

**Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktorin: Frau Professor Dr. Tanja Fehm**

Vulvakarzinom im Wandel der Zeit

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von
Kim Viviane Heinevetter
2020**

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

gez.: Kim Viviane Heinevetter

Dekanin/Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Monika Hampf

Zweitgutachter/in: PD Dr. Julia Reifenberger

FÜR MEINE ELTERN

Zusammenfassung

Einleitung: Die Inzidenz des Vulvakarzinoms ist steigend, wobei der größte Anstieg bei Frauen im 50.-60.LJ zu verzeichnen ist und mit einer Abnahme des mittleren Erkrankungsalters einhergeht. Plattenepithelkarzinome der Vulva (VSCC) treten am häufigsten in der vorderen Kommissur der Vulva auf. Man differenziert in HPV-abhängige und -unabhängige Formen. HPV-abhängige VSCC entstehen eher bei jüngeren Frauen, verhornen nicht und gehen mit einer besseren Prognose einher. Lokoregionale operative Therapiemethoden sind weniger radikal geworden, während sich bei deutlich verbesserter Lebensqualität statistisch kaum erhöhte Rezidivraten zeigen.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es im Zeitintervall 2004-2014 Veränderungen hinsichtlich Inzidenz, Epidemiologie, Alter, Diagnostik, Therapie sowie postoperativer Komplikationen des VSCC in der UFK in Düsseldorf zu analysieren.

Material und Methoden: In dieser klinisch-retrospektiven Studie wurden bei 314 Patientinnen mit VSCC der UFK Düsseldorf mittels Aktenrecherche oben genannte Parameter erhoben. Zwei Zeitintervalle, 2004-2009 und 2010-2014, wurden miteinander statistisch mit χ^2 - und T-Test in Bezug auf (signifikante) Unterschiede verglichen.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein Anstieg der Fallzahlen um das 2,5-fache zwischen 2004-2014, wobei das Alter bei Ersterkrankung stabil war. Im Vergleich zu den Altersangaben des RKI (72 Jahre mittleres Erkrankungsalter) waren unsere Frauen deutlich jünger (58 Jahre). 99% der Karzinome waren VSCC, davon 85% keratinisierend und 14% nicht-verhornend. In klinisch HPV-verdächtigen VSCC konnte in 95% der Fälle HPV-DNA nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Erhöhung der mittleren Infiltrationstiefe um 2 mm, während die häufigste Lokalisation mit 73% die vordere Kommissur darstellt. Die Lokalexzision des Tumors hat die radikale Vulvektomie (VE) als zweithäufigste Operationstechnik nach der partiellen VE abgelöst. Sentinel-Lymphonodektomien (SNLE) wurden 40% häufiger durchgeführt, wohingegen die inguinofemorale Lymphknotendissektionen (IFLND) um 56% zurückgingen. Postoperative Beschwerden nahmen um 20% ab.

Diskussion

Insgesamt zeigen sich steigende Fallzahlen des VSCC. Die im klinischen Alltag beobachtete Zunahme an jungen Frauen mit Vulvakarzinom hat sich mit dem Alter bei Erstdiagnose im gesamten Beobachtungszeitraum in unserem Zentrum bestätigt. Ob der Inzidenzanstieg durch einen Anstieg HPV-abhängiger VSCC bedingt ist, lässt sich aus unseren retrospektiven Daten nicht eruieren und kann nur über eine Testung auf HPV-DNA und Surrogat-Marker im Tumor erhoben werden. Dies könnte zu einer gezielten Therapieplanung auch bei dieser Tumorentität (*targeted therapy*) beitragen. Zukünftig ist ein Abfall der HPV-Inzidenz durch die Vakzinierung zu erwarten. Weniger radikale Operationsverfahren gehen mit unveränderter Rezidivrate und einer besseren Lebensqualität einher und sollten weiter vermehrt eingesetzt werden.

Abstract

Introduction: The incidence of vulvar squamous cell carcinoma increased during the last decades, especially in women aged 50-60, while the age of disease onset decreased. The area between urethra and clitoris is the most common localisation of VSCC. There are HPV associated and HPV independent forms of vulvar cancer. HPV associated VSCC are most likely diagnosed in younger women. They do not keratinize and go along with a better prognosis. Local operation techniques have become less radical while recurrence rates barely changed.

Aim: Changes concerning incidence, age of onset, diagnostics, therapy and complications during the years 2004-2014 in patients treated at the Department of Gynecology and Obstetrics of the University Hospital of Düsseldorf were evaluated.

Methods: This is a retrospective clinical study including data of patients treated with VSCC at the University Hospital of Düsseldorf during 2004-2014. Patients have been divided in two time periods, 2004-2009 and 2010-2014, regarding year of diagnosis. Both groups were analysed and compared with statistic tests (χ^2 - und T-Test) to evaluate possible significant effects.

Results: The number of VSCC rose about 2.5 times during the time period 2004-2014. Age of onset did not change. In comparison to mean age of onset of VSCC in Germany (mean age 72) our patients were younger (mean age 58). 99% of all the cases of vulvar cancer were VSCC while 85% of them were keratinized tumors. When HPV-associated VSCC was clinically suspected, HPV-DNA was detected in 95% of the cases. Mean tumor infiltration increased by 2mm in average. The most common localisation was the area between clitoris and urethra (72%). Local resection of the tumor is now the second most common type of surgery performed instead of total vulvectomy. The most common type of operation performed is partial vulvectomy. While use of sentinel node biopsies increased about 40% the number of performed total inguinal lymphonodectomies decreased about 56%. Percentage of surgical complications decreased by 20%.

Discussion: Overall there is an increase of VSCC. The increase of younger women diagnosed with VSCC - as observed in clinical practice - has been verified by our data. Retrospectively it is not possible to differentiate if the rise of

incidence is caused by HPV-associated VSCC or not. To find an answer, all VSCC have to be tested for HPV-DNA and surrogate markers. In the future this could also lead to a more specific cancer therapy (targeted therapy). Due to HPV-vaccination a decrease of vaccine type HPV-incidence is likely. Less radical operation techniques have no influence on the recurrence rate but at the same time improve quality of life of the women and therefore should continue to be used more frequently.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	VIII
2	Einleitung	1
2.1	Epidemiologie	1
2.2	Lokalisation	3
2.3	Histologie und Morphologie	4
2.4	Vorstufen	6
2.5	HPV	8
2.6	Lichen sclerosus et atrophicus	10
2.7	Diagnostik	12
2.8	TNM/FIGO	14
2.9	Therapie	16
2.9.1	Operative Therapie der Vulva	16
2.9.2	Operative Therapie der Leistenlymphknoten	17
2.9.3	Sentinel-Lymphonodektomie (SNLE)	17
2.9.4	Ipsilaterale Lymphonodektomie	18
2.9.5	Pelvine Lymphonodektomie	18
2.9.6	Rekonstruktion	19
2.10	Radio- und Chemotherapie	20
2.10.1	Neoadjuvanz	20
2.10.2	Adjuvanz	20
2.11	Postoperative Komplikationen	21
2.11.1	Lymphödeme	22
2.11.2	Miktionsstörungen	23
2.11.3	Sexuelle Dysfunktion	23
2.11.4	Wundkomplikationen	23
2.12	Zielsetzung	25
3	Material und Methoden	26
3.1	Ethikvotum	26
3.2	Datenerhebung	26
3.3	Tabelleninhalte	27
3.3.1	Patientendaten und Anamnese	27
3.3.2	Diagnostik	28
3.3.3	Therapie	28
3.3.4	Zusätzliche Therapie	29
3.3.5	Histologie	29
3.3.6	Nachbehandlung	30
3.3.7	Rezidiv, Fernmetastasen und Tod	30
3.4	Datenauswertung	31
3.4.1	Hypothesentests	31
3.4.2	P-Wert und Signifikanzniveau	31
3.4.3	T-test für unabhängige Stichproben	32
3.4.4	χ^2 -Test	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Vulvakarzinomfälle	33
4.2	Risikofaktoren	34
4.2.1	Alter	34
4.2.2	Hochgradige vulväre Dysplasien und Morbus Paget	35
4.2.3	Lichen sclerosus et atrophicus	35
4.2.4	Lichen ruber	35
4.2.5	HPV	36
4.2.6	Tabakkonsum	37

4.3	Anamnese	38
4.3.1	Begleiterkrankungen	38
4.3.2	PAP-Abstrich	39
4.3.3	Vormedikation	40
4.3.4	Familienanamnese	41
4.4	Symptomatik	42
4.5	Staging	43
4.5.1	Bildgebung	43
4.6	Infiltrationstiefe	45
4.6.1	Mikrokarzinome	45
4.6.2	Makrokarzinome.....	47
4.7	Tumordurchmesser	48
4.8	Lage der Tumore	49
4.8.1	Vordere Kommissur.....	50
4.8.2	Laterale Vulva	50
4.8.3	Hintere Kommissur.....	51
4.9	Therapie Vulva	52
4.10	Lappenplastik	54
4.11	Operation inguinaler Lymphknoten	55
4.11.1	Inguinale Sentinel-Lymphonodektomie	56
4.11.2	Inguinofemorale Lymphonodektomie (IFLND)	57
4.12	Inguinale Lymphknotenmetastasen	58
4.12.1	Metastasierung in Sentinel-Lymphknoten	58
4.12.2	Metastasierung in inguinale Lymphknoten	59
4.13	Pelvine Lymphknoten	60
4.14	T-Stadium	62
4.14.1	TNM-Klassifikation	62
4.14.2	Tumorstadien in der Stichprobe	63
4.15	Nodal-Stadien (N-Stadien)	65
4.16	Grading	67
4.17	Histologie Tumor	69
4.18	Neoadjuvante Therapie	70
4.19	Adjuvante Therapie	70
4.20	Postoperative Beschwerden	71
4.20.1	Lymphödeme.....	72
4.20.2	Wundheilungsstörung.....	73
4.20.3	Weitere postoperative Komplikationen.....	74
4.21	Zusammenfassung der Ergebnisse	75
5	Diskussion	76
5.1	Inzidenzanstieg und Zusammenhang mit HPV	76
5.2	Alter	78
5.3	Lichen sclerosus et atrophicus.....	79
5.4	Raucherstatus.....	79
5.5	Lokalisation.....	80
5.6	Tumordurchmesser und Infiltrationstiefe	81
5.7	TNM Stadien.....	81
5.7.1	Operative Therapie.....	81
5.8	Neoadjuvanz, Adjuvanz und definitive Radiochemotherapie	82
5.8.1	Neoadjuvante und definitive Radiochemotherapie.....	82
5.8.2	Adjuvanz.....	83
5.9	Postoperative Komplikationen.....	84
5.10	Schlussfolgerung	85
6	Danksagung	86

7 Eidesstattliche Versicherung	86
8 Literatur- und Quellenverzeichnis	87

1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	BMI Body Maß Index
CT	Computer-Tomographie
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i> = Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
HPV	Humanes Papillomvirus
HP-Virus	Humanes Papillomvirus
py	<i>pack years</i>
UFK	Universitäts-Frauenklinik
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
uVIN	<i>Usual type</i> – klassische VIN
dVIN	<i>Differentiated</i> VIN
IFLND	<i>Inguinofemoral lymphnode dissection</i> = Inguinofemorale Lymphonodektomie
LJ	Lebensjahr
LSA	Lichen sclerosus et atrophicus
MRT	Magnetresonanztomografie
RKI	Robert Koch Institut
SCC	Squamous cell carcinoma = Plattenepithelkarzinom
SNLE	Sentinel-Lymphonodektomie
STIKO	Ständige Impfkommission
VE	Vulvektomie
VSCC	<i>Vulvar squamous cell carcinoma</i> = Plattenepithelkarzinom der Vulva

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie

Bei dem Vulvakarzinom handelt es sich um einen seltenen Tumor der äußeren Geschlechtsorgane der Frau. Es ist das fünfthäufigste geschlechtsspezifische Malignom und nach dem Cervixkarzinom das vierthäufigste Genitalmalignom der Frau (Koch-Institut, Berlin, 2017).

