4 – 5 x pro Tag bei Verwendung von drei Vorlagen (nur wenige Tropfen Urin in der Vorlage) an. Seit der Operation habe sie nach dem Wasserlassen ein Restharngefühl. Bei Erkältungen, im Schlaf und bei Kälte käme es manchmal zu wenigen Tropfen Urinverlust, welcher für sie lediglich ein kleines Problem darstelle. Vor der Operation habe sie keine Miktionsstörungen aufgewiesen. Die Patientin gibt drei Spontangeburt an und ist seit dem 45. Lebensjahr postmenopausal. Der Nikotinkonsum beläuft sich auf ca. zehn Zigaretten pro Tag über 48 Jahre.

#### 3.8.1.2 Zystotonometrie

Die Patientin liegt mit einer maximalen Blasenkapazität von 378 ml im Normbereich. Die Detrusorkontraktionen sind bis zum Gefühl des ersten Harndrangs weitestgehend unauffällig, es sind keine Eigenamplituden nachweisbar. Der erste Harndrang wird von der Patientin bei einer Blasenfüllung von 308 ml angegeben und zeigt demzufolge eine leicht verminderte Blasensensitivität. Ab dem ersten Harndrang erhöht sich der Detrusordruck  $P_{det}$  während der Füllungsphase auf einen Maximalwert von 29 cm  $H_2O$ , und es kommt während der Füllungsphase zu minimalem Abgang von Urin (2 ml). Die Compliance der Harnblase liegt mit 8,4 ml/cm  $H_2O$  deutlich unterhalb des Richtwertes von 25 ml/cm  $H_2O$ . Die Messung des Restharns ergab ein Restharnvolumen von 20 ml (5,3 % der Blasenkapazität) im Normbereich.

In der Druckflussmessung wurde eine Abrams - Griffiths - Number in der Grauzone aufgezeichnet, eine Obstruktion kann somit weder ausgeschlossen noch festgestellt werden.

### 3.8.1.3 Urethradruckprofil

Die funktionelle Urethralänge von 12 mm ist nach einer Teilresektion von 20 mm deutlich erniedrigt. Der Harnröhrenverschlussmechanismus ist mit einem maximalen Urethraverschlussdruck von 52 cm H<sub>2</sub>O in Ruhe intakt. Unter Belastung sinkt er auf 15 cm H<sub>2</sub>O, es gehen 2 ml Urin ab. Unterhalb eines Urethraverschlussdruckes von 20 cm H<sub>2</sub>O ist die Urethra als hypoton zu bezeichnen.

## 3.8.2 Urodynamische Messung: Patientin FI (Untersuchungsgruppe)

### 3.8.2.1 Anamnese

Aufgrund eines T3 - Vulvakarzinoms mit streng lateralem Sitz wurde bei dieser Patientin eine laterale Vulvektomie mit Urethrateilresektion (1,5 cm), eine inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits sowie eine Lappendeckung mit einem Perforatorlappen durchgeführt. Eine Radiatio war nicht indiziert.

Die 64 - jährige, leicht übergewichtige (BMI: 28,3) Patientin gibt in der Anamnese an, seit der Operation könne sie bei Verspüren eines Harndrangs die Miktion nur für sehr kurze Zeit unterdrücken, so dass es in einigen Situationen ohne jeden Anlass zu wenigen Tropfen Urinabgang käme. Die Verwendung von Vorlagen gebe ihr ein sichereres Gefühl, die Vorlagen seien jedoch nie feucht. Als Medikation wurde die Einnahme von Metoprolol 50 mg 2 x täglich, Lisihexal® comp 10 mg/12,5 mg 1 x täglich sowie L-Thyroxin 100 mg 1 x täglich angegeben.

### 3.8.2.2 Zystotonometrie

Die maximal zystometrische Blasenkapazität von 335 ml sowie der erste Harndrang, den die 64-jährige Patientin bei 149 ml Blasenfüllung angibt, sind regelrecht. Auffällig ist die zunächst erniedrigte Compliance, die sich aber ab dem Zeitpunkt des starken Drangempfindens am unteren Normwert befindet. Es sind auch unter Provokationsmanövern keine Detrusoreigenkontraktionen nachweisbar, das Oberflächenelektromyogramm zeigt keine pathologischen Aktivitätssteigerungen. Insgesamt ergibt die Zystometrie keinen Anhalt für eine Harninkontinenz.

In der Druckflussmessung wurde eine Obstruktion der Harnröhre nachgewiesen.

### 3.8.2.3 Urethradruckprofil

Die funktionelle Länge der Urethra beträgt lediglich 9 mm. Im Rahmen der operativen Behandlung des Vulvakarzinoms wurde die Urethra dieser Patientin um 20 mm reseziert. Der maximale Urethraverschlussdruck in Ruhe von 52 cm H<sub>2</sub>O sowie bei Belastung von 22 cm H<sub>2</sub>O lässt trotz der stark verkürzten funktionellen Länge einen intakten Verschlussmechanismus erkennen. Insgesamt ist die Patientin anhand der urodynamischen Untersuchung als kontinent zu bezeichnen.

## 3.8.3 Urodynamische Messung: Patientin SH (Untersuchungsgruppe)

### 3.8.3.1 Anamnese

Bei dieser Patientin wurde ein Plattenepithelkarzinom mit Sitz zwischen Klitoris und Urethra im Stadium T1b diagnostiziert. Sie erhielt eine vordere

Vulvektomie mit Urethrateilresektion (1 cm) bei < 1 cm Sicherheitsabstand zum Tumor sowie eine inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits. Anschließend erfolgte eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU, da positive Leistenlymphknoten nachgewiesen wurden (pN2 (2/20)) und die Tumorausläufer fokal bis 3 mm an die tiefe Absetzung heranreichten. Die 56-jährige, normalgewichtige Patientin gibt in der Anamnese an, ohne Anlass postoperativ täglich wenige Tropfen Urin zu verlieren. Die Miktionsfrequenz beträgt am Tag alle zwei Stunden, in der Nacht 2 - 4 x. Es ist gelegentlich ein Restharngefühl zu verzeichnen. Die Patientin war postoperativ zunächst beschwerdefrei, die Symptome begannen erst nach Radiatio der Vulva. Die Medikation der Patientin sieht aus wie folgt:

- Nifedipin 10 mg 1 x täglich
- ASS® 100 mg 1 x täglich
- Pregabalin® 2 x täglich 150 mg

Die Patientin hat keine Kinder geboren, der Nikotinkonsum liegt bei 15 Zigaretten täglich seit 41 Jahren.

### 3.8.3.2 Zystotonometrie

Die Patientin zeigt eine leicht gesteigerte Blasensensitivität mit einem ersten Harndrang bei 93 ml Füllungsvolumen. Die maximale zystometrische Blasenkapazität ist mit 185 ml Blasenfüllung deutlich erniedrigt. Die Detrusoraktivität ist bis zum starken Drang unauffällig, danach finden sich Detrusorkontraktionen mit Eigenamplituden bis zu 10 cm H<sub>2</sub>O. Die Compliance ist zum Zeitpunkt des ersten Harndrangs mit einem Wert von 23,9 ml/cm H<sub>2</sub>O regelrecht, mit zunehmender Blasenfüllung sinkt die Compliance physiologisch. Die Restharnbestimmung ergibt einen Wert von 68 ml (36,8 % der Blasenkapazität), der prinzipiell über der Norm liegt, aber im Verhältnis zur Blasenkapazität deutlich pathologisch erscheint.

Die Analyse der Daten aus der Druckflussmessung ergab keinen Hinweis auf eine Obstruktion.

### 3.8.3.3 Urethradruckprofil

Die funktionelle Urethralänge liegt trotz Urethrateilresektion von 10 mm mit 24 mm im Normbereich. Die Messung des maximalen Urethraverschlussdruckes ergibt einen Wert von 79 cm H<sub>2</sub>O in Ruhe und einen erniedrigten Wert von 24 cm H<sub>2</sub>O bei Belastung. Aufgrund der Messergebnisse kann von einem intakten urethralen Verschlussmechanismus ausgegangen werden.

## 3.8.4 Urodynamische Messung: Patientin LI (Untersuchungsgruppe)

### 3.8.4.1 Anamnese

Bei dieser Patientin erfolgte eine vordere Vulvektomie mit Urethrateilresektion (1,5 cm) sowie eine inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits im Rahmen eines Plattenepithelkarzinoms (pT1b, pN0 (0/23)) mit Sitz zwischen Klitoris und Urethra. Eine anschließende Radiatio bzw. Radiochemotherapie war nicht indiziert.



**Abb. 25: urethranahes Plattenepithelkarzinom der Vulva**

Die 69-jährige Patientin ist normalgewichtig, die Raucher- sowie Medikamentenanamnese ist negativ. Sie hat keine Kinder geboren und ist seit dem 50. Lebensjahr in der Postmenopause. Die Patientin gibt postoperativ eine Miktionsfrequenz von 0 – 1 x pro Nacht sowie stündlich am Tage an. Insbesondere bei Kontakt mit Wasser, bei körperlicher Anstrengung und bei Aufregung käme es seit der Operation manchmal zu unwillkürlichem Urinverlust, so dass die Wäsche feucht sei. Vor der Operation habe dieses Problem nicht bestanden. Die Patientin gibt im Rahmen der Anamneseerhebung an, nach der Miktion habe sie das Gefühl, die Blase sei vollständig entleert. Der Vorlagenverbrauch beläuft sich auf zwei Vorlagen pro Tag sowie eine für die Nacht. Die Patientin gibt an, für sie sei die derzeitige Situation ein ernsthaftes Problem.