Weltweit liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate des Vulvakarzinoms bei 1,5/100.000 Frauen (Buttmann-Schweiger et al., 2015). In Deutschland hat sich laut Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes von 2017 die Anzahl an Neuerkrankungen mit Vulvakarzinomen im Zeitintervall 2000 bis 2014 verdoppelt und lag im Jahre 2014 bei 3130 Frauen pro Jahr. Laut einer Prognose dieses Institutes soll sie bis 2018 auf bis zu 3500 Neuerkrankungen pro Jahr ansteigen. Die altersstandardisierte Inzidenz für 2014 beträgt 4,6/100.000 Frauen und soll laut Prognosen des Robert-Koch-Institutes bis 2018 auf 4,9/100.000 Frauen ansteigen (Koch-Institut, Berlin, 2017). Bereits seit dem Jahre 2000 wurde wiederholt über einen Inzidenzanstieg der Entität des invasiven Vulvakarzinoms berichtet (Buttmann-Schweiger et al., 2015). An der Universitätsklinik Düsseldorf konnte ein Anstieg von Neuerkrankungen an invasivem Vulvakarzinomen von 192% im Zeitraum 1980-2007 beobachtet werden (Hampl et al., 2008a).

Bis zum Jahre 2000 galt das Vulvakarzinom als Tumor der älteren Frau mit einem Altersgipfel jenseits des 70. Lebensjahres (Buttmann-Schweiger et al., 2015). Es zeigt sich nunmehr ein signifikanter Rückgang des mittleren Alters bei Erstdiagnose (Hampl et al., 2008a). Nach einer deutschen Krebsregisterstudie steigen in Deutschland die altersstandardisierten Inzidenzraten des invasiven Vulvakarzinoms jährlich um 6,7%. Der Anstieg ist besonders stark in den jüngeren Altersgruppen (Buttmann-Schweiger et al., 2015).

Daten aus Österreich von 2000 und Schweden von 2002 zeigen einen Anstieg der Inzidenz von Vorstufen des Vulvakarzinoms, während die des invasiven Vulvakarzinoms über den Untersuchungszeitraum weitestgehend stabil bleiben

(Hemminki et al., 2002). In Österreich wird ein signifikanter Inzidenzanstieg lediglich bei Frauen unter 50 Jahren beobachtet (Joura et al., 2000, Hemminki et al., 2002). Eine Studie aus den USA von 2006 beschreibt eine signifikante Zunahme an Neuerkrankungen durch invasive Vulvakarzinome mit einem Anstieg von 20% pro Jahr über die Zeitspanne 1973-2000, ohne jedoch altersspezifische Besonderheiten zu zeigen (Judson et al., 2006). In jüngeren Studien aus Dänemark und den Niederlanden lässt sich zum einen ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz verzeichnen und zum anderen ein deutlicher Anstieg von Vulvakarzinomen bei Patientinnen unterhalb des 60. Lebensjahres (Baandrup et al., 2011, Schuurman et al., 2013).

Bis 2017 zeigt sich in Norwegen ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz von 1,7 auf 4,66/100.000 Frauen über eine Zeitspanne von 50 Jahren. Der deutlichste Inzidenzanstieg ist auch hier in der Gruppe der jüngeren Frauen ≤ 60 Jahren nachweisbar (Meltzer-Gunnes et al., 2017).

Die altersstandardisierte Inzidenzrate für Deutschland liegt 1,2-2,2fach höher als in anderen europäischen Ländern (Buttmann-Schweiger et al., 2015) .

Zusammenfassend lässt sich nach aktueller Studienlage sagen, dass generell mehr Frauen an Vulvakarzinomen erkranken und der stärkste Inzidenzanstieg in der Altersgruppe jüngerer Frauen zwischen dem 50.-60. Lebensjahr zu verzeichnen ist.

2.2 Lokalisation

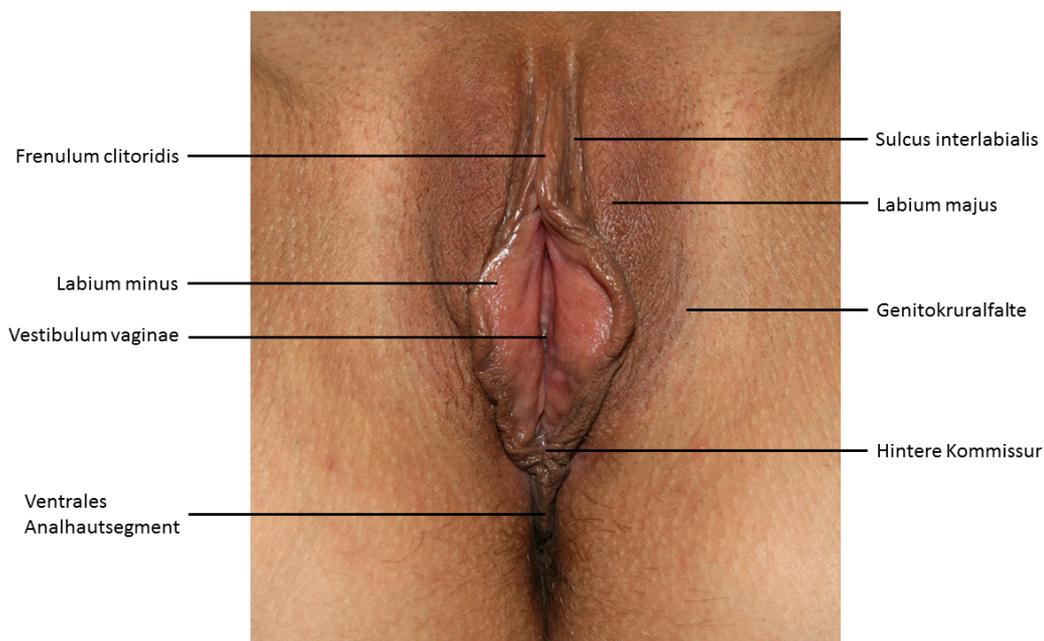


Abbildung 1: Erscheinungsbild der Vulva (H.G. Schnürch, 2018)

Bei der Vulva handelt es sich um den von außen sichtbaren Anteil des weiblichen Genitals. Sie wird nach lateral begrenzt durch die Labiae majora, nach ventral durch den Mons pubis und nach dorsal durch das Perineum. Kaudal des Mons pubis befindet sich die Klitoris, welche aus der Glans clitoridis und den beiden Schwellkörpern Crurae clitoridis gebildet wird. Medial der Labiae majora befinden sich die Labiae minora, welche gemeinsam mit dem Hymen das Vestibulum vulvae bilden. Im Vestibulum münden die Urethra und der Introitus (Schünke M, 2018).

Als vordere Kommissur (Fourchette anterior) wird die vordere Umschlagsfalte der Labiae minora zwischen Klitoris und Urethra bezeichnet. Die hintere Kommissur (Fourchette posterior) ist an der hinteren Umschlagsfalte der Labiae minora im Bereich des Perineums lokalisiert. Die laterale Begrenzung des Vestibulums befindet sich auf den Innenseiten der Labiae minora, wo das unverhornte in das verhornende Plattenepithel übergeht (Altmeyers-Enzyklopaedie, 2017, H.G. Schnürch, 2018).

Nach ihrer Lokalisation können Karzinome der Vulva eingeteilt werden in Karzinome der vorderen Kommissur, des lateralen Vulvabereiches oder der hinteren Kommissur. Es konnte in den vergangenen Jahren in Deutschland

beobachtet werden, dass insbesondere Vulvakarzinome im Bereich der vorderen Kommissur zunehmen (Hampl et al., 2008a, Baumann et al., 2010). Laut Hampl et al. nimmt die Anzahl der Vulvakarzinome der lateralen Vulva stark ab, während die Frequenz der Karzinome der hinteren Kommissur annähernd gleich bleibt ist (Hampl et al., 2008a). Patientinnen mit Vulvakarzinomen der vorderen Kommissur sind in vielen Fällen der Gruppe der jüngeren Patientinnen unterhalb des 50. Lebensjahres zuzuordnen (Hampl et al., 2008a, Baumann et al., 2010).

Ein Tumor dieser Lokalisation stellt eine erhebliche Belastung für die Patientinnen dar. Durch die anatomische Nähe zu Klitoris und Urethra ist es oftmals notwendig die Urethra teilweise oder die Klitoris im Ganzen zu reseziieren, damit tumorfreie Resektionsränder gewährleistet werden können. Werden Klitoris oder Teile der Urethra entfernt, stellt dies für die Patientinnen eine ausgeprägte Einschränkung der Lebensqualität dar (Wills and Obermair, 2013).

2.3 Histologie und Morphologie

Histologisch unterscheidet man epitheliale und nicht-epitheliale Tumoren der Vulva. Die vorliegende Studie fokussiert sich auf die epithelialen Tumoren, zu denen die squamösen Vulvakarzinome (VSCC), auch bezeichnet als Plattenepithelkarzinome, zählen. Diese machen mit 95-96% den häufigsten Typ



Abbildung 2: Keratinisierendes Vulvakarzinom

des Vulvakarzinoms aus (Buttmann-Schweiger et al., 2015, Meltzer-Gunnes et al., 2017, Koch-Institut, Berlin, 2017). Adenokarzinome und Basalzellkarzinome der Vulva sind selten und werden hier nicht berücksichtigt (van der Linden et al., 2017).

Plattenepithelkarzinome werden je nach der Morphologie weiter differenziert. Zum einen gibt es die, mit 52,4-80% häufiger vorkommenden, verhornenden, beziehungsweise keratinisierenden

Plattenepithelkarzinome (Buttmann-Schweiger

et al., 2015, Koch-Institut, Berlin, 2017, Faber et al., 2017). Die verhornenden Plattenepithelkarzinome der Vulva treten vor allem bei älteren Patientinnen auf und sind stark mit degenerativen Hauterkrankungen wie beispielsweise Lichen sclerosus et atrophicus assoziiert (Buttmann-Schweiger et al., 2015, Koch-Institut, Berlin, 2017).