#### 3.8.4.2 Zystometrie

Der erste Harndrang bei 292 ml Blasenfüllung befindet sich knapp oberhalb des Normbereichs (150 – 250 ml), die maximal zystometrische Blasenkapazität der Patientin ist mit 437 ml Füllungsvolumen unauffällig. Die



Bestimmung des Restharns ergab ein Restharnvolumen von 110 ml (25,2 % der maximalen Blasenkapazität), das damit im pathologischen Bereich liegt. In der Druckflussmessung ließ sich keine Harnröhrenobstruktion nachweisen.

#### 3.8.4.3 Urethradruckprofil

Das Urethradruckprofil dieser Patientin ist unauffällig. Die um 15 mm teilresezierte Urethra weist eine knapp unter der Norm liegende funktionelle Länge von 18 mm auf. Der maximale Urethraverschlussdruck von 79 cm H<sub>2</sub>O in Ruhe lässt auf einen intakten Harnröhrenverschlussmechanismus schließen. Der maximale Urethraverschlussdruck unter Stressbedingungen ist mit 20 cm H<sub>2</sub>O zwar erniedrigt, in der Messung gehen jedoch unter Stressbedingungen lediglich 2 ml Urin ab.

#### 3.8.5 Urodynamische Messung: Patientin BV (Untersuchungsgruppe)

##### 3.8.5.1 Anamnese

Bei dieser Patientin lag ein die Urethraoberfläche komplett infiltrierendes Vulvakarzinom (pT3) vor. Der Befund im Bereich der vorderen Kommissur war so ausgedehnt, dass ein Urethraeingang bei der Inspektion nicht auszumachen war (s. Abb. 22)



**Abb. 26: präoperativer Befund, Patientin BV**

Es erfolgte eine vordere Vulvektomie mit inguinofemoraler Lymphonodektomie beidseits. Die Urethra wurde intraoperativ ca. 1,5 cm reseziert. Eine Radiatio war nicht indiziert.

Die Befragung der 56-jährigen, untergewichtigen (BMI: 16) Patientin ergibt eine Miktionsfrequenz von 2 - 4 x pro Nacht sowie stündliches Wasserlassen tagsüber. Insbesondere das Einnässen mehrmals täglich stelle für die Patientin ein ernsthaftes Problem dar. Bereits vor der Operation war die Patientin aufgrund der Inkontinenzproblematik in urogynäkologischer Betreuung und unter laufender Behandlung mit Tolterodin.

Die Patientin leidet seit dem 15. Lebensjahr an Anorexie, Angststörungen, Depressionen und Amenorrhoe. Sie befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung unter folgender Medikation:

- Detrusitol® (Pfizer Pharma GmbH, 2 x 2 mg täglich, Wirkstoff: Tolterodin). Bei Tolterodin handelt es sich um ein partiell uroselektives  $M_{2/3}$  - Anticholinergikum<sup>48</sup>.
- Cymbalta® (Boehringer Ingelheim, 1 x 60 mg tgl., Wirkstoff: Duloxetin). Duloxetin ist ein Serotonin - und Noradrenalin - Reuptake - Hemmer, das bei mehreren Indikationen (Belastungsinkontinenz, Depression und diabetischer Polyneuropathie) angewandt wird. Als Nebenwirkungen sind Nykturie, Harnverhalt, Harnverzögerung und Dysurie bekannt. Die

Indikation dieses Medikaments besteht in einer generalisierten Angststörung der Patientin.

- Atarax® (UCB, 2 x 25 mg täglich, Wirkstoff: Hydroxyzin - 2HCl) zur Behandlung von Spannungs- und Angstzuständen. Unerwünschte Nebenwirkungen bezüglich der Miktion sind nicht bekannt.
- Insidon® (Novartis Pharma GmbH, 2 x 50 mg tgl., Wirkstoff: Opipramol). Opipramol gehört zur Gruppe der trizyklischen Antidepressiva mit anticholinerger Wirkung

Des Weiteren ergibt die Anamnese einen Nikotinabusus von ca. 10 Zigaretten täglich seit 40 Jahren.

#### 3.8.5.2 Zystotonometrie

Die Patientin zeigt eine deutlich verminderte Blasensensitivität mit einem ersten Harndrang bei 493 ml Füllungsvolumen sowie einer maximalen Blasenkapazität von 625 ml, bedingt durch die anticholinerge Medikation. Der Detrusordruck bleibt während der Füllungsphase konstant, es sind keine Eigenamplituden nachweisbar. Das pathologische Restharnvolumen von 120 ml ist vermutlich bedingt durch die anticholinerge Medikation.

Die Untersuchung erfolgte aufgrund der psychischen Auffälligkeit der Patientin unter erschwerten Bedingungen. Die erste Zystometrie wurde nach 120 ml Blasenfüllung abgebrochen, nach einigen Minuten konnte mit der zweiten Zystotonometrie begonnen werden. Es ging kein Urin ab. Die Beurteilung ist aufgrund der anticholinergen Medikation erschwert, die Patientin ist aber unter diesen Bedingungen als kontinent einzustufen.

#### 3.8.5.3 Urethradruckprofil

Bei dieser Patientin war das Urethradruckprofil aufgrund des auffälligen Verhaltens der Patientin nicht korrekt durchführbar, so dass nur ein

hypotoner, maximaler Urethroverschlussdruck unter Stressbedingungen von 18 cm H<sub>2</sub>O gemessen werden konnte. Anhand der Ergebnisse dieser urodynamischen Untersuchung ist die Patientin als kontinent unter anticholinerger Medikation einzustufen.

### 3.8.6 Urodynamische Messung: Patientin NC (Kontrollkollektiv)

#### 3.8.6.1 Anamnese

Bei dieser Patientin bestand präoperativ der Verdacht einer VIN 3 bzw. eines Vulvakarzinoms. Es erfolgte eine vordere Vulvektomie mit inguinofemorale Lymphonodektomie, jedoch **ohne** Urethrateilresektion, so dass diese Patientin als Kontrolle zu werten ist. Die histologische Untersuchung ergab ein Plattenepithelkarzinom (pT1b, N0, M0). Eine Radiatio war nicht indiziert.

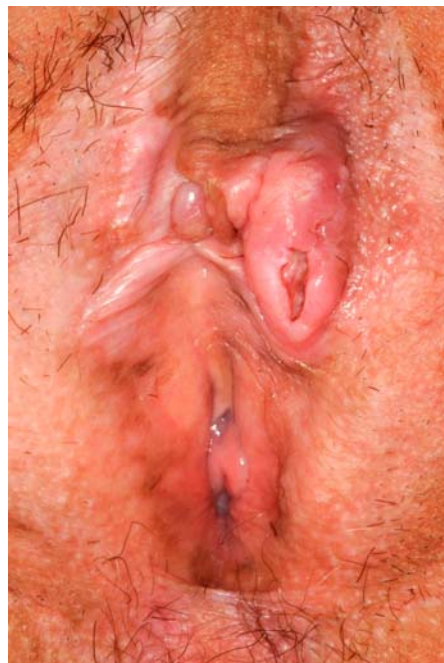


Abb. 27: Plattenepithelkarzinom der Vulva, operative Behandlung erfolgte ohne Urethrateilresektion, Kontrollkollektiv

Bei dieser Patientin bestand 16 Monate zuvor bereits eine Läsion im Vulvabereich. Die histopathologische Untersuchung ergab zu dem Zeitpunkt die Diagnose eines Morbus Hailey - Hailey. Die 46 - jährige Patientin weist eine Nykturie von 0 - 1 x, sowie eine Pollakisurie mit fast stündlichen Miktionen auf. Auffällig sei insbesondere der starke Harndrang am Morgen. Es stellt sich heraus, dass die Patientin bereits als Kind unter häufigem Miktionsdrang gelitten habe, seit der Operation sei er jedoch stärker geworden. Die Patientin gibt an, die Wäsche würde mehrmals am Tage aufgrund des unwillkürlichen Urinverlustes feucht. Die Patientin verbraucht zwei Vorlagen am Tag und eine Vorlage in der Nacht. Die Vorlagen sind beim Vorlagenwechsel feucht.

Im Alter von zwölf Jahren wurde bei der Patientin ein Dysgerminom des rechten Ovars diagnostiziert. Der Tumor wurde zunächst operativ behandelt, anschließend wurde die rechte Beckenhälfte mit Kobalt 60 mit einer Gesamtdosis von 4000 R bestrahlt. Des Weiteren wurde eine Chemotherapie mit Cosmegen®, Methotrexat und Endoxan® im Rahmen von sechs Zyklen jeweils von fünf Tagen durchgeführt.

#### 3.8.6.2 Zystotonometrie

Die Patientin gab ein erstes Harndranggefühl bei 92 ml Blasenfüllung an. Die Blasensensitivität ist daher als diskret gesteigert zu betrachten. Die maximal zystometrische Blasenkapazität ist mit 331 ml Füllungsvolumen jedoch unauffällig. Die Compliance ist erniedrigt, es sind keine Detrusoreigenkontraktionen nachweisbar. Es gibt keinen Hinweis auf die Beteiligung einer Urge - Komponente.

Die Druckflussmessung gab keinen Anhalt für eine Obstruktion der Urethra.

#### 3.8.6.3 Urethradruckprofil

Bei dieser Patientin erfolgte keine Urethrateilresektion (Kontrollkollektiv), daher ist die funktionelle Urethralänge von 51 mm regelrecht. Der maximale

Urethroverschlussdruck von 51 cm H<sub>2</sub>O in Ruhe sowie 49 cm H<sub>2</sub>O bei Belastung belegen einen intakten Verschlussmechanismus.

Obwohl die Patientin angibt, erst seit der Operation Urin zu verlieren, deutet sowohl die Anamnese als auch die im Rahmen ihres Dysgerminoms durchgeführte Kobaltbestrahlung des Beckens darauf hin, dass sie bereits seit ihrer Kindheit unter den Beschwerden leidet. In der von uns durchgeführten urodynamischen Untersuchung konnte jedoch kein unwillkürlicher Harnverlust nachgewiesen werden. Es ist also davon auszugehen, dass die anamnestisch erhobenen Miktionsbeschwerden auf die Therapie des Dysgerminoms zurückzuführen sind.

Tabelle 6 : Überblick über die urodynamisch untersuchten Patientinnen, n = 6

P = Initialen der Patientin; A = Alter zum Zeitpunkt der urodynamischen Untersuchung; T = Primärtumor; N = Nodalstatus

P	Alter	T, N	Lage	Operation	Radiochemotherapie	In urodynamischer Untersuchung nachgewiesene Stress- oder Dranginkontinenz
SM	71	pT2, pN2 (2/12)	Labien	Radikale Vulvektomie mit <b>Urethrateilresektion (1,5 cm)</b> , inguinale und extraperitoneale pelvine Lymphonodektomie beidseits	Ja (Leiste + Vulva)	Nein
FI	64	pT3, da Urethra-infiltration pN2 (2/20)	Labien	Laterale Vulvektomie mit <b>Urethrateilresektion (1,5 cm)</b> , inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	Nein	Nein
SH	56	pT1b, pN2 (2/20)	Zwischen Klitoris und Urethra	Vordere Vulvektomie mit <b>Urethrateilresektion (1 cm)</b> , inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	Ja (Leiste + Vulva)	Nein
LI	69	pT1b, pN0 (0/23)	Zwischen Klitoris und Urethra	Vordere Vulvektomie mit <b>Urethrateilresektion (1,5 cm)</b> , inguinale Lymphonodektomie beidseits	Nein	Nein
BV	56	pT2, pN0 (0/24)	Zwischen Klitoris und Urethra	Vordere Vulvektomie mit <b>Urethrateilresektion (1,5 cm)</b> , inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits	Nein	Nein*
NC	46	pT1b, pN0	Para-klitoridal links	Vordere Vulvektomie, inguinofemorale Lymphonodektomie beidseits, <u>keine Urethrateilresektion</u>	Nein	Nein

\* Patientin zeigte sich in der urodynamischen Untersuchung inkompliant, daher Ergebnis nur bedingt aussagekräftig

## 4 Diskussion

Das Vulvakarzinom gewinnt als vierthäufigstes gynäkologisches Karzinom mit steigender Inzidenz immer mehr an Bedeutung<sup>2</sup>. Aktuelle Daten des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2006 zeigen eine steigende Inzidenz von 1700 (Jahr 2002) auf ca. 2500 im Jahr 2006. Vor allem ist eine Zunahme des Anteils junger Frauen zu verzeichnen<sup>4, 49</sup>. Bei jungen Patientinnen sind ein Großteil der Tumore HPV - induziert (> 60 - 70 %), während bei älteren Patientinnen die Tumore meist auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus zu sehen sind.

Eine kürzlich in unserer Klinik durchgeführte retrospektive Auswertung der Vulvakarzinome von den Jahren 1980 - 2007 zeigte einen nennenswerten Wechsel der Tumorlokalisation. Im Zeitraum von 1980 - 89 fielen 19 % der 53 diagnostizierten Vulvakarzinome auf die Region zwischen Urethra und Klitoris und 49 % auf die Labien, wohingegen im Zeitraum von 1998 - 2007 bereits 37 % der 102 behandelten Patientinnen einen Sitz des Tumors in der Nähe der Urethra bzw. Klitoris aufwiesen<sup>49</sup>.

Die Standardtherapie des Vulvakarzinoms besteht in der operativen Therapie. Eine primäre Radiatio ist nur dann indiziert, wenn die Patientin inoperabel ist oder der Tumor den Anus infiltriert. Während bei Infiltration des Anus die primäre Radiochemotherapie empfohlen wird, um die Anlage eines Anus praeter zu umgehen, stellt die primäre Radiochemotherapie bei Urethrainfiltration keine Standardtherapie dar. Eine Teilresektion der distalen Urethra ist eine mögliche Alternative. Wie bereits eine vorherige Studie unserer Klinik belegte, ist die Inzidenz der urethranahen Vulvakarzinome<sup>49</sup> in den letzten Jahren stark angestiegen. Die Zunahme der Tumore zwischen Urethra und Klitoris auf ca. 40 % aller operativ versorgten Vulvakarzinome ist nicht nur in unserer Klinik nachzuweisen, sondern eine deutschlandweite Beobachtung (personal communication). Die Frage nach der optimalen Behandlung dieser oft jungen Frauen stellt sich daher öfter. In unserer Klinik haben wir die Erfahrung gemacht, dass eine postoperative Harninkontinenz



eine sehr seltene Komplikation nach Tumorexzision bzw. Vulvektomie mit partieller Urethraresektion darstellt.

Der primäre Befall der Urethra stellt für den Operateur eine Herausforderung dar. Die Studienlage gibt wenig Auskunft bezüglich des Auftretens von Harninkontinenzsymptomatik nach operativer Behandlung von vulvären Neoplasien nach Urethrateilresektion. Derzeit existiert keine prospektive randomisierte Studie, die belegt, in welchem Ausmaß die Urethra reseziert werden kann, ohne dass eine Harninkontinenz zu befürchten wäre. Es handelt sich dabei vielmehr um individuelle Erfahrungen der jeweiligen Experten bzw. Operateure, eine absolut eindeutige Expertenmeinung lässt sich aus der Literatur nicht ermitteln. Die meisten Autoren vertreten die Auffassung, eine Resektion der distalen Urethra von bis zu 2 cm sei hinsichtlich der Harninkontinenz unbedenklich, allerdings ohne dies zu belegen<sup>36, 50, 51</sup>. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt eine Urethrateilresektion von maximal 1 cm<sup>8</sup>. Laut Dimopoulos et al. sollte bei Infiltration der Urethra hingegen eine präoperative Radichemotherapie durchgeführt werden, da operative Eingriffe ohne Vorbehandlung zu unvermeidbaren Funktionseinschränkungen führten<sup>52</sup>.

Eine Studie von Reid et al. aus dem Jahr 1990 umfasste 21 Patientinnen, von denen 15 eine radikale Vulvektomie und sechs Patientinnen eine Hemivulvektomie erhielten. Bei vier Patientinnen erfolgte eine radikale Vulvektomie mit Teilresektion der distalen Urethra (durchschnittlich 1,4 cm), alle vier waren postoperativ anamnestisch inkontinent (100 %). Insgesamt entwickelten sechs (28 %) von 21 Frauen postoperativ eine Harninkontinenz oder bemerkten eine Intensivierung der bisherigen Inkontinenzsymptomatik<sup>53</sup>. Eine urodynamische Abklärung zur Verifizierung der Symptome fand nicht statt. Aus der Studie geht lediglich hervor, dass die Frauen postoperativ inkontinent waren, eine Differenzierung zwischen direkt-postoperativem Miktionsstatus und der Symptomatik nach abgeschlossener

Radio- bzw. kombinierter Radiochemotherapie erfolgte nicht, ein großes Defizit dieser Untersuchung.

Laut einer Studie von Figge et al. litten von 50 Patientinnen zehn (20 %) nach reiner radikaler Vulvektomie und inguinofemorale Lymphonodektomie auch ohne Urethrateilresektion unter Belastungs- oder Dranginkontinenz<sup>54</sup>. In einer weiteren Studie von Green et al. gaben 7 % von 238 Frauen nach radikaler Vulvektomie Symptome der Belastungsinkontinenz an<sup>55</sup>. Hoffman et al untersuchte das Outcome von 90 Patientinnen, die aufgrund ihres Vulvakarzinoms vulvektomiert wurden<sup>56</sup>. 45 Patientinnen wurden radikal vulvektomiert, die Vergleichspopulation, bestehend aus ebenfalls 45 Patientinnen, wurde einer modifizierten radikalen Vulvektomie unterzogen. Postoperativ war eine Harninkontinenz bei zwei (4,4 %) der radikal vulvektomierten Patientinnen sowie bei sieben (15,6 %) Patientinnen nach modifizierter radikaler Vulvektomie festzustellen. Es ist also davon auszugehen, dass eine Vulvektomie auch ohne Urethrateilresektion das Risiko einer postoperativen Harninkontinenz beinhaltet.