Zum anderen existieren die nicht-verhornenden, warzig-basaloid anmutenden



Abbildung 3: Warzig-basaloides Vulvakarzinom

Plattenepithelkarzinome. Diese entstehen in vielen Fällen induziert durch das Humane-Papillomvirus (HPV) (Baandrup et al., 2011, Buttmann-Schweiger et al., 2015, Faber et al., 2017, Koch-Institut, Berlin, 2017).

Bei der HPV-unabhängigen, mit LSA assoziierten Form des VSCC

liegt der Entartung häufig eine Mutation des Tumorsuppressorproteins p53 zugrunde. Diese kann immunhistochemisch nachgewiesen werden. Bei der HPV-abhängigen Form hingegen liegt p16 als Surrogat-Marker an der Oberfläche vor. Die Klassifikation durch Surrogatmarker ist zur Zeit noch Teil weiterer Studien und noch nicht teil klinischer Untersuchungen. Es zeigt sich jedoch dort ein möglicher dritter Subtyp des VSCC, welcher sowohl p53 als auch p16 negativ ist (Woelber et al., 2020)

2.4 Vorstufen

Vorstufen der invasiven Vulvakarzinome sind die vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN). Die Inzidenz von VIN steigt seit den 1970er Jahren an und hat sich in einigen Ländern bereits verdreifacht (Reyes and Cooper, 2014, Joura et al., 2000, Iversen and Tretli, 1998, Baandrup et al., 2011, Hemminki et al., 2002).

Bis 2004 wurden die Subtypen VIN 1-3 unterschieden, um den histologischen Grad der Entdifferenzierung des Gewebes anzugeben. Seit 2004 gibt es eine



Abbildung 4: uVIN

neue Klassifikation. Es wird zwischen der dVIN und der uVIN differenziert. Die Bezeichnung uVIN steht hier für *usual type* oder klassische VIN, während dVIN für *differentiated*, also differenzierte, VIN steht. Das vorherige Stadium VIN 1 wurde in die neue

Klassifikation nicht aufgenommen und stattdessen den Condylomata

accuminta zugeordnet. Die Stadien VIN 2 und 3 wurden unter dem Begriff uVIN zusammengefasst. Die uVIN-Läsionen (Abb. 4) sind zu 86% durch HPV



Abbildung 5: dVIN

induziert und treten vor allem bei jungen Frauen auf (Reyes and Cooper, 2014). Die dVIN-Läsionen sind in den meisten Fällen mit degenerativen Hauterkrankungen wie Lichen sclerosus et atrophicus und

Lichen simplex chronicus assoziiert und treten unabhängig von HPV auf (Faber

et al., 2017). Die dVIN kann auch bei jungen Frauen auftreten, ist aber im Allgemeinen eher eine Erkrankung der älteren Frau nach der Menopause. Die Mutation von Tumorsuppressorprotein p53 kann in einigen Fällen im Bereich von dVIN-Läsionen (Abb. 5) nachgewiesen werden (Pinto et al., 2010, Woelber et al., 2020).

Sowohl dVIN als auch uVIN können in ein invasives Vulvakarzinom übergehen und müssen deshalb engmaschig überwacht und gegebenenfalls auch therapiert werden. Warzig-basaloide Plattenepithelkarzinome der Vulva entstehen aus uVIN-Läsionen, während die keratinisierenden Karzinome aus der dVIN hervorgehen.

Vorstufen des Adenokarzinoms der Vulva werden als Morbus Paget bezeichnet und sind sehr selten (van der Linden et al., 2017).

2.5 HPV

Das Humane Papillomvirus zählt zur Gruppe der Doppelstrang-DNA-Viren. Es infiziert bevorzugt Plattenepithelzellen und induziert dort eine Proliferation der Basalzellen (Stanley, 2010). Die maligne Entartung der präkanzerösen Läsionen ist vor allem durch die Wirkung von Tumorproteinen gekennzeichnet, die im Genom von *high-risk* HP-Viren codiert sind. Zu den *high-risk* HP-Viren zählen unter anderem HPV 16 und 18. Durch die Integration von Virus-DNA in das Genom der Basalzellen des Plattenepithels werden die Tumorproteine E6 und E7 synthetisiert. Das Tumorprotein E6 interagiert mit dem Tumorsuppressor p53 und E7 mit dem Tumorsuppressorprotein Rb. Sie sorgen damit für eine ungehemmte Proliferation der Basalzellen und deren Immortalisierung durch Inhibition der Apoptose. Durch das Persistieren fehlerhafter und instabiler DNA kommt es im Verlauf zur Entartung der Zellen (zur Hausen, 2002). Etwa 4% aller malignen Neoplasien entstehen induziert durch das HP-Virus (Stanley, 2010). Die Prävalenz von HPV-DNA in Vulvakarzinomen liegt bei 40% (Woelber et al., 2020). Das Vorkommen ist abhängig vom Tumortyp. Bei den nicht-verhornenden, warzig-basaloiden Karzinomen der Vulva liegt sie zwischen 76,5-84%, während die keratinisierenden Vulvakarzinome mit 13,2% eher selten HPV-DNA aufweisen (Faber et al., 2017, Koch-Institut, Berlin, 2017).

Das HP-Virus wird sexuell übertragen. Generell zeigt sich ein Lebenszeit-Infektionsrisiko von 50-80% bei allen Exponierten (Stanley, 2010). Laut Judson et al. sind 80% aller sexuell aktiven Frauen in den USA bis zum 50. Lebensjahr mit HPV infiziert (Judson et al., 2006). Dabei handelt es sich um Daten vor Einführung der HPV-Impfung.

Zu den Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit HPV erhöhen, zählen demnach ein früher erster Sexualkontakt, Promiskuität und eine erhöhte Anzahl vorheriger Sexualkontakte des Partners (Stanley, 2010, Schuurman et al., 2013, Buttman-Schweiger et al., 2015). Bei regelrechtem Immunstatus heilt die Infektion in der Regel innerhalb weniger Monate spontan aus. Bei 10-20% der HPV-positiven Patientinnen kommt es jedoch nicht zu einer Ausheilung und infolgedessen zu einer persistierenden Infektion, welche die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer malignen Neoplasie signifikant

erhöht (Stanley, 2010). Als Risikofaktoren für das Persistieren einer Infektion mit HPV werden Einflüsse angesehen, die eine regelrechte Immunantwort verhindern. Dazu zählt sowohl Tabakkonsum (Landrum et al., 2008, Schuurman et al., 2013), als auch eine Immunsuppression durch Erkrankungen wie beispielsweise HIV oder auch durch immunsuppressive Therapie. Tabakrauch hat eine doppelte Wirkung. Zunächst enthält der Rauch bereits Karzinogene, die eine Entartung von Zellen hervorrufen. Zudem konnte in einer Tierversuchsstudie an Mäusen nachgewiesen werden, dass Tabakrauch durch die in ihm enthaltenen Noxen die T-Zell-vermittelte Immunantwort behindert und somit immunsuppressiv wirkt (Jacob et al., 1980).

Bleibt die Immunantwort auf das HP-Virus aus, persistiert die Infektion und dies resultiert im schlimmsten Falle in einer malignen Progression von Zellen. Grundsätzlich liegt der Altersgipfel für Infektionen mit HPV um das 25. Lebensjahr (Stanley, 2010). Es besteht jedoch eine Latenzzeit zwischen der Infektion mit HPV und der Entwicklung eines invasiven Vulvakarzinoms, die viele Jahre betragen kann. Genauere Zahlen sind bisher nur für das Cervixkarzinom bekannt und liegen zwischen 10-12 Jahren (Schiffman and Castle, 2003). Ausgehend von der aktuellen Datenlage treten HPV-abhängige Tumoren der Vulva vor allem vermehrt in der Altersgruppe der jungen Frauen auf (Faber et al., 2017). In einer Studie der Universitätsklinik Düsseldorf von 2008 konnte gezeigt werden, dass zwei Drittel aller Vulvakarzinome bei Frauen unterhalb des 50. Lebensjahres HPV-DNA beinhalten (Hampl et al., 2008a). Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass Frauen in jüngerem Alter häufiger den oben genannten Risikofaktoren für eine Infektion mit HPV exponiert sind (Baandrup et al., 2011, Hampl et al., 2008a).

Zur Prävention HPV-induzierter Tumoren existiert seit 2007 eine Impfung gegen die *high-risk* HP-Viren 16 und 18 (Cervarix®) und einen gegen die *high-risk*- 16 und 18 sowie die *low-risk* Viren 6 und 11 (Gardasil®). Inzwischen gibt es zudem einen nonavalenten Impfstoff (Gardasil 9®), welcher zusätzlich gegen HPV 31, 33, 45, 52, und 58 schützt. Die Impfung wird nach aktuellen Empfehlungen der STIKO für alle Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren und seit Juni 2018 auch für alle Jungen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen (STIKO:, 2018).

Aufgrund dessen ist eine Abnahme der Inzidenz von HPV und HPV-abhängiger Malignome in Zukunft zu erwarten.

2.6 Lichen sclerosus et atrophicus

Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) ist eine chronisch-atrophische Hauterkrankung, die in der Anogenitalregion auftritt. Die Prävalenz beträgt etwa zwischen 0,1-1,7% (Goldstein et al., 2005, Fruchter et al., 2017). Da LSA sich häufig unspezifisch präsentiert oder asymptomatisch bleibt, dürfte die Erkrankung jedoch unterdiagnostiziert und die wahre Prävalenz höher sein. Die



Abbildung 6: LSA-Läsion im Bereich der Vulva

Genese ist ungeklärt. Ein autoimmun-induzierter Mechanismus wird angenommen, ist bisher jedoch nicht belegt (Halonen et al., 2017, Cooper et al., 2008). Vermutlich begünstigt eine genetische Prädisposition die Manifestation der Erkrankung. Infektionen und hormonelles Ungleichgewicht werden ebenfalls als induzierende Faktoren diskutiert (Fistarol and Itin, 2013). LSA führt zur fortschreitenden Sklerosierung und Degeneration der Haut im Bereich der Vulva und des Anus, deren Resultat eine vollständige Vernarbung der Regionen darstellt. Abgesehen von einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität stellt LSA einen Risikofaktor für das Entstehen von Neoplasien dar (Farage M.A.; Maibach, May 22, 2017, Fistarol and Itin, 2013).

Das mittlere Alter bei Auftreten der Erkrankung liegt bei 45,5 bis 59,8 Jahren (Bleeker et al., 2016, Fistarol and Itin, 2013, Cooper et al., 2004, Meyrick Thomas et al., 1988). Bei 50-60% der Betroffenen bricht die Krankheit postmenopausal aus. 9-23% der Fälle treten bei jungen Mädchen vor der Menarche auf (Fistarol and Itin, 2013, Halonen et al., 2017, Meyrick Thomas et al., 1988, Cooper et al., 2004). Es kann eine Verdopplung der Inzidenzrate von LSA innerhalb von 20 Jahren (1991-2011) beobachtet werden (Bleeker et al., 2016). Obwohl selbst keine Präkanzerose, ist die Erkrankung sowohl mit dem vermehrten Auftreten der Präkanzerose dVIN assoziiert als auch mit der Entstehung von VSCC (Bleeker et al., 2016, Fistarol and Itin, 2013).

Das Risiko für die Entwicklung eines VSCC auf Boden eines LSA liegt bei etwa 5% (Halonen et al., 2017). Die 20-Jahres-Inzidenz von VSCC bei Frauen mit LSA liegt bei 6,7% (Bleeker et al., 2016).

2.7 Diagnostik

Das Vulvakarzinom wird unter anderem durch genitalen Pruritus symptomatisch. Patientinnen berichten zudem über Schmerzen, Dyspareunie, Blutungen und über sichtbare beziehungsweise tastbare Läsionen. In vielen Fällen bleibt die Erkrankung asymptomatisch.

Die Zeitspanne von der Erstvorstellung mit einem der Symptome bis zur histologischen Sicherung beträgt durchschnittlich 3,6 Monate (Sagdeo et al., 2014). Etwa 27% der Patientinnen werden zuvor mit topischen Corticoiden oder Östrogensalben behandelt (Jones and Joura, 1999).

Da das Vulvakarzinom im Frühstadium eine gute Prognose hat, ist die Früherkennung essenziell. Jones et al. zeigt, dass 88% der Frauen, bei denen ein Vulvakarzinom diagnostiziert wurde, bereits seit mehr als einem halben Jahr und 28% der Frauen bereits seit fünf Jahren unter der jeweiligen Symptomatik leiden (Jones and Joura, 1999).

Das wichtigste Instrument zur Früherkennung von Vulvakarzinomen ist die Inspektion des Anogenitalbereiches im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung. Testungen der Vulva auf HPV-DNA werden nicht regelhaft durchgeführt. Patientinnen mit verdächtigen Läsionen im Bereich der Vulva sollen zur weiteren Diagnostik an Dysplasiezentren verwiesen werden (Schnurch et al., 2016). Dysplastische Läsionen können mittels Essigprobe in der Vulvoskopie zur Darstellung gebracht werden. Zur histologischen Sicherung erfolgt eine Probebiopsie. Bereits klinisch kann die Tumorausdehnung und der Befall von Nachbarstrukturen mitbeurteilt werden.

Das TNM-Stadium der Gewebprobe in Kombination mit der klinischen Präsentation bestimmt die weitere Therapie. Je nach Befund sollten weitere bildgebende Verfahren zum Ausschluss von Fernmetastasierung angewandt werden. Eine Schnittbildgebung wird in der Regel erst bei einem Tumordurchmesser von über zwei Zentimetern und bei dem Verdacht auf Lymphnotenmetastasen veranlasst. Dort ist das MRT am spezifischsten und das Verfahren der Wahl zur Ausbreitungsdiagnostik (Kataoka et al., 2010, Viswanathan et al., 2013, Thanh et al., 2017).

Bei Mikrokarzinomen, Tumoren mit einer Infiltrationstiefe unter einem Millimeter, ist das Risiko einer lymphogenen Metastasierung so gering, dass es zu

vernachlässigen ist und keine Lymphknoten entfernt werden müssen (Wilkinson et al., 1982, Thanh et al., 2017).

Bei größerer Infiltrationstiefe zählt die klinische Untersuchung mit Palpation der Lymphknoten und Sonographie zur Einschätzung des Lymphknotenbefalles. In etwa 24% der Fälle korreliert der klinische Befund jedoch nicht mit dem Lymphknotenbefall (Homesley et al., 1993).

Die lymphogene Metastasierung ist prognostisch von hohem Wert, da bereits bei einzelnen befallenen Lymphknoten die Überlebenszeit im Vergleich zu lymphknotennegativen Patientinnen signifikant abnimmt (Woelber et al., 2012b, Hampl et al., 2008b). So haben laut Polterauer et al. Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ein 5-Jahres-Überleben von 90,9% (Polterauer et al., 2017). Aufgrund der hohen prognostischen Bedeutung eines Lymphknotenbefalles wird in den meisten Fällen deshalb eine Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) durchgeführt. Bei klinisch auffälligen Lymphknoten oder sonographisch vergrößerten Lymphknoten von mehr als 4cm wird eine inguinofemorale Lymphonodektomie (IFLND) durchgeführt.

Die pelvinen Lymphknoten werden zu den Fernmetastasen gezählt und können mittels MRT detektiert werden (Kataoka et al., 2010, Thanh et al., 2017). Der Befall der Lymphknoten im kleinen Becken ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

Eine hämatogene Metastasierung ist ohne eine lymphogene Metastasierung extrem selten. Das Risiko für hämatogene Fernmetastasen ist selbst bei bis zu drei befallenen Lymphknoten nur bei etwa 3,8% anzusetzen. Bei mehr als drei Lymphknotenmetastasen steigt das Risiko auf bis zu 66% an (Hacker et al., 1983). Zur Detektion hämatogener Fernmetastasen ist das Kontrastmittel-CT Thorax/Abdomen/Becken oder das Ganzkörper PET-CT die erste Wahl (Thanh et al., 2017).

2.8 TNM/FIGO

Tabelle 1: Aktuelle TNM-/FIGO-Klassifikation

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
	Tis	Carcinoma in situ/VIN 3
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	IA	Tumor ≤ 2cm in größter Ausdehnung, Stromainvasion ≤0,1cm
T1b	IB	Tumor > 2cm in größter Ausdehnung, Stromainvasion >0,1cm
T2	II	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder den Anus
T3	IVA	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Vagina und/oder Urethra, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	IIIA(ii)	Eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede < 5mm
N1b	IIIA(i)	Eine Lymphknotenmetastase ≥ 5mm
N2		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N2a	IIIB(ii)	Drei oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede < 5mm
N2b	IIIB(i)	Zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, ≥ 5mm
N2c	IIIC	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	IVA (ii)	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen (inklusive Beckenlymphknotenmetasen)

Die oben aufgeführte Tabelle zeigt die TNM- sowie die FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms. Die Angabe des TNM-Stadiums ist obligatorisch,

währenddessen das FIGO-Stadium optional angegeben werden kann (Schnurch et al., 2016).

Im Stadium T1 ist der Tumor auf die Vulva begrenzt. Es wird differenziert in T1a, die Mikrokarzinome, bei denen die Stroma-Invasionstiefe $\leq 1\text{mm}$ und der Durchmesser $\leq 2\text{cm}$ beträgt. T1b beinhaltet alle Tumoren, die auf die Vulva begrenzt sind, eine Infiltrationstiefe von $>1\text{mm}$ und einen Durchmesser von $>2\text{cm}$ haben. Analog zur TNM-Klassifikation ist FIGO I gleich T1, FIGO Ia gleich T1a und FIGO Ib gleich T1b.

Unter T2/FIGO II fallen alle Vulvakarzinome, welche bereits den Anus, das untere Drittel der Urethra und/oder der Vagina befallen haben.

Während in der TNM-Klassifikation nun das Stadium T3 folgt, setzt sich die FIGO-Klassifikation je nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten fort.

T3 nach TNM ist dann bereits analog zum FIGO-Stadium IVA. Dabei infiltriert das Vulvakarzinom die oberen zwei Drittel der Vagina und/oder der Urethra, die Blasen- oder Rektummukosa oder der Tumor selbst ist bereits am Knochen fixiert.

N0 beschreibt lymphknotennegative Vulvakarzinome. Sind Lymphknoten befallen, unterscheidet man nach der Anzahl, der Größe der Metastasen und nach Kapseldurchbruch. N1a entspricht FIGO IIIA(ii) und beschreibt eine oder zwei Lymphknotenmetastasen, die kleiner als 5mm sind, während N1b (FIGO IIIA(i)) eine Lymphknotenmetastase, welche größer als 5mm ist, bezeichnet.

N2a (FIGO IIIB(ii)) liegt vor, wenn drei oder mehr Lymphknotenmetastasen, welche jeweils $<5\text{mm}$ sind, gefunden werden. Bei N2b (FIGO IIICB (i)) handelt es sich um zwei oder mehr Lymphknoten mit einem Durchmesser, der $\geq 5\text{mm}$ ist. Stadium N2c oder FIGO IIIC beschreibt Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch. Im Stadium N3 oder FIGO IVA (ii) sind die Lymphknotenmetastasen bereits ulzeriert und/oder am Knochen fixiert.

M0 bezeichnet das Fehlen von Fernmetastasen. Bei M1 oder FIGO IVB liegen Fernmetastasen vor, zu denen unter anderem auch die pelvinen Lymphknotenmetastasen zählen (Wittekind, 2017).

Die TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms wurde 2009 aktualisiert. Nach der vorherigen Einteilung waren bis einschließlich Stadium T2 alle Tumoren auf die Vulva begrenzt. Ab Stadium T3 kam die Infiltration von Urethra, Vagina und Anus, ganz gleich in welchem Ausmaß, hinzu und im Stadium T4 der Befall von

Harnblasen- oder Rektummukosa sowie oberer Urethra und Beckenknochen hinzu.

In der neuen Klassifikation gibt es kein Stadium T4 mehr. Der Tumor ist nur im Stadium T1 auf die Vulva begrenzt. Sowohl im Stadium T2 als auch T3 ist das Karzinom bereits über die Vulva hinaus gewachsen und befällt Nachbarstrukturen in unterschiedlichem Maße.

Der Infiltration der Tumorzellen in die Lymphgefäße wird als L1, der Blutgefäße als V1 und der Perineuralscheiden als Pn1 beschrieben.

2.9 Therapie

Das therapeutische Vorgehen beim Vorliegen eines Vulvakarzinoms orientiert sich an der histologischen Klassifikation der Probebiopsie (nach TNM), der Lokalisation des Tumors sowie der Wahrscheinlichkeit eines Befalls der Lymphknoten.

Das Ziel ist eine R0-Resektion. Während in der Vergangenheit Resektionsränder von 10mm als Sicherheitsabstand zum Tumor obligatorisch waren, ist man heute zu kleineren Sicherheitsabständen übergegangen. Zugunsten der postoperativen Lebensqualität der Patientinnen werden mittlerweile Sicherheitsabstände von 3-8mm akzeptiert (Schnurch et al., 2016, Thanh et al., 2017, Rottmann et al., 2016).

2.9.1 Operative Therapie der Vulva

Im Stadium T1a und T1b wird eine radikale lokale Exzision des Karzinoms durchgeführt. Im T2-Stadium wird, abhängig von der Ausdehnung, eine radikale lokale Exzision bis hin zur modifizierten Vulvektomie in Drei-Schnitt-Technik mit Mitresektion des unteren Drittels der Urethra empfohlen. Drei-Schnitt-Technik bedeutet, dass intraoperativ separate Schnitte jeweils für das Operationsgebiet der rechten und der linken Leistenlymphknoten sowie für die Vulva selbst gesetzt werden. Eine totale oder radikale VE wird kaum noch durchgeführt. Die radikale VE unterscheidet sich nicht signifikant im Überleben von der modifizierten VE. Bei letzterer sind die postoperativen Komplikationen allerdings signifikant vermindert (Magrina et al., 1998). Im Stadium T3 gilt die Empfehlung entweder zur definitiven Radiochemotherapie oder primär zur

neoadjuvanten Radiochemotherapie zum *downstaging* vor anschließender Operation. Dies geschieht meistens im Hinblick auf den Erhalt der Kontinenz bei Urethra- oder Analsphinkter-Infiltration.