Eine Studie von de Mooij et al., veröffentlicht im Jahr 2007, ermittelte retrospektiv den Miktionsstatus von 18 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom nach erfolgter Urethrateilresektion sowie von 17 Patientinnen, bei denen die Urethra im Rahmen einer Vulvektomie nicht teilreseziert wurde<sup>57</sup>. Drei Patientinnen der Untersuchungsgruppe sowie eine Patientin des Kontrollkollektivs waren bereits präoperativ inkontinent, von fünf Patientinnen war der Miktionsstatus präoperativ nicht bekannt. Den noch lebenden Patientinnen, acht aus der Studiengruppe sowie zwölf aus der Kontrollgruppe wurde postoperativ ein Fragebogen bezüglich der Kontinenzsituation zugesandt, bei den bereits verstorbenen Frauen wurde das Miktionsmuster den Akten entnommen. Aufgrund der geringen Studienpopulation wurde nicht zwischen Belastungs- und Dranginkontinenz differenziert. Vier (22 %) Frauen der Studiengruppe sowie zwei (12 %) Patientinnen der Kontrollgruppe waren postoperativ inkontinent. Insgesamt waren in der Studiengruppe laut Fragebogen zwei (25 %) von acht sowie im

Kontrollkollektiv drei (25 %) von zwölf postoperativ inkontinente Patientinnen zu verzeichnen<sup>57</sup>. Keine dieser Patientinnen erhielten eine urodynamische Untersuchung zur Verifizierung der Inkontinenz<sup>57</sup>.

Magrina et al. berichtete von elf Frauen (12,1%), die nach modifizierter radikaler Vulvektomie belastungsinkontinent waren und/oder eine Relaxation der Scheidenwand aufwiesen<sup>58</sup>. 134 Patientinnen wurden radikal vulvektomiert, bei 91 Patientinnen erfolgte eine modifizierte radikale Vulvektomie. Bei sieben der insgesamt 225 Patientinnen wurde aufgrund einer Urethrabeteiligung ein Teil der Urethra reseziert, das Ausmaß wurde nicht angegeben<sup>58</sup>. Der Anteil der Patientinnen, die eine Urethrabeteiligung aufwiesen, an der Zahl der neu postoperativ aufgetretenen inkontinenten Patientinnen, wird leider nicht spezifiziert.

**Tabelle. 7: Überblick über die verschiedenen Studien in Bezug auf die Rate der postoperativ neu aufgetretenen Inkontinenz**

Studie	präoperativ inkontinent	präoperativ unbekannter Kontinenzstatus	postoperativ inkontinent		Rate postoperativ neu aufgetretener Inkontinenz	
Green et al. <sup>55</sup> , 1958 Radikale Vulvektomie (n = 238)	k.A.	238 (100 %)	17 (7 %)		17/238 (7 %)	
Figge et al. <sup>54</sup> , 1974 Radikale Vulvektomie (n = 50)	k.A.	50 (100 %)	10 (20 %)		10/50 (20 %)	
Calame et al. <sup>59</sup> , 1980 Radikale Vulvektomie (n = 58)	0 (0 %)	-	2 (3,4 %)		2/58 (3,4 %)	
Reid et al. <sup>53</sup> , 1990	Gesamt (n = 21)	0 (0 %)	6 (28 %)		6/21 (28 %)	
	Radikale Vulvektomie ohne Urethrateilresektion (n = 11)	0 (0 %)	2 (18 %)		2/11 (18 %)	
	Radikale Vulvektomie <u>mit</u> Urethrateilresektion (n = 4)	0 (0 %)	4 (100 %)		4/4 (100 %)	
Magrina et al. <sup>58</sup> , 1998	Radikale Vulvektomie (n = 6)	k.A.	6 (100 %)	1 (17 %)		1/6 (16,7 %)
	Modifizierte radikale Vulvektomie (n = 34)	k.A.	34 (100 %)	0 (0 %)		0/34 (0 %)
DiMarco et al. <sup>60</sup> Urethrateilresektion ohne Vulvektomie bei primärem Karzinom der Urethra	k.A.	26	11 (42 %), davon 1 Urgeinkontinenz		11/26 (42 %)	
De Mooij et al. <sup>57</sup> , 2007	Untersuchungsgruppe <u>mit</u> Urethrateilresektion (n = 18)	3 (17 %)	2 (11 %)	4 (22%) postoperativ inkontinent laut Fragebogen nach Follow - up von 24-122 Monaten (n = 8) 2 (25 %)	3/18 (17 %)	
	Kontrollkollektiv ohne Urethrateilresektion (n = 17)	1 (6 %)	3 (18 %)	2 (12 %) postoperativ inkontinent laut Fragebogen nach Follow - up von 18-110 Monaten (n = 12) 3 (25 %)	2/17 (12 %)	
Aktuelle Studie	Untersuchungsgruppe <u>mit</u> Urethrateilresektion (n = 19)	1/19	0	1/19 (5 %) laut Fragebogen	0/19 objektiv*	0
	Kontrollkollektiv ohne Urethrateilresektion (n = 21)	1/21	0	1/21 (4,8 %) laut Fragebogen	0/21 objektiv	0

k.A. = keine Angabe; \* Ergebnis einer Patientin aufgrund fehlender Compliance eingeschränkt aussagekräftig

Betrachtet man die Urethrateilresektion aus urologischer Sicht, so ergab eine im Jahr 2003 veröffentlichte Studie von DiMarco et al., dass elf (42 %) von 26 Patientinnen nach einer urethralen Teilresektion im Rahmen eines primären Karzinoms der Harnröhre belastungsinkontinent waren oder eine Verschlechterung der bisherigen Belastungsinkontinenz verspürten<sup>60</sup>. Weitere zwei Patientinnen erlitten einen Harnverhalt, eine weitere Patientin entwickelte eine Dranginkontinenz. DiMarco et al. ist jedoch nicht zu entnehmen, in welchem Ausmaß reseziert wurde. Aufgrund der deutlich höheren Anzahl an postoperativ inkontinenten Patientinnen ist jedoch davon auszugehen, dass im Vergleich zu unserer Studie ein größerer Teil der Urethra reseziert wurde. Benson et al. untersuchte 17 Patientinnen mit primären Urethrakarzinom, von denen sieben Patientinnen eine Tumorlokalisation im distalen Drittel der Urethra aufwiesen<sup>61</sup>. Zwei Patientinnen wurden interstitiell bestrahlt, zwei erhielten eine vordere Exenteration, bei einer Patientin erfolgte eine Urethrektomie sowie Zystektomie mit anschließender Chemotherapie. Eine weitere Patientin verweigerte die Behandlung, eine andere wurde extern bestrahlt und erhielt ein Kolon - Conduit. Drei der 17 Patientinnen (18 %) waren nach der Radiatio inkontinent, darunter zwei Patientinnen, die eine externe Bestrahlung erhielten. Ob es sich bei den Tumoren dieser drei Patientinnen um distale oder proximale Läsionen handelte wird nicht spezifiziert<sup>61</sup>. Diese Studie zeigt, dass auch die Bestrahlung der Urethra bei Urethaneoplasien mit einer hohen Rate an Inkontinenzen verbunden ist und somit keine geeignete Alternative zur operativen Teilresektion darstellt. In der urologischen Literatur sind keine weiteren Studien veröffentlicht, die sich mit dem Effekt einer distalen Urethraresektion auf das Miktionsmuster bei Frauen befassen.

In unserer Studie wurde eine Teilresektion der distalen Urethra durchgeführt, wenn der Randabstand zum Tumor weniger als 1 cm betrug. De Mooij et al. ging ebenso vor, allerdings wurde in seiner Studie die Urethraresektion auf 1-1,5 cm limitiert. Anderenfalls wurde eine vorherige Radiochemotherapie

durchgeführt. Innerhalb unserer Studie erhielt keine Patientin eine neoadjuvante Radiochemotherapie, alle Patientinnen wurden primär operiert. In unserer Untersuchungsgruppe wurde die distale Urethra um maximal 1,5 cm teilreseziert. Über das Ausmaß der Urethraresektion herrscht in der Literatur derzeit kein Konsens. Laut Schnürch kann der distale Teil der Urethra um 1 cm ohne das Risiko einer Inkontinenz entfernt werden<sup>36</sup>, während das Manual des Tumorzentrums München angibt, dass die distale Urethra bis zu einer Länge von ca. 2 cm reseziert werden könne, ohne dass eine postoperative Inkontinenz zu befürchten wäre<sup>50</sup>. Reid entfernte bei vier Patientinnen (s.o.) durchschnittlich ca. 1,4 cm der distalen Urethra, alle vier zeigten postoperativ eine Form der Harninkontinenz<sup>53</sup>. In der Literatur finden sich keine Studien, in denen mehr als 1,5 cm der Urethra reseziert wurde<sup>53, 57</sup>. Bei einer durchschnittlichen anatomischen weiblichen Urethralänge von 3 - 4 cm bedeutet eine Entfernung von 1,5 cm der distalen Urethra eine Resektion um 37,5 - 50 %.

Da alle Patientinnen unserer Studie postoperativ kontinent sind, deutet dies darauf hin, dass nicht nur die Urethralänge ausschlaggebend für die Kontinenzhaltung ist, sondern dass multiple Faktoren (Beckenboden, Innervation, Descensus etc.) bei dem Erhalt des Kontinenzmechanismus eine Rolle spielen. Des Weiteren wurde die Operation der Urethra mit der Lupenbrille unter mikrochirurgischen Bedingungen durchgeführt. Die Einnahm der Urethra erfolgte zweischichtig ebenfalls mit dünnen Nadeln und feinem langsam resorbierbaren Faden, so dass wir davon ausgehen, dass auch die Operationstechnik sowie der personal factor der spezialisierten Operateure für die spätere Kontinenzsituation eine Rolle zu spielen scheint.

Im Rahmen unserer Studie gaben fünf von 19 Frauen der Untersuchungsgruppe sowie eine von 21 Patientinnen aus dem Kontrollkollektiv im Rahmen einer persönlichen postoperativen Befragung an, Störungen bezüglich ihres Miktionsverhaltens seit der Operation zu bemerken. Die Auswertung der urodynamischen Messergebnisse dieser

Frauen ergab keinen Hinweis auf eine Harninkontinenzsymptomatik, obwohl zwei Patientinnen ihren Urinverlust vor der Untersuchung zum Teil als ernsthaftes Problem bezeichneten. Im Rahmen der urodynamischen Messung konnte dies jedoch nicht belegt werden. Leider lag uns von diesen Patientinnen keine präoperative urodynamische Untersuchung vor. Möglicherweise zeigten einige Patientinnen bereits präoperativ ein auffälliges Miktionsverhalten, fokussierten aber aufgrund des retrospektiven Charakters der Befragung die Operation als Ursache. Eine Patientin war laut eigener Aussage postoperativ kontinent, die Beschwerden begannen erst nach der Radiatio. Eine weitere Patientin wurde bereits präoperativ von ihrem behandelnden Urologen mit anticholinerger Medikation (Detrusitol®) behandelt und war unter dieser kontinent. Eine Patientin des Kontrollkollektivs gab an, erst seit der Operation Urin zu verlieren. Außer einer diskret gesteigerten Blasensensitivität war auch bei dieser Patientin keine Harninkontinenz nachweisbar. Im Zuge der Untersuchung führte die Patientin an, dass sie bereits als Kind seit der operativen Behandlung eines Dysgerminoms mit anschließender Kobaltbestrahlung an häufigem Wasserlassen vor allem in den Morgenstunden litt.

**Tabelle. 8: Miktionsmuster der Patientinnen mit Urethrateilresektion (n = 19) und ohne Urethrateilresektion (n = 21)**

	<i>Untersuchungsgruppe (n=19)</i>	<i>Kontrollkollektiv (n=21)</i>	<i>p</i>
<b>A. Präoperativ (anhand eines Fragebogens)</b>			p = n.s.
- Kontinent	18/19 (95%)	20/21 (95%)	
- Inkontinent	1/19 (5%)	1/21°	
<b>B. Postoperativ (anhand eines Fragebogens)</b>			p = n.s.
- kontinent laut Fragebogen	14/19	20/21	
- Inkontinent laut Fragebogen	5/19 °°	1/21 °	
- Inkontinent anhand urodynamischer Messung	0/18 °°° (1 nicht aussagekräftig)	0/21	

<b>C. Postoperativ (objektiv)</b>			p = n.s.
- Kontinent	18/19 (95%)	21/21 (100%)	
- Inkontinent	0	0	
- unklar	1/19 <sup>°°°</sup> (5%)	0	

n.s. = nicht signifikant

° pelvine Radiochemotherapie als Kind aufgrund eines Dysgerminoms

°° 2 Patientinnen erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie

°°° die urodynamische Messung einer Patientin ist nicht aussagekräftig, da die Patientin nicht compliant war

Im direkten Vergleich mit den Ergebnissen von de Mooij wird deutlich, dass in unserem Fall bei keiner Patientin eine Harninkontinenz objektiv nachgewiesen werden konnte, wohingegen in der Studie von de Mooij 22 % der Studiengruppe sowie 12 % des Kontrollkollektivs postoperativ inkontinent waren<sup>57</sup>. In beiden Fällen handelt es sich um retrospektive Studien. Möglicherweise könnte ein Grund für die unterschiedlichen Studienergebnisse sein, dass in unserer Studie die Patientinnen, die in der persönlichen Befragung angaben, gelegentlich Urin zu verlieren, urodynamisch untersucht und eine Harninkontinenz ausgeschlossen werden konnte. Urodynamische Untersuchungen fanden in der Studie von de Mooij nicht statt, so dass möglicherweise einige Frauen anamnestisch als inkontinent eingestuft wurden, die Harninkontinenz sich in urodynamischen Messungen jedoch nicht hätte belegen lassen. Als eine weitere Ursache für das abweichende Outcome könnte das divergierende Durchschnittsalter der Studienpopulationen benannt werden. Das Durchschnittsalter der Untersuchungsgruppe der Studie aus Amsterdam betrug 74 Jahre, das Durchschnittsalter des Kontrollkollektivs 73 Jahre<sup>57</sup>. In unserer Studie findet sich ein Durchschnittsalter der Untersuchungsgruppe von 60,1 sowie der Kontrollgruppe von 50,4 Jahren. Da die Prävalenz der Harninkontinenz mit zunehmendem Alter ansteigt<sup>62-64</sup>, bei Frauen  $\geq 60$  Jahren berichten 19,3 % über eine Harninkontinenz<sup>62</sup>, ist die Wahrscheinlichkeit für die Studienpopulation mit dem höheren Durchschnittsalter dementsprechend größer, einen postoperativ inkontinenten Fall zu verzeichnen.



Die Operationstechnik scheint auch bei der Häufigkeit der Entstehung einer postoperativen Harninkontinenz nach Urethrateilresektion eine große Rolle zu spielen. Die von uns eingesetzte mikrochirurgische Technik, die doppelschichtige Einnah sowie ein postoperativer Dauerkatheter für zehn Tage zur Schienung der Urethra scheinen einen positiven Effekt auf die postoperative Inkontinenzrate zu haben und sind aus unserer Sicht ausschlaggebende Faktoren. Des Weiteren erscheint uns der personal factor als äußerst bedeutsam, da die Operationen stets von nur zwei erfahrenen Operateuren durchgeführt wurden.

Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die weibliche Harninkontinenz eine sehr häufige Erkrankung darstellt. In der bis jetzt größten populationsbasierten EPIC-Studie, veröffentlicht 2006, ergab sich für die Harninkontinenz der Frau eine Gesamtprävalenz von 13,1 %<sup>62</sup>. Demzufolge wäre es denkbar, dass einige Frauen auch ohne Operation eine Harninkontinenz entwickelt hätten.

Del Priore et al. stellte in einer Studie fest, dass gynäkologisch-onkologische Patientinnen im Falle einer vorhandenen Harninkontinenz eher bereit seien, dies im Rahmen eines Fragebogens mitzuteilen als ihren behandelnden Arzt diesbezüglich zu informieren ( $p = 0,001$ )<sup>65</sup>. Die Patientinnen wurden einen Tag nach dem Besuch ihres behandelnden Gynäkologen mittels des Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) und des Urogenital Distress Inventory (UDI) telefonisch befragt.

Zwei von 40 gynäkologisch-onkologischen Patientinnen waren in den Aufzeichnungen des behandelnden Arztes als inkontinent erfasst. Bei den Auswertungen eines Fragebogens wiesen 24 der 40 Patientinnen mindestens ein Symptom der Harninkontinenz auf. Neun von 40 berichteten von „schweren“ Symptomen<sup>65</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit unseren Erfahrungen. In den Akten der sechs Patientinnen, die in unserer Studie mit dem Verdacht auf eine Harninkontinenz urodynamisch untersucht

wurden, fand sich kein Anhalt für Miktionsstörungen. Allerdings kommen nicht alle Frauen zur Tumornachsorge in die Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, sondern suchen zur Nachsorge insbesondere bei langem Anfahrtsweg ihren behandelnden Gynäkologen auf. Aus diesem Grund wurde erst bei der persönlichen Befragung der Verdacht auf das Vorliegen einer Harninkontinenz gestellt.

Unsere Erfahrungen haben gezeigt, dass es vielen Frauen zunächst unangenehm erscheint, über Harninkontinenz zu sprechen, insbesondere dann, wenn sie selbst davon betroffen sind. Ein individuelles Gespräch mit jeder Patientin, in dem auf die jeweiligen Anliegen persönlich eingegangen sowie der Fragebogen ausführlich besprochen werden konnte, erschien uns daher geeigneter als die Zusendung eines Fragebogens. Des Weiteren wurde die persönliche Befragung einer schriftlichen Befragung vorgezogen, da die Antwortquote bei schriftlichen Befragungen meist geringer ausfällt.

Bei der Auswertung der Fragebögen wurde davon ausgegangen, dass die Aussagen der Patientinnen bezüglich ihrer Miktionsauffälligkeiten wahrheitsgemäß getroffen wurden. Inwiefern die Aussagen der Patientinnen den realen Gegebenheiten entsprechen, ließe sich allenfalls anhand einer urodynamischen Untersuchung überprüfen. Gesunde Frauen ohne Symptomatik urodynamisch zu untersuchen widerspräche den Indikationen zur teilweise invasiven urodynamischen Messung<sup>66</sup>. Gegen die Annahme, einige Aussagen seien nicht wahrheitsgemäß, spricht jedoch, dass die betroffenen Patientinnen unter hohem Leidensdruck stehen und großes Interesse an einer Besserung der Situation zeigen.