Eine vordere oder hintere Exenteration ist nur bei Einbruch in die Nachbarorgane oder Fistelungen zu empfehlen und sollte nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (Thanh et al., 2017, Schnurch et al., 2016).

2.9.2 Operative Therapie der Leistenlymphknoten

Der Lymphabfluss der Vulva geht in die inguinofemorale Lymphknoten. Diese bestehen zum einen aus den oberflächlichen sowie aus den tiefen inguinalen Lymphknoten. Die tiefen inguinalen Lymphknoten werden auch als femorale Lymphknoten bezeichnet (Iversen and Aas, 1983). Der erste Lymphknoten, in den die Lymphe aus dem Vulvakarzinom drainiert, wird als Sentinel-Lymphknoten oder Wächterlymphknoten bezeichnet. Falls eine lymphogene Metastasierung vorliegt, sind diese mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit betroffen. Da Mikrokarzinome (Stadium T1a) nicht lymphogen metastasieren (Wilkinson et al., 1982, Thanh et al., 2017), wird keine Lymphknotenresektion empfohlen. Ab Stadium T1b sollte eine Entfernung der Lymphknoten erfolgen, da das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die Prognose erheblich beeinflusst. Dies geschieht entweder mittels kompletter inguinofemorale Lymphonodektomie (IFLND), auch als Lymphknotendissektion bezeichnet, oder weniger invasiv mittels Sentinel-Lymphonodektomie (SNLE). Der Vorteil der SNLE gegenüber der IFLND ist die erheblich bessere postoperative Lebensqualität durch die verminderten postoperativen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Lymphödeme, Lymphozelen, Sensibilitätsstörungen und sexuelle Probleme bei kaum erhöhter Rezidivrate (Hampl et al., 2008b, Zee et al., 2008, Oonk et al., 2009, Wills and Obermair, 2013).

2.9.3 Sentinel-Lymphonodektomie (SNLE)

Bei einem unifokalen Vulvakarzinom mit einem Tumordurchmesser von ≤ 4 cm sowie klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten kommt eine SNLE in Betracht (Schnurch et al., 2016).

Die Patientinnen erhalten einen Tag präoperativ eine Injektion von Technetium-markiertem Nanokolloid in den Primärtumor. Der Abfluss und die anreichernden Lymphknoten in Umgebung des Tumors können anschließend mittels Szintigraphie dargestellt werden. Dadurch lässt sich die Lokalisation und Anzahl der Sentinel-Lymphknoten feststellen. Am Operationstag selbst werden die Lymphknoten zusätzlich mit Patentblau markiert, damit sie auch makroskopisch erkennbar sind (Thanh et al., 2017). Intraoperativ können dann die blau markierten Lymphknoten, welche Technetium angereichert haben, aufgesucht, entfernt und eine Metastasierung mittels Schnellschnitt detektiert werden. Liegt keine Metastasierung vor, werden die übrigen Lymphknoten in situ belassen.

Laut Studienlage ist die SNLE eine sichere Alternative zur komplikationsreicheren IFLND (Zee et al., 2008, Achimas-Cadariu et al., 2009, Hampl et al., 2008b, Thanh et al., 2017, Martinez-Palones et al., 2006). Die Rezidivrate bei negativen Sentinel-Lymphknoten beträgt lediglich 2,3%-3,4% und ist, je nach Studie, nicht oder nur geringgradig erhöht gegenüber der IFLND, wo sie je nach Quelle 1-10% beträgt (Zee et al., 2008, Thanh et al., 2017). Stellt sich im intraoperativen Schnellschnitt ein Tumorbefall der Leistenlymphknoten heraus, wird eine IFLND durchgeführt (Thanh et al., 2017).

2.9.4 Ipsilaterale Lymphonodektomie

Ist das unilaterale Vulvakarzinom mehr als 1 cm von der Mittellinie entfernt, ist eine ipsilaterale IFLND ausreichend. Liegt das Vulvakarzinom medialer, sollte eine beidseitige Entfernung Leistenlymphknoten als SLNE oder IFLND erfolgen (Thanh et al., 2017, Schnurch et al., 2016).

2.9.5 Pelvine Lymphonodektomie

Eine Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten ist nur möglich, wenn eine inguinale Metastasierung vorliegt, da beim Vulvakarzinom keine Skip-Metastasen auftreten. Bei inguinaler Metastasierung liegen jedoch in bis zu 28% auch pelvine Lymphknotenmetastasen vor (Homesley et al., 1986).

Bei pelviner Lymphknotenmetastasierung wird entweder eine primäre pelvine Radiatio oder eine pelvine Lymphonodektomie in Kombination mit Radiatio des Beckens empfohlen (Homesley et al., 1986, Schnurch et al., 2016).

2.9.6 Rekonstruktion

Das Ziel ist der primäre Wundverschluss. Bei ausgedehnten Befunden kann es jedoch notwendig sein, den entstandenen Defekt durch eine Lappenplastik zu decken. Dabei kommen Transpositionsflappen wie Rhomboid-Flappen oder freie myokutane Flappen beispielsweise aus dem Musculus gracilis oder Musculus rectus abdominis in Betracht. (Thanh et al., 2017)

Panici et al. zeigt, dass das Outcome von Patientinnen, welche nach einer totalen Vulvektomie eine VY-Verschiebelappen-Plastik erhalten, im Vergleich zu Patientinnen ohne Lappenplastik, signifikant verbessert ist (Benedetti Panici et al., 2014).

2.10 Radio- und Chemotherapie

2.10.1 Neoadjuvanz

Eine neoadjuvante Therapie des Vulvakarzinoms kommt vor allem bei fortgeschrittenen Stadien oder Infiltration von Nachbarstrukturen in Frage. Die primäre Operation im Vergleich zur primären Radiochemotherapie bei Vulvakarzinomen im Stadium III-IV zeigt keinen signifikanten Unterschied im Überleben (Landrum et al., 2008).

Allerdings kann bei lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen (FIGOII-IV) die neoadjuvante Therapie eine Resektabilität bei primär inoperablen Tumoren ermöglichen. Dadurch können ausgedehntere Operationen wie eine Exenteration oder der Verlust der Kontinenz durch Resektion im Bereich der Urethra beziehungsweise des Analsphinkters vermieden werden.

Eine primäre kombinierte Radiochemotherapie zeigt eine signifikant bessere Wirkung als eine isolierte Radiotherapie (Han et al., 2000). Als Chemotherapeutika zeigen dabei Cisplatin, 5-Fluoruracil oder Mitomycin die besten Ergebnisse. Bei Patientinnen mit Infiltration des Musculus sphincter ani oder der Urethra zeigt diese Kombination eine Ansprechrate von 76-100% (Geisler et al., 2006, Han et al., 2000, Cunningham et al., 1997).

2.10.2 Adjuvanz

Es wird differenziert zwischen Bestrahlung des Tumorbettes nach Resektion des Primärtumors, empfohlen bei R1-Resektionen sowie nach einer knappen Resektion im Gesunden mit Resektionsrändern von weniger als drei Millimetern, und der Bestrahlung der Leisten, je nach Quelle, angeraten bei bereits einem und spätestens bei zwei befallenen Lymphknoten (Fons et al., 2009, Woelber et al., 2012b).

Die 5-Jahres-Überlebensrate ohne adjuvante Therapie liegt bei tumorfreien Resektionsrändern um die 66% und bei knappen oder befallenen Resektionsrändern bei 49% und ist somit ein signifikant vermindert. Die Bestrahlung des Tumorbettes bei knappen Resektionsrändern verbessert signifikant das Überleben (Faul et al., 1997, Ignatov et al., 2016). Während ohne Radiatio die 5-Jahres-Überlebensrate bei 29% liegt, ist sie mit Bestrahlung des Tumorbettes mit 68% mehr als doppelt so hoch. Ignatov et al.

zeigen, dass die Überlebensrate nach Bestrahlung der knappen Resektionsränder in etwa der Überlebensrate bei negativen Resektionsrändern entspricht. Eine generelle postoperative Radiatio der Vulva, auch bei R0-Resektion und negativen Resektionsrändern, erbringt kein verbessertes Überleben und wird nicht empfohlen (Ignatov et al., 2016).

Die Bestrahlung der Leisten nach VE mit inguinaler Lymphonodektomie senkt signifikant die Rezidivrate und verbessert das Überleben (Kunos et al., 2009, Mahner et al., 2015). Ab welcher Anzahl von befallenen Lymphknoten eine Bestrahlung der Leisten erfolgen sollte, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Laut Fons et al. ergibt sich kein Überlebensvorteil bei Bestrahlung im Falle nur eines befallenen Lymphknotens. Woelber et al. konnten hier bereits einen positiven Effekt beobachten (Fons et al., 2009, Woelber et al., 2012a).

Für eine kombinierte Radiochemotherapie zeigt sich im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie bisher kein Unterschied im Überleben (Han et al., 2000). Allerdings wird diskutiert, dass sich zukünftig mit der richtigen Kombination an Chemotherapeutika bei lymphknoten-positiven Patienten eine Verbesserung der Prognose ergeben könnte (Mahner et al., 2015).

2.11 Postoperative Komplikationen

Sowohl die VE als auch die jeweiligen Lymphknotenresektionen inguinal, SNLE und IFLND, führen zu postoperativen Komplikationen. Dazu zählen unter anderem die Wundkomplikationen mit Wundinfektion und Wundheilungsstörungen, die Lymphödeme der unteren Extremität, die Lymphozelen und Miktionsstörungen nach Urethrateilresektion. Es kommt außerdem in vielen Fällen zu Störungen des Sexuallebens sowohl psychischer Natur im Sinne von Libidoverlust, der Unfähigkeit einen Orgasmus zu bekommen, als auch körperlicher Natur in Form von Dyspareunie (Wills and Obermair, 2013).

Nach radikaler VE im Vergleich zu modifizierter VE und nach IFLND im Gegensatz zu SNLE treten bei radikaleren Operationstechniken signifikant mehr postoperative Komplikationen auf (Magrina et al., 1998, Soliman et al., 2012, Wills and Obermair, 2013, Leminen et al., 2000, Oonk et al., 2009).

Sowohl Wundheilungsstörungen als auch Lymphödeme entstehen häufiger nach radikaler VE als nach partieller VE (Leminen et al., 2000). Im Vergleich zwischen SNLE und IFLND werden signifikant mehr Ödeme bei Patientinnen mit IFLND beobachtet. Bei Oonk et al. konnte trotz des signifikant selteneren Auftretens von Lymphödemem nach SNLE und somit weniger behandlungsassoziierten Komplikationen kein signifikanter Unterschied in der Gesamtlebensqualität nach beiden Operationen festgestellt werden (Oonk et al., 2009).