Neben der Harninkontinenz sind weitere Komplikationen des Urogenitaltrakts betreffend bei der Behandlung des Vulvakarzinoms nicht selten. Reid stellte in einer Studie fest, die häufigste Komplikation nach einer Vulvektomie sei eine Deviation des Harnstrahls bzw. der sprühende Charakter des Urinstrahls. In seiner Studie waren 67 % der Patientinnen davon betroffen<sup>53</sup>. In einer Befragung von Andersen et al. schilderten ebenfalls einige

Patientinnen diese Problem<sup>67</sup>, die genaue Anzahl ist nicht bekannt. In unserer Studie berichteten lediglich sechs Patientinnen über Spraying, davon vier aus der Untersuchungsgruppe. Die betroffenen Patientinnen sind infolgedessen in ihrem täglichen Leben stark eingeschränkt, da sie sich oftmals davor scheuen, in fremder Umgebung zu miktieren. Eine Patientin berichtete, sie schaffe sich mit einem selbstentwickelten Trichter Abhilfe. Die Deviation des Harnstrahls resultiert aus der Fibrosierung des Gewebes, die zum einen durch die Operation einschließlich der teilweise erforderlichen Neueinbettung der Urethra und zum anderen durch die Strahlenbehandlung hervorgerufen wird. Die Fibrosierung führt oftmals auch zu einer Harnröhrenobstruktion, wie bei einer Patientin unserer Studie im Rahmen der Druckflussmessung nachgewiesen werden konnte. Leider konnte nicht festgestellt werden, ob die Operation, die Bestrahlung oder möglicherweise beide Faktoren ausschlaggebend für die Obstruktion waren.

Aufgrund des Mangels an Studien über postoperative Harninkontinenz nach Urethrateilresektion im Rahmen einer Vulvektomie, bietet unsere Studie die Grundlage für weitere prospektive Studien, da sie entgegen einiger anders lautender Untersuchungen gezeigt hat, dass bis zu 1,5 cm der distalen Urethra bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom kontinenzersparend reseziert werden können. Eine prospektive Studie mit einem größeren Patientenkollektiv sowie prä- und postoperativen urodynamischen Untersuchungen wäre daher wünschenswert.

Bezüglich der Behandlung von fortgeschrittenen Karzinomen, insbesondere bei Infiltration der Urethra, der Klitoris oder des Anus, divergieren die Meinungen im Hinblick auf die primäre Behandlung. Es gibt derzeit keine Studie, die ein besseres Outcome für die alleinige Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Vulvakarzinomen belegt. Einige wenige Studien ergeben den Hinweis, dass die primäre Radiochemotherapie in Einzelfällen erfolgreich sein kann. Allerdings sind diese Studien aufgrund des geringen Patientinnenkollektivs nicht aussagekräftig.

**Tabelle 9: Zusammenfassung der Empfehlungen bezüglich der Behandlung des fortgeschrittenen Vulvakarzinoms (FIGO - Stadien III und IV)**

<b>Autor</b>	<b>Empfehlung</b>
Schnürch <sup>36</sup>	Primäre Radiochemotherapie bei Tumorlokalisierung im Bereich des Anus oder Urethra, die eine Resektion > 1 cm erfordert
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe <sup>8</sup>	Radikale Vulvektomie mit einer Resektion der Urethra von bis zu 1 cm. Bei Gefährdung der Kontinenzorgane oder der Anlage eines Anus praeter ist eine primäre Radiochemotherapie zu erwägen.
Moore et al. <sup>68</sup>	Präoperative Radiochemotherapie zur Vermeidung ultraradikaler Operationen (Insbesondere die Anlage eines Anus praeter)
Van der Velden et al. <sup>69</sup>	Primäre operative Behandlung. Primäre Radiochemotherapie nur bei Tumoren, die die Anlage eines Anus praeter erforderten
De Hullu et al. <sup>70</sup>	Primäre operative Behandlung. Primäre Radiochemotherapie nur bei Tumoren, die die Anlage eines Anus praeter erforderten
Kürzl et al. <sup>50</sup>	Primäre operative Behandlung, auch wenn Anlage eines Anus praeter erforderlich
Tamura et al. <sup>71</sup>	Präoperative Chemotherapie zur Vermeidung ultraradikaler Operationen
Thill et al. <sup>51</sup>	Primäre oder neoadjuvante Radiochemotherapie
Dimopoulos et al. <sup>52</sup>	Definitive Radiochemotherapie bei medizinisch inoperablen Patientinnen oder Patientinnen mit lokal weit fortgeschrittenen Tumoren
Hantschmann <sup>72</sup>	primäre operative Therapie bei Tumoren, die durch eine radikale Vulvektomie lokal in sano therapiert werden können. Bei Befall von <u>proximaler</u> Urethra, Anus, Harnblase, Rektum ist eine primäre Radiochemotherapie vorzuziehen

Schnürch befürwortet im Falle einer Tumorlokalisation in der Nähe des Anus oder eines unzureichenden Randabstands zur Urethra, die eine Resektion von über 1 cm erfordere, eine präoperative Radiatio, um den Umfang der nachfolgenden Operation zu minimieren<sup>73</sup>. Dies stimmt mit den im Jahr 2009 herausgegebenen aktualisierten S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Arbeitsgemeinschaft onkologische Gynäkologie überein<sup>8</sup>. Moore et al. befürwortet in einer Phase II Studie der Gynecologic Oncology Group ebenso die präoperative Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU für Patientinnen in der Tumorkategorie T3 und T4, um ultraradikale Operationen zu vermeiden<sup>68</sup>. Van der Velden und Hacker sowie de Hullu und van der Zee sind ebenfalls der Ansicht, eine primäre Strahlen- und/oder Chemotherapie käme nur für solche Tumore in Betracht, die bei einer Operation „durchtrennt“ oder eine Anlage eines Anus praeter erfordern würden<sup>69, 70</sup>. Dies deckt weitgehend unsere Auffassung, wonach bei Infiltration der Urethra oder inadäquatem Randabstand Urethrateilresektionen bis zu 1,5 cm in Hinblick auf die postoperative Kontinenz therapeutisch vertretbar sind, bei Infiltration des Anus jedoch eine primäre Radiochemotherapie zu bevorzugen ist, um die Anlage eines Anus praeter zu vermeiden. Gegensätzlich dazu empfiehlt Kürzl im Manual des Tumorzentrums München für die Tumorkategorie T3 auch dann eine primäre operative Behandlung, wenn unter Umständen zunächst ein Anus praeter angelegt werden müsse, um einen hinreichenden Randabstand zum Tumor zu erlangen. Tumore der Kategorie T4 bieten laut Kürzl eine Indikation für eine vordere und/oder hintere Exenteration, jedoch solle der Allgemeinzustand der meist älteren Patientinnen nicht vernachlässigt werden<sup>50</sup>.

Grundsätzlich müssen bei solch exenterativen Prozeduren nicht nur der Aspekt der genitalen Entstellung, sondern auch die hohe Morbidität und Mortalität in Betracht gezogen werden. Geisler et al. führte für eine pelvine Exenteration eine operative Mortalität von bis zu 10 % an<sup>74</sup>. Die Mortalitätsrate bei pelvinen Exenterationen betrug in einer Untersuchung von

Soper et al. 7,2 %<sup>75</sup>. Patientinnen, deren Tumorausbreitung eine pelvine Exenteration oder eine primäre Radiochemotherapie erforderte, wurden aus unserer Studie ausgeschlossen.

Moore et al. behandelte 73 Patientinnen mit Vulvakarzinom im FIGO - Stadium III und IV mit einer präoperativen Radiochemotherapie. Bei 46,5 % der Patientinnen war zum Zeitpunkt der geplanten sekundären Operation makroskopisch kein Tumor mehr nachweisbar<sup>68</sup>. Die Ergebnisse einer Studie von Lupi et al. ließen mit einer Ansprechrate von 91,6 % ebenfalls die Effektivität einer präoperativen Radiochemotherapie bezüglich des Vulvakarzinoms erkennen<sup>26</sup>. Cunningham et al. wies in seiner Untersuchung eine bemerkenswerte Ansprechrate der präoperativen Radiochemotherapie von 92 % sowie eine komplette Remission bei 64 % der 14 Patientinnen im FIGO - Stadium III und IV auf. Bei den Patientinnen in kompletter Remission wurde auf die Exzision der ursprünglichen Primärtumorlokalisierung verzichtet, nur eine Patientin erlitt nach 21 Monaten ein Rezidiv<sup>76</sup>. Das Follow - up betrug sieben bis 81 Monate, im Durchschnitt 36,5 Monate<sup>76</sup>. Ein Fallbericht von Tamura et al. demonstrierte den Erfolg einer primären Radiochemotherapie einer Patientin im FIGO - Stadium IVa (T3N2M0)<sup>71</sup>. Bei der 53 - jährigen Patientin wurde ein 3 cm großes Vulvakarzinom, die distale Urethraöffnung umfassend, ein 2 cm großer subkutaner Lymphknoten im Bereich des Mons pubis sowie auffällige inguinale Lymphknoten diagnostiziert. Die Patientin wurde mit einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU behandelt, während der sie bei einer Dosis von ca. 20 Gy eine Strahlendermatitis entwickelte, die nach Abschluss der Behandlung erneut auftrat. Nach abgeschlossener Radiochemotherapie war die Patientin tumorfrei, so dass auf eine chirurgische Intervention verzichtet wurde<sup>71</sup>. Die Nachbeobachtung dieser Patientin betrug 24 Monate. In diesem Zeitraum wurde kein Rezidiv verzeichnet<sup>71</sup>. Geisler et al. zeigte in einer Studie mit zehn Patientinnen, deren Vulvakarzinom bereits den Anus und/oder die Urethra infiltriert hatte, nach einer präoperativen Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU eine

partielle klinische Remission bei 90 % und eine vollständige klinische Remission bei 10 % der Patientinnen<sup>77</sup>. Neun der Patientinnen wurden anschließend einer Analsphinkter - bzw. urethraerhaltenden radikalen Vulvektomie mit inguinofemorale Lymphonodektomie unterzogen. Drei Patientinnen wurden ausschließlich mit Cisplatin behandelt. Keine dieser drei Frauen zeigte ein Ansprechen auf die Chemotherapie. Im durchschnittlichen Follow - up von 49 Monaten wurde kein Rezidiv verzeichnet<sup>77</sup>.

Für die Mehrzahl der Autoren ist, wie auch in unserem Kollektiv, die operative Therapie weiterhin die Methode der ersten Wahl, während sich die neoadjuvante Radiochemotherapie für inoperable Patientinnen oder bei Patientinnen mit größeren Tumoren eignet, um z.B. die Anlage eines Anus praeter bei Sphinkterinfiltration zu vermeiden. Gegebenenfalls kann nach gutem Ansprechen des Tumors daraufhin organerhaltend reseziert werden.

Zusammenfassend dargestellt ergibt sich für unsere Studie, dass bei keiner der Patientinnen mit Urethrateilresektion sowie bei keiner Patientin des Kontrollkollektivs postoperativ eine Harninkontinenz objektiv nachgewiesen werden konnte, zwei Frauen litten ihrem subjektiven Empfinden zufolge dennoch unter zum Teil starkem Urinverlust, der für sie eine merkliche Einschränkung in ihrem täglichen Leben bedeute. Die Urethrateilresektion bei Urethrainfiltration oder urethranahem Sitz der Tumore ist aus unserer Sicht nur mit einem geringen Risiko der postoperativen Harninkontinenz verbunden und sollte daher die Primärtherapie bei operablen Patientinnen darstellen.

## 5 Zusammenfassung

Das Vulvakarzinom gewinnt als vierthäufigstes gynäkologisches Karzinom zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die Inzidenz der urethranahen Vulvakarzinome ist in den letzten Jahren stark angestiegen, so dass mittlerweile 40 % der operativ versorgten Vulvakarzinome zwischen Urethra und Klitoris lokalisiert sind. Folglich ist eine Teilresektion der distalen Urethra in immer mehr Fällen unabdingbar, um den Tumor mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu resektieren. Die Ergebnisse von Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Behandlung von urethranahen Karzinomen sind nicht zufriedenstellend, so dass die primäre Operation weiterhin die Standardtherapie darstellt. Unsere Erfahrungen haben bislang gezeigt, dass die postoperative Kontinenz trotz einer Teilresektion der Urethra nicht beeinträchtigt zu sein scheint. Allerdings fehlten systematische Untersuchungen bezüglich dieser Fragestellung. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die urethranahen Vulvakarzinome im Rahmen einer Vulvektomie durch eine Teilresektion der distalen Urethra mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu operieren und die Patientinnen mit besonderem Augenmerk auf die postoperative Kontinenzsituation zu untersuchen. Es wurden 40 Patientinnen mit einer vulvären intraepithelialen Neoplasie bzw. einem Vulvakarzinom in die Studie eingeschlossen, die zwischen Februar 2003 und Juli 2007 in unserer Klinik behandelt wurden. 19 Patientinnen im Alter von 18 - 79 Jahren mit einem urethranahen Vulvakarzinom wurden einer radikalen bzw. partiellen Vulvektomie einschließlich einer distalen Urethrateilresektion von 1,5 cm unterzogen. Das Kontrollkollektiv umfasste 21 Patientinnen im Alter von 27 - 85 Jahren, die radikal bzw. partiell vulvektomiert wurden, eine Urethrateilresektion jedoch aufgrund der Lokalisation des Vulvakarzinoms nicht erforderlich war. Keine der Patientinnen erhielt eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Präoperativ erfolgte im Rahmen der Anamnese eine Erhebung des Miktionsstatus aller Patientinnen. Eine Patientin (5,3 %) der Untersuchungsgruppe (n = 19) sowie eine Patientin (4,8 %) des Kontrollkollektivs (n = 21) waren anamnestisch



präoperativ inkontinent. Postoperativ wurden alle Patientinnen anhand eines standardisierten Fragebogens der International Continence Society persönlich interviewt. Das Follow-up betrug 21,6 Monate (Untersuchungsgruppe) bzw. 19,3 Monate (Kontrollkollektiv). Fünf von 19 Patientinnen der Untersuchungsgruppe (26,3 %) sowie eine von 21 Patientinnen (4,8 %) aus dem Kontrollkollektiv waren gemäß Fragebogen postoperativ inkontinent und wurden zur Objektivierung urodynamisch untersucht. Die Patientin aus dem Kontrollkollektiv sowie eine Patientin aus der Untersuchungsgruppe waren bereits präoperativ laut Fragebogen inkontinent. In der urodynamischen Messung zeigte sich, dass objektiv keine Patientin inkontinent war. Die Messung einer Patientin war aufgrund fehlender Compliance eingeschränkt aussagekräftig. Zusammenfassend sind alle 40 radikal bzw. partiell vulvektomierten Patientinnen, davon 19 mit Urethrateilresektion, objektiv postoperativ kontinent. Entgegen anderer Studien, die bereits eine erhöhte Inzidenz der Harninkontinenz nach Vulvektomie ohne Urethrateilresektion aufwiesen, bestätigt die vorliegende Studie unsere persönlichen Erfahrungen. Sie belegt, dass bis zu 1,5 cm der distalen Urethra im Rahmen einer Vulvektomie ohne ein erhöhtes Risiko einer postoperativen Harninkontinenz reseziert werden können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. JUDSON PL, HABERMANN EB, BAXTER NN, DURHAM SB, VIRNIG BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-22.
2. ROBERT KOCH INSTITUT. Krebsneuerkrankungen in Deutschland: Robert Koch Institut, 2006.
3. STATISTISCHES BUNDESAMT. Todesursachen in Deutschland 2007. Wiesbaden, 2008.
4. JOURA EA, LOSCH A, HAIDER-ANGELER MG, BREITENECKER G, LEODOLTER S. TRENDS IN VULVAR NEOPLASIA. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000 45.
5. HEROD J, SHAFI MI, ROLLASON TP, JORDAN JA, LUESLEY DM. Vulvar intraepithelial neoplasia with superficially invasive carcinoma of the vulva. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:453-56.
6. JONES R, ROWAN DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:741-45.
7. SIDERI M, JONES RW, WILKINSON EJ, PRETI M, HELLER DS, SCURRY J, HAEFNER H, NEILL S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005 Nov;50:807-10.
8. ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE. Diagnostische und therapeutische Standards beim Vulvakarzinom (ICD 184). In: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., ed., September 2006.
9. PETRU E, JONAT W, FINK D, KÖCHLI O. Maligne Erkrankungen der Vulva. In: Köchli O, ed. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005.
10. MAIMAN M, FRUCHTER RG. Cervical neoplasia and the human immunodeficiency virus. In: Rubin S, Hoskins WJ, ed. *Cervical cancer and preinvasive neoplasia*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
11. HO GY, BIERMAN R, BEARDSLEY K, CHANG CJ, BURK RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-28.
12. HO G, STUDENTSOV Y, HALL CB, BIERMAN R, BEARDSLEY K, LEMPA M, BURK RD. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis* 2002;186:737-42.
13. BRINTON L, NASCA PC, MALLIN K, BAPTISTE MS, WILBANKS GD, RICHART RM. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75:859-66.
14. STURGEON SR. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973-1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1482-5.

15. MABUCHI K, BROSS DS, KESSLER II. Epidemiology of cancer of the vulva: A case control study. *Cancer* 1985;55:1843-8.
16. PALEFSKY JM, MINKOFF H, KALISH LA. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1(HIV)-positive and high-risk-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:226-36.
17. MUNK C, SVARE EI, POLL P. History of genital warts in 10,838 women 20-29 years of age from general population. *Sex Trans Dis* 1997;24:567-72.
18. WITTEKIND C, MEYER HJ, BOOTZ F. Gynäkologische Tumoren. In: Wittekind C, ed. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2002.
19. KIMMIG R, KÜRZL R, HÖB C, HILLEMANNS P, DIEBOLD J. Manual Vulvakarzinom. In: Tumorzentrum München., ed. Manual Empfehlung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Tumorzentrum München, 2001 (vol 1).
20. ENGEL J, SCHMIDT M, SCHUBERT-FRISCHLE G, TRETTER W, HÖLZEL D. Jahresbericht 1999 des klinisch-epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum München – Schwerpunkt: Gynäkologische Tumoren. 1999.
21. SCHNÜRCH HG, PFLEIDERER A. Vulvakarzinom. Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 1999;32:879-88.
22. BENDER HG. Tumoren der Vulva. In: Bender HG, ed. Gynäkologische Onkologie. Stuttgart New York: Thieme, 1991.
23. HACKER NS. Vulva cancer. In: Berek J, Hacker NS, ed. Practical gynaecologic oncology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
24. HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A. Assessment of current International federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors of survival. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:997-1003.
25. ACKERMANN S, SCHNÜRCH H.G. Therapie von Vulvakarzinomen und deren Vorstufen in Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage und deren Diskussion mit der aktuellen Literatur. *Geburtsh Frauenheilkd* 2003;63:326-332.
26. LUPI G, RASPAGLIESI F, ZUCALI R, FONTANELLI R, PALADINI D, KENDA R. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. *Cancer* 1996;77:1472-78.
27. ROSÉN C, MALMSTRÖM H. Invasive cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;65:213-7.
28. KÜRZL R, MESSERER D. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1989;32:143-50.
29. WORSHAM MJ, VAN DYKE DL, GRENMAN R, HOPKINS MP, ROBERTS JA, GASSER KM, SCHWARTZ DR, CAREY TE. Consistent chromosomal abnormalities in squamous cell carcinoma of the vulva. *Genes, Chromosomes Cancer* 1991;3:420-32.
30. GORDINIER ME, STEINHOFF MM, HOGAN JW, PEIPERT JF, GAJEWSKI WH, FALKENBERRY SS, GRANAI CO. S-phase fraction, p53, and HER-2/neu status as predictors of nodal metastasis in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;67:200-2.
31. AMBROS RA, MALFETANO JH, MIHM MC JR. Clinicopathologic features of vulvar squamous cell carcinoma as exhibiting prominent fibromyxoid stromal response. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:137-45.