2.11.1 Lymphödem

Je nach Literaturquelle und Berücksichtigung der Operationstechnik schwankt die Inzidenz von postoperativen Lymphödemem der unteren Extremität zwischen 14%-68% der Patientinnen (de Melo Ferreira et al., 2012, Soliman et al., 2012, Leminen et al., 2000, Oonk et al., 2009, Gaarenstroom et al., 2003, Wills and Obermair, 2013).

Laut de Melo Ferreira et al. ist das Risiko, ein Lymphödem der unteren Extremität zu entwickeln bei Patientinnen nach VE in Dreischnitttechnik mit beidseitiger IFLND im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Während in der Normalbevölkerung die Inzidenz bei knapp 11% liegt, treten bei diesen Patientinnen in circa 68% postoperativ Lymphödeme auf. Das Risiko ein Lymphödem zu entwickeln ist dabei abhängig von der Operationstechnik. Gemäß de Melo Ferreira et al. korreliert die Anzahl entfernter Lymphknoten auch mit dem Auftreten von Komplikationen wie Lymphödemem. Soliman et al. konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl exzidierten Lymphknoten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nachweisen (de Melo Ferreira et al., 2012, Soliman et al., 2012). Der Schweregrad der Lymphödeme korreliert signifikant mit dem Alter und dem BMI der Patientinnen. Die Lymphödeme haben eine reduzierte Lebensqualität zur Folge (de Melo Ferreira et al., 2012, Wills and Obermair, 2013). Mit der Durchführung einer SNLE statt einer IFLND kann das Auftreten von Lymphödemem signifikant reduziert werden (Abbas and Seitz, 2011, Wills and Obermair, 2013). Patientinnen nach SNLE entwickeln signifikant seltener Lymphödeme der unteren Extremität (Oonk et al., 2009).

2.11.2 Miktionsstörungen

Nach modifizierter VE klagen 8-28% der Patientinnen über Miktionsbeschwerden oder Inkontinenz (Magrina et al., 1998, Wills and Obermair, 2013). Die Inzidenz hat mit Zunahme der weniger radikalen Operationstechniken deutlich abgenommen (Wills and Obermair, 2013). Laut de Melo Ferreira et al. ist das Auftreten von Miktionsbeschwerden oder Inkontinenz im Vergleich mit der Normalbevölkerung nicht signifikant erhöht (de Melo Ferreira et al., 2012). In einer Studie von Hampl et al. klagten 26% der Patientinnen nach einer Urethra-Teilresektion von bis zu 1,5cm über das Gefühl von Inkontinenz. 95% dieser Patientinnen zeigten jedoch eine unauffällige urodynamische Messung. Lediglich bei einer Patientin ließ sich eine Dranginkontinenz objektivieren (Hampl et al., 2011).

2.11.3 Sexuelle Dysfunktion

Die Lebensqualität bezogen auf das Sexualleben ist bei Vulvakarzinompatientinnen postoperativ signifikant vermindert (Oonk et al., 2009). Im Vergleich zur Normalbevölkerung gibt es gemäß de Melo Ferreira et al. keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf sexuelle Dysfunktionen (de Melo Ferreira et al., 2012). Generell zeigt sich in mehreren Studien bereits vor der Operation eine geringe sexuelle Aktivität der Vulvakarzinompatientinnen (Oonk et al., 2009, Wills and Obermair, 2013). Laut Wills et al. berichten die Hälfte aller Patientinnen nach VE über sexuelle Dysfunktion oder psychologische Probleme. In einigen Fällen führen Patientinnen nach VE kein aktives Sexualleben mehr. Entscheidend ist dabei unter anderem der Erhalt der Klitoris (Wills and Obermair, 2013).

2.11.4 Wundkomplikationen

In 9-58% der Fälle treten nach einer VE Wundkomplikationen auf. Nach inguinaler Lymphknotenresektion entwickeln 21-29% der Patientinnen eine Wundinfektionen und 17-39% eine Wundheilungsstörung. Je nach Literaturquelle treten Wundinfektionen ohne Subklassifikation der

Operationstechniken in 4,8-75% und Wundheilungsstörungen in 12,5-31% postoperativ auf (Gaarenstroom et al., 2003, Leminen et al., 2000, Soliman et al., 2012).

Gaarenstroom et al. berichten über 39% Wundinfektionen und 17% Wundheilungsstörungen bei Patientinnen nach radikaler VE und IFLND in Dreischnitttechnik (Gaarenstroom et al., 2003).

In der Studie von Leminen et al. treten Wundinfektionen bei 58% der Patientinnen sowohl nach radikaler als auch nach modifizierter VE auf. Nach radikaler VE kommt es signifikant häufiger (in 75%) zu Wundinfektionen als nach modifizierter VE (in 47%) (Leminen et al., 2000). Bei Soliman et al. entstehen nach IFLND bei 24,2% Komplikationen im Bereich der Wunde. Davon haben 12,5% eine Wundheilungsstörung und 4,8% eine Wundinfektion (Soliman et al., 2012).

Übergewicht scheint ein begünstigender Faktor zu sein, genauso wie Diabetes mellitus (Wills and Obermair, 2013, Soliman et al., 2012). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entwicklung von Wundkomplikationen (Soliman et al., 2012). Das Auftreten von Komplikationen ist mit der Entwicklung eines Lymphödems assoziiert (Gaarenstroom et al., 2003). Seitdem die Dreischnitttechnik eingeführt wurde, haben postoperative Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen bereits deutlich abgenommen. Die SNLE anstelle der IFLND ist ebenfalls mit weniger Auftreten von Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen assoziiert (Wills and Obermair, 2013, Oonk et al., 2009).

2.12 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu differenzieren, ob sich in der Population der Vulvakarzinompatientinnen, welche innerhalb der Zeitspanne 2004-2014 in der UFK Düsseldorf therapiert wurden und im Vergleich zu Erkenntnissen aus der bisherigen Literatur, signifikante Unterschiede bezüglich Inzidenz, Epidemiologie, Alter, Diagnostik, Therapie sowie postoperativer Komplikationen herausstellen lassen. Besonderes Augenmerk wurde auf das Alter der Frauen bei Erstdiagnose, das Tumorstadium und die Anzahl der behandelten Frauen im Jahresvergleich gelegt.

3 Material und Methoden.

3.1 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf erteilte am 26.04.2017 zu der hier vorliegenden klinisch-retrospektiven Studie ein positives Ethikvotum mit der Studiennummer 5433.

3.2 Datenerhebung

In dieser klinisch-retrospektiven Studie wurden Daten von Vulvakarzinompatientinnen des Düsseldorfer Universitätsklinikums im Zeitraum 2004-2014 akquiriert und ausgewertet. Ein Ethikvotum wurde eingeholt.

Es erfolgte die Definition von zwei Zeitintervallen, 2004-2009 und 2010-2014, die in der Studie hinsichtlich unterschiedlicher Kriterien miteinander verglichen wurden. Insgesamt umfasste dies 314 Patientinnen, wovon 89 dem ersten und 225 dem zweiten Zeitintervall zugeordnet werden konnten.

Das Patientenkollektiv beinhaltet alle Patientinnen mit der Diagnose Vulvakarzinom, die in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf in den Jahren 2004-2014 behandelt wurden. Bis auf eine einzige Patientin mit einem Adenokarzinom der Vulva, handelt es dabei sich ausschließlich um Plattenepithelkarzinome der Vulva. Patientinnen mit Vorstufen, wie VIN, Morbus Paget sowie malignem Melanom der Vulva, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Basis der Analyse ist eine Excel-Tabelle, in der die Patientendaten systematisch erhoben und zur Auswertung geordnet wurden.

Als Datenpool standen die Patientenakten im Archiv der UFK Düsseldorf, digitalisierte Daten wie Operationsberichte, Entlassungsberichte oder histologische Befunde im Krankenhausinformations- und Kommunikationssystem „medico“ zur Verfügung.

3.3 Tabelleninhalte

3.3.1 Patientendaten und Anamnese

Aus Datenschutzgründen wurde eine Pseudonymisierung der Patientinnen vorgenommen. Erfasst wurden lediglich Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Operationsjahr und ob die primäre Operation in der UFK Düsseldorf oder extern erfolgt ist.

Weiterhin wurden der Tumordurchmesser in Zentimetern und die genaue Lokalisation des Tumors an der Vulva erhoben. Hier wurde differenziert zwischen vorderer und hinterer Kommissur der Vulva sowie dem lateralen Anteil der Vulva (rechts/links).

Es wurde vermerkt, ob die Karzinome multifokal auftraten, eine Infiltration von Nachbarstrukturen (Urethra, Vagina, Klitoris, Musculus sphincter ani) vorlag und ob mittels Palpation und Sonographie ein auffälliger Lymphknotenstatus vorlag. Unter der Rubrik „Anamnese“ wurde der Wohnort, die Nationalität sowie der Ausbildungsstand der Patientinnen aufgeführt. Die Unterteilung erfolgte in Akademiker, Nicht-Akademiker und Nichtberufstätige. Das Alter bei Menarche sowie der BMI wurden hier ebenfalls dokumentiert.

Unter Symptome bei Erstdiagnose fielen Schmerzen im Bereich des Tumors, therapieresistenter Pruritus, tastbarer oder sichtbarer Tumor der Vulva, Brennen beim Wasserlassen und Tumorblutung. Dabei konnten einer Patientin auch mehrere Symptome zugeordnet werden. Auch asymptomatische Erstdiagnosen wurden unter „Zufallsbefund“ erfasst.

Bei den Vorerkrankungen wurde kategorisiert in: Kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, neurologische, psychiatrische und pulmonale Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie Schilddrüsenfehlfunktionen. Bei letzterem wurde zwischen Hyper- und Hypothyreose differenziert. Es wurde vermerkt, ob bereits ein Malignom in der Vergangenheit vorgekommen ist. Dermatologische Veränderungen, insbesondere LSA, wurden erfasst.

Separat aufgeführt wurden Dysplasien im Bereich der Vulva im Sinne einer VIN Grad III oder eines Morbus Pagets.

Auch die Vormedikation wurde in Kategorien eingeteilt: Medikamente zur Therapie kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankungen oder zur Regulation der Schilddrüsenfunktion, Analgetika, Psychopharmaka, Antidiabetika, Hormonpräparate und Glucocorticoide.

Bei der Familienanamnese wurde das Vorkommen gynäkologischer Tumoren bei Familienmitgliedern abgefragt, jeweils für Mütter, Töchter, Schwestern, Großmütter und Cousins. Es wurden zudem die nicht-gynäkologischen Tumoren erfasst, die in der Familie auftraten, der hier bestehende Verwandtschaftsgrad und die Abstammung.

Es erfolgte eine Einteilung in Raucher und Nichtraucher. Der Zigarettenkonsum pro Tag, die Raucherjahre und die *pack-years* wurden ebenfalls ermittelt.

Erfasst wurden des Weiteren die Anzahl an Schwangerschaften, Geburten einschließlich Art der Entbindung sowie Aborten und ob sich diese vor, während oder nach dem Auftreten des Vulvakarzinoms zugetragen haben.

3.3.2 Diagnostik

Auffällige PAP-Abstriche sowie HPV-positive Abstriche der Cervix und in seltenen Fällen der Vulva wurden erfasst. Bei HPV-positiven Abstrichen erfolgte die Differenzierung in *high-risk* Viren, *low-risk* Viren oder den Nachweis von Viren aus beiden Kategorien. Wenn vorhanden wurde der genaue HPV-Subtyp vermerkt. Selten wurde ein HPV-DNA-Nachweis am Operationspräparat/Tumor durchgeführt. Dies wurde als „histologisch bewiesen“ dokumentiert.

Metastasensuspekte Befunde in der Sonographie des Abdomens wurden aufgeführt. Bei den bildgebenden Verfahren wurde unterschieden zwischen in konventionellem Röntgen, CT und MRT. Dabei wurde jeweils dokumentiert, ob die Befunde metastasenverdächtig erschienen.

3.3.3 Therapie

Die Differenzierung der primären Therapie erfolgte in primäre Operation, primäre Radiatio oder primäre kombinierte Radiochemotherapie.

Wenn eine Operation erfolgt ist, wurde aufgeführt, welche Operationstechnik zur Anwendung kam. Eine Differenzierung wurde vorgenommen zwischen radikaler/totaler VE, modifizierter/partieller VE und lokaler Tumorexzision. In

dem Zusammenhang wurde auch erfasst, ob im Rahmen der Operation eine Defektdeckung mittels Hautlappen erfolgte welche Art von Lappenplastik. Nachresektionen wurden ebenfalls vermerkt.

Die primäre Operation der Lymphknoten war entweder eine SNLE oder eine IFLND, was dann jeweils aufgeführt wurde. Im Falle einer pelvinen Lymphknotenentfernung wurde dies separat erfasst.

Unabhängig von der gewählten Operation wurden jeweils die Anzahl der entfernten Lymphknoten sowie die Anzahl darin enthaltener Metastasen erfasst einschließlich des Metastasen-Durchmessers in Zentimetern sowie Vorhandensein eines Kapseldurchbruches der Metastase.

3.3.4 Zusätzliche Therapie

Hier wurde vermerkt, ob die Patientinnen zusätzlich eine neoadjuvante oder adjuvante Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie erhalten haben.

3.3.5 Histologie

Die Differenzierung erfolgte zwischen Mikro- und Makrokarzinomen. Bei Mikrokarzinomen wurden die Fallzahlen vermerkt, da die Infiltrationstiefe in Millimetern in den meisten Fällen technisch nicht bestimmbar war. Bei den Makrokarzinomen konnte die Fallzahl und die Infiltrationstiefe in Millimetern dokumentiert werden.

Erfasst wurde ferner, ob eine Resektion im Gesunden (R0) erfolgte, mikroskopische (R1) oder makroskopische Tumorreste (R2) verblieben sind. Weitere Differenzierungen umfassten das Vorhandensein einer Verhornung des Tumors sowie das jeweilige TNM-Stadium.

Die TNM-Einteilung des Vulvakarzinoms wurde 2009 neu definiert, was in der Ergebnisaufarbeitung der Arbeit berücksichtigt wurde (Tab. 2).

Neben den T-, N- und M-Stadium wurde auch das L-Stadium, welches für einen Lymphgefäßeinbruch des Tumors steht, das V-Stadium, das einen Blutgefäßeinbruch beschreibt, sowie das Pn-Stadium, bei dem eine Infiltration peripherer Nerven vorliegt, in der Tabelle erfasst, ebenso wie der Differenzierungsgrad des Tumors (Grading) G1.

Tabelle 2 TNM-Klassifikation vor und nach 2009

	TNM bis 2009	TNM ab 2009
T1	Tumor begrenzt auf Vulva $\leq 2\text{cm}$	Tumor begrenzt auf Vulva/Perineum
T1a	Infiltration $\leq 1\text{mm}$	Tumor $\leq 2\text{cm}$, Invasion $\leq 1\text{mm}$
T1b	Infiltration $> 1\text{mm}$	Tumor $> 2\text{cm}$ ODER Invasion $> 1\text{mm}$
T2	Tumor begrenzt auf Vulva $> 2\text{cm}$	Tumor jeder Größe Infiltration unteres 1/3 Urethra oder Vagina \pm Anus
T3	Tumor jeder Größe mit Infiltration Urethra \pm Vagina \pm Anus	Tumor jeder Größe mit Infiltration oberes 1/3 Vagina, Anus, Rektum, Harnblase \pm Beckenknochen
T4	Tumor beliebiger Größe mit Infiltration Blasenschleimhaut \pm Rektumschleimhaut, obere Urethra \pm Beckenknochen	

3.3.6 Nachbehandlung

Unter postoperativen Beschwerden wurden Lymphödeme der Leisten sowie Wundheilungsstörungen gezählt. Seltener angegebene Komplikationen wurden in einer weiteren Spalte aufgeführt. Dazu zählten Hämatome im Operationsbereich, Erysipel, Granulationspolypen, Dyspareunie, Fisteln und Sepsis.

3.3.7 Rezidiv, Fernmetastasen und Tod

Lokalrezidive im Bereich der Vulva, Rezidive im Bereich der Leistenlymphknoten und der pelvinen Lymphknoten sowie Fernmetastasen und deren Therapie wurden dokumentiert. Vermerkt wurde auch, ob eine Patientin verstorben ist und ob das Vulvakarzinom ursächlich für den Tod war.

3.4 Datenauswertung

Die Auswertung der in der Tabelle erhobenen Daten erfolgte für den gesamten Zeitraum 2004-2014 und anschließend differenziert für die beiden Zeitintervalle (2004-2009 und 2010-2014). Dabei wurde für die einzelnen Kriterien die Häufigkeitsverteilung in absoluten Zahlen sowie in Prozentzahlen ermittelt. Signifikante Unterschiede zwischen den Zeitintervallen wurden mittels χ^2 -Test und t-Test herausgestellt.

3.4.1 Hypothesentests

Um statistisch ermitteln zu können, ob ein Unterschied im Vergleich zweier unabhängiger Gruppen besteht, nutzt man die Hypothesentests. Grundlage derer sind die Nullhypothese (H_0) und die Alternativhypothese (H_1).

In der Nullhypothese (H_0) wird davon ausgegangen, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht, während die Alternativhypothese (H_1) davon ausgeht, dass ein Unterschied vorliegt. In der Regel hat eine Studie das Bestreben die Alternativhypothese (H_1) zu belegen. Um herauszufinden, welche Hypothese am ehesten auf die Stichprobe zutrifft, nutzt man die Hypothesentests. Grundlage derer sind verschiedene, aus der Normalverteilung abgeleitete Verteilungen. Bei der hier vorliegenden Stichprobe wurden dafür zum einen der t-Test genutzt, womit Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen verglichen werden und zum anderen der χ^2 -Test, der zum Vergleich der Häufigkeitsverteilungen beider Gruppen dient (Mittag, 2017).

3.4.2 P-Wert und Signifikanzniveau

Ob ein Unterschied signifikant ist, hängt vom ermittelten p-Wert (α') ab. Zunächst wird für die jeweilige Stichprobe ein Signifikanzniveau α gewählt. In der hier erstellten Auswertung liegt das Signifikanzniveau α bei 0,05 oder 5%.

Der p-Wert bezeichnet jenes Signifikanzniveau, das dazu führt, dass die Nullhypothese (H_0) verworfen wird. Durch den Vergleich des p-Wertes mit dem für die Stichprobe gewählten Signifikanzniveau, welches hier 0,05 beziehungsweise 5% entspricht, kann die Nullhypothese (H_0) entweder

akzeptiert werden oder zugunsten der Alternativhypothese (H_1) verworfen werden. Liegt der p-Wert über 0,05 beziehungsweise 5%, ist es wahrscheinlicher, dass die Nullhypothese (H_0) zutrifft, also der Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen nicht signifikant ist. Liegt der p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus, ist also kleiner als 0,05, geht man davon aus, dass die Nullhypothese (H_0) nicht zutrifft und somit ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. (Mittag, 2017)

Der p-Wert beschreibt nicht, ob die Nullhypothese (H_0) wahr oder falsch ist, sondern sagt lediglich etwas darüber aus, wie stark die vorliegenden Daten durch die Nullhypothese (H_0) erklärt werden können.

Außerdem kann man über die Ausprägung des p-Werts keine Aussage über die Stärke des Effektes haben. Ein niedriger p-Wert entspricht nicht immer automatisch einem starken Zusammenhang (Wasserstein and Lazar, 2016).

3.4.3 T-test für unabhängige Stichproben

Mit dem t-Test werden die errechneten Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben miteinander auf Unterschiede verglichen. Hauptergebnis des t-Tests ist der p-Wert, mit dem dann die Signifikanz eingeschätzt wird (Mittag, 2017).

3.4.4 χ^2 -Test

Beim χ^2 -Test wird eine Aussage darüber getroffen, ob sich die in der Stichprobe beobachteten Häufigkeiten zweier Gruppen voneinander unterscheiden. Außerdem lässt sich aus dem Ergebnis abschätzen, ob dieser Unterschied signifikant ist.

Das wäre der Fall, sobald der p-Wert (asymptotische Signifikanz) kleiner als 0,05 beziehungsweise 5% ist. Dabei ist es wichtig, dass die erwarteten Häufigkeiten größer als 5 sind, damit die Signifikanz gut einzuschätzen ist. Sind die erwarteten Häufigkeiten kleiner als 5, wird der χ^2 -Test zu ungenau.

In diesen Fällen kann für eine sichere Beurteilung der Signifikanz der Exakte Test nach Fisher (Fisher-Yates-Test) als zusätzliche Beurteilung genutzt werden. Dieser Test ermöglicht eine direkte Berechnung des p-Wertes (Mittag, 2017).

4 Ergebnisse

4.1 Vulvakarzinomfälle

In der Zeitspanne 2004-2014 wurden insgesamt 314 Patientinnen (n=314) mit der Diagnose Vulvakarzinom in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf therapiert.

Das erste Zeitintervall erstreckt sich über fünf Jahre von 2004-2009 und umfasst 89 Patientinnen, während das zweite Zeitintervall von 2010-2014 225 Vulvakarzinompatientinnen beinhaltet. Die Anzahl der Patientinnen mit Vulvakarzinomen, die an der Universitäts-Frauenklinik in Düsseldorf behandelt wurden, ist im Beobachtungszeitraum um das 2,5-fache gestiegen.