32. BANCHER-TODESCA D, OBERMAIR B, BILGI S. Angiogenesis in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1997;64:496-500.
33. ABRAMS P, BLAIVAS JG, STANTON SL, ANDERSEN JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;22:5-19.
34. HEIDLER H, SCHUMACHER S. Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H, ed. *Urodynamik*. Berlin Heidelberg New York Tokio: Springer, 2004.
35. JONAS U, HEIDLER H, HÖFNER K, THÜROFF JW. Klassifikationen. In: Jonas U, Heidler H, Höfner K, Thüroff JW, ed. *Urodynamik*. Stuttgart: Enke, 1998.
36. SCHNÜRCH HG. Vulvakarzinom: Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 2003;36:781-92.
37. LUCAS WE. Die stadienangepasste Therapie des Vulvakarzinoms. *Gynäkologe* 1981;14:150-58.
38. BALTZER J, POLESKA W. Weniger Radikalität bei Operation von Vulva- und Vaginalkarzinom? *Gynäkologe* 2002;35:171-80.
39. HELM C, HATCH K, AUSTIN JM. A matched comparison of single and triple incision techniques for surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;46:150-56.
40. HOPKINS M, REID GC, MORLEY GW. Radical vulvectomy, the decision for incision. *Cancer* 1993;72:722-803.
41. HORNUNG R, WALLWIENER D. Laseranwendungen in der Gynäkologie. *Gynäkologe* 2007;40:364-71.
42. KÜPPERS V. Behandlung der Präneoplasien von Vulva und Vagina. *Onkologe* 2000;6:1039-45.
43. ABRAMS P, BLAIVAS JG, STANTON SL, ANDERSEN JT. The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. *Int Urogynecol J* 1990;1:45-58.
44. ROMANZI LJ, GROUTZ A, HERITZ DM, BLAIVAS JG. Involuntary detrusor contractions: correlation of urodynamic data to clinical categories. *Neurourol Urodyn* 2001;20:249-57.
45. KUHN A, KUHN P, STANTON SL. Urethrale Funktionsteste: Was bringen sie uns wirklich? *Geburtsh Frauenheilkd* 2005;65:669-73.
46. WINKLER R. Symptomatik und Diagnostik der Harninkontinenz. *Geburtsh Frauenheilkd* 2002;62:R57-80.
47. PALMTAG H, GOEPEL M, HEIDLER H. *Urodynamik*. In: Palmtag H, Goepel M, Heidler H, ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
48. HILLS CJ, WINTER SA, BALFOUR JA. Tolterodine. *Drugs* 1998;55:813-22.
49. HAMPL M, DECKERS-FIGIEL S, HAMPL JA, REIN D, BENDER HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008;109:340-5.
50. KÜRZL R. Operative Behandlung des Vulvakarzinoms. *sManual Vulvakarzinom*. München: Tumorzentrum München, 2001.
51. THILL M, BOHLMANN MK, DITTMER C, DIEDRICH K, FISCHER D. Diagnostik und operative Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Onkologe* 2009;15:28-39.

52. DIMOPOULOS J, FIDAROVA E, PÖTTER R. Definitive Radiotherapie und Radiochemotherapie der Vulva und Vagina. *Onkologe* 2009;15:54-63.
53. REID G, DELANCEY JO, HOPKINS MP, ROBERTS JA, MORLEY GW. Urinary incontinence following radical vulvectomy. *Obstet Gynecol* 1990;75:852-8.
54. FIGGE DC, GAUDENZ R. Invasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:382-93.
55. GREEN TH, ULFELDER H, MEIGS JV. Epidermoid carcinoma of the vulva: an analysis of 238 cases. Part 2: Therapy and results. *Am J Obstet Gynecol* 1958;75:848-64.
56. HOFFMAN MS, ROBERTS WS, FINAN MA, FIORICA JV, BRYSON SC, RUFFOLO EH, CAVANAGH D. A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;45:192-7.
57. DE MOOIJ Y, BURGER MPM, SCHILTHUIS MS, VAN DER VELDEN J. Partial urethral resection in the surgical treatment of vulvar cancer does not have a significant impact on urinary continence. A confirmation of an authority-based opinion. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:294-97.
58. MAGRINA JF, GONZALEZ-BOSQUET J, WEAVER AL, GAFFEY TA, WEBB MJ, PODRATZ KC, CORNELLA JL. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol Oncol* 1998;71:116-21.
59. CALAME RJ. Pelvic Relaxation as a Complication of the Radical Vulvectomy. *Obstet Gynecol* 1980;55:716-9.
60. DIMARCO DS, DIMARCO CS, ZINCKE H, WEBB MJ, BASS SE, SLEZAK JM, LIGHTNER DJ. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. *Urol Oncol*. 2004;22:404-9.
61. BENSON RCJR, TUNCA JC, BUCHLER DA, UEHLING DT. Primary carcinoma of the female urethra. *Gynecol Oncol* 1982;14:313-8.
62. IRWIN DE, MILSOM I, HUNSKAAR S, REILLY K, KOPP Z, HERSCHORN S, COYNE K, KELLEHER C, HAMPEL C, ARTIBANI W, ABRAMS P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50:1306-14.
63. HAMPEL C, WIENHOLD D, BENKEN N, EGGERSMANN C, THÜROFF JW. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997;50:4-14.
64. HUNSKAAR S, LOSE G, SYKES D, VOSS S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int*. 2004;93:324-30.
65. DEL PRIORE G, TAYLOR SY, ESDAILE BA, MASCH R, MARTAS Y, WIRTH J. Urinary incontinence in gynecological oncology patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:911-14.
66. HÖFNER K, SCHÖNBERGER B. Indikation zur urodynamischen Diagnostik beim Erwachsenen. *Urologe [A]* 2004;43:1446-50.
67. ANDERSEN BL, HACKER NF. Psychosexual adjustment after vulvar surgery. *Obstet Gynecol* 1983;62:457-62.
68. MOORE DH, THOMAS GM, MONTANA GS, SAXER A, GALLUP DG, OLT G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of

- the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:79-85.
69. VAN DER VELDEN J, HACKER NF. Prognostic factors in squamous cell cancer of the vulva and the implications for treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:3-7.
70. DE HULLU JA, VAN DER ZEE AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:38-58.
71. TAMURA N, AOKI Y, FUJITA K, TANAKA K. Stage IVa squamous cell carcinoma of the vulva managed with primary chemoradiation. *Int J Clin Oncol* 2005;10:148-51.
72. HANTSCHMANN P. Fortgeschrittene Vulvakarzinome. Operation oder Radio-Chemo-Therapie. *Onkologe* 2009;15:64-8.
73. SCHNÜRCH HG. Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Gynäkologe* 2001;34:608-18.
74. GEISLER JP, WIEMANN MC, GEISLER, H.E. Pelvic exenteration in the elderly female. *J Pelvic Surg* 1995;1:204-9.
75. SOPER JT, BERCHUCK A, CREASMAN WT, CLARKE-PEARSON DL. Pelvic exenteration: factors associated with major surgical morbidity. *Gynecol Oncol* 1989;35:93-8.
76. CUNNINGHAM MJ, GOYER RP, GIBBONS SK, KREDENTSER DC, MALFETANO JH, KEYS H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;66:258-61.
77. GEISLER JP, MANAHAN KJ, BULLER RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-7.

## 7 Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Monika Hampl für die Überlassung dieses Dissertationsthemas, die vielseitige und stete Unterstützung und die exzellente Betreuung.

Bei Herrn Dr. med. Volker Müller-Mattheis möchte ich mich herzlich für seine Hilfe bei Erstellung dieser Arbeit sowie die Erklärungen der urologischen Aspekte bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Albers danke ich für die Bereitschaft, das Korreferat zu übernehmen.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Janni danke ich für die Möglichkeit, dass ich diese Doktorarbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Ing. Ulrich Ranft, Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf, für die statistische Ausarbeitung der Daten.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr. Jörg Lux für seine kompetente Beratung und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Ganz besonders aber möchte ich mich bei meiner Familie für ihre jahrelange Unterstützung und Verständnis bedanken. Dies gilt insbesondere für meinen geliebten Vater Dr. Peter Langkamp, der kurz vor Beendigung meines Studiums verstorben ist und dem diese Dissertation gewidmet ist.