4.2 Risikofaktoren

4.2.1 Alter

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs (n=314) beträgt $57,96 \pm 16,437$ Jahre (Abb.7). In Zeitintervall 1 (n=89) liegt es bei $56,46 \pm 15,7$ Jahren, in Zeitintervall 2 (n=225) bei $58,57 \pm 16,72$ Jahren (Abb.8). Im Vergleich der beiden Zeitintervalle zeigt sich keine signifikante Veränderung des mittleren Alters (p-Wert = 0,3). Es zeigen sich 2 Altersgipfel: um das 45. und um das 65. Lebensjahr. (Abb. 8)

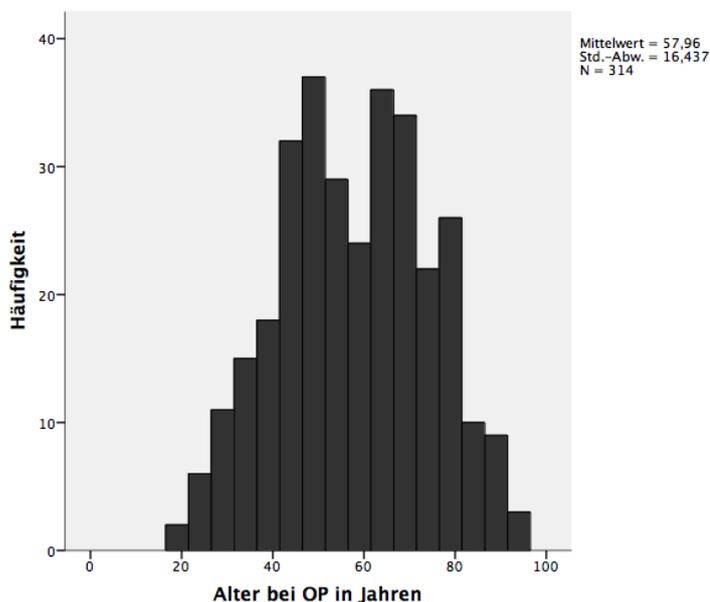


Abbildung 7: Durchschnittliches Alter bei Operation in Jahren

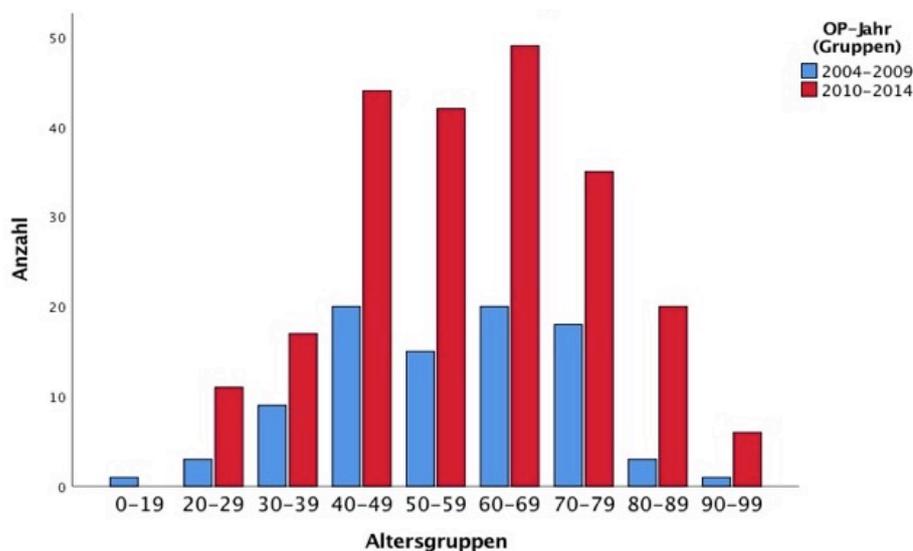


Abbildung 8: Durchschnittliches Alter im Vergleich beider Zeitintervalle

4.2.2 Hochgradige vulväre Dysplasien und Morbus Paget

Von allen Patientinnen (n=305) hatten 2 (0,7%) einen Morbus Paget der Vulva und 14 Patientinnen (4,6%) eine VIN3/ Tis in der Vorgeschichte. Sowohl im Zeitintervall 1 (n=87) als auch im Zeitintervall 2 (n=218) gibt es jeweils eine Patientin mit Morbus Paget in der Anamnese. Das entspricht in Zeitintervall 1 1,1% und in Zeitintervall 2 0,5% der Patientinnen. An einer VIN3/ Tis sind im ersten Zeitintervall (n=87) acht Patientinnen (9,2%) und im zweiten Zeitintervall sechs Patientinnen (2,8%) erkrankt. Der Unterschied „Vorerkrankung an VIN 3/ Tis oder M. Paget“ ist nicht signifikant (p-Wert 0,041).

4.2.3 Lichen sclerosus et atrophicus

Von der Gesamtstichprobe (n=308) sind 57 Patientinnen (18,5%) von LSA der Vulva betroffen. In Zeitintervall 1 (n=88) zeigt sich bei 19 (21,6%) und in Zeitintervall 2 (n=220) bei 38 Patientinnen (17,3%) ein LSA. Statistisch lässt sich bezüglich der Erkrankung an LSA keine signifikante Veränderung aufzeigen (p-Wert=0,378).

Ebenso wenig kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms der Vulva und einer zugrundeliegenden Erkrankung an LSA an den vorliegenden Daten festgestellt werden (p-Wert =0,799).

4.2.4 Lichen ruber

Von 306 Patientinnen sind 7 Patientinnen (2,3%) an Lichen ruber vorerkrankt. In Zeitspanne 1 haben 2 Patientinnen (2,3%) und in Zeitintervall 2 (n=218) 5 Patientinnen (2,3%) Lichen ruber. Eine signifikante Veränderung im Bezug auf das Vorliegen einer Erkrankung der Schleimhaut mit Lichen ruber liegt nicht vor (p-Wert= 0,991).

4.2.5 HPV

4.2.5.1 HPV-Abstrich Cervix und Vulva

Da routinemäßig kein Abstrich auf den Nachweis von HPV-DNA im Bereich der Vulva durchgeführt wird, beziehen sich die vorhandenen Ergebnisse in den meisten Fällen auf einen HPV-Abstrich der Cervix. Es wurde bei 171 (54,6% von n=314) Patientinnen ein Abstrich für den Nachweis von HPV-DNA durchgeführt. Bei 44 Patientinnen (25,7%) fiel dieser positiv aus.

Im Zeitintervall 1 (n=47) hatten 12 Patientinnen (25,5%) und in Zeitintervall 2 (n=124) 32 Patientinnen (25,8%) einen positiven HPV-Abstrich. Es liegt keine signifikante Veränderung zwischen den Zeitintervallen vor (p-Wert von 0,971).

4.2.5.2 High-risk oder low-risk HPV

Die Typisierung in *high-risk* oder *low-risk* HPV wird nicht regelhaft durchgeführt. Von den typisierten Abstrichen (n=40) zeigen sich bei 8 Patientinnen (20%) *low-risk* HP-Viren, bei 22 Patientinnen (55%) *high-risk* Viren und bei 10 Patientinnen (25%) sowohl *high-risk* als auch *low-risk* Viren im entnommenen Abstrich. Im Vergleich beider Zeitintervalle zeigt sich keine signifikante Veränderung in Bezug auf den dominierenden HPV-Typ (p-Wert=0,277).

4.2.5.3 HPV im Tumorresektat

Bei 43 Patientinnen bestand der Verdacht, dass der Tumor HPV-induziert gewachsen sein könnte. Es wurde bei diesen 43 Patientinnen HPV-DNA im Resektat bestimmt, welche sich bei 41 Patientinnen (95,3%) nachweisen ließ.

Im Zeitintervall 1 wurde bei 12 Patientinnen eine Testung auf HPV-DNA durchgeführt, die bei 11 dieser Patientinnen (91,7%) positiv ausfiel. In Zeitintervall 2 erfolgte der Nachweis bei 31 Patientinnen, von denen 30 Patientinnen (96,8%) einen positiven Nachweis hatten.

Im Vergleich der beiden Zeitintervalle lässt sich keine signifikante Veränderung in der Häufigkeit des Auftretens von HPV im Tumorresektat verdächtiger Tumoren beweisen (p=0,476).

4.2.5.4 HPV und Histologie Vulvakarzinom

Da die Abstriche auf HPV in der Mehrzahl der Fälle von der Cervix entnommen wurden, lässt sich in den vorliegenden Daten keine Korrelation bezüglich des histologischen Tumortyps und HPV nachweisen.

4.2.6 Tabakkonsum

103 Patientinnen (35,4%) von der Gesamtstichprobe (n=291) gaben einen Tabakkonsum aktuell oder in der Vergangenheit an. In Zeitintervall 1 (n=84) sind 30 Patientinnen (35,7%) und in Zeitintervall 2 (n=207) 73 Patientinnen (35,3%) Raucherinnen. Der Vergleich der beiden Zeitintervalle ergibt keinen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,942). In beiden Zeitintervallen ist der prozentuale Anteil rauchender Patientinnen annähernd gleich, das Rauchverhalten hat sich in unserem Kollektiv nicht verändert. In unseren Daten findet sich keine Häufung von HPV-Positivität bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (p-Wert=0,239, Signifikanzniveau 0,05).

4.3 Anamnese

4.3.1 Begleiterkrankungen

Tabelle 3 Begleiterkrankungen der Vulvakarzinompatientinnen

Erkrankungen	Gesamt	Betroffene	Prozent
Arterielle Hypertonie	304	118	33,80%
Hypothyreose	304	59	19,40%
Kardiovaskuläre Erkrankungen	305	56	18,40%
Pulmonale Vorerkrankungen	305	51	16,70%
Maligne Neoplasie	304	41	13,50%
Diabetes mellitus	305	35	11,50%
Hautveränderungen	307	26	8,50%
Autoimmunerkrankungen	304	23	8,60%
Psychische Erkrankungen	305	18	5,90%
Neurologische Erkrankungen	305	12	3,90%
Hyperthyreose	304	6	2,00%

In der oben aufgeführten Tabelle (Tab. 3) ist zum einen die absolute Anzahl und zum anderen die prozentuale Verteilung von Vorerkrankungen im vorliegenden Patientenkollektiv dargestellt. Aufgrund der oft lückenhaften Angaben in den Akten, schwankt die auswertbare Gesamtanzahl der Patientinnen zwischen 304-307.

Im unten aufgeführten Diagramm (Abb. 9) ist die absolute Anzahl der Erkrankten im Verhältnis zur Gesamtstichprobe aufgeführt. Die häufigste Vorerkrankung ist die arterielle Hypertonie mit 118 Patientinnen (33,8%). Darauf folgen Hypothyreose mit 59 (19,4%), kardiovaskuläre Erkrankungen 56 (18,4%) und pulmonale Erkrankungen mit 51 Patientinnen (16,7%). Krebserkrankungen in der Vorgeschichte haben 41 Patientinnen (13,5%) und 35 (11,5%) sind

Diabetikerinnen. Andere Vorerkrankungen kommen in weniger als 10% der Fälle vor.

Grundsätzlich haben sich keine Auffälligkeiten im Vergleich zur Normalbevölkerung gezeigt.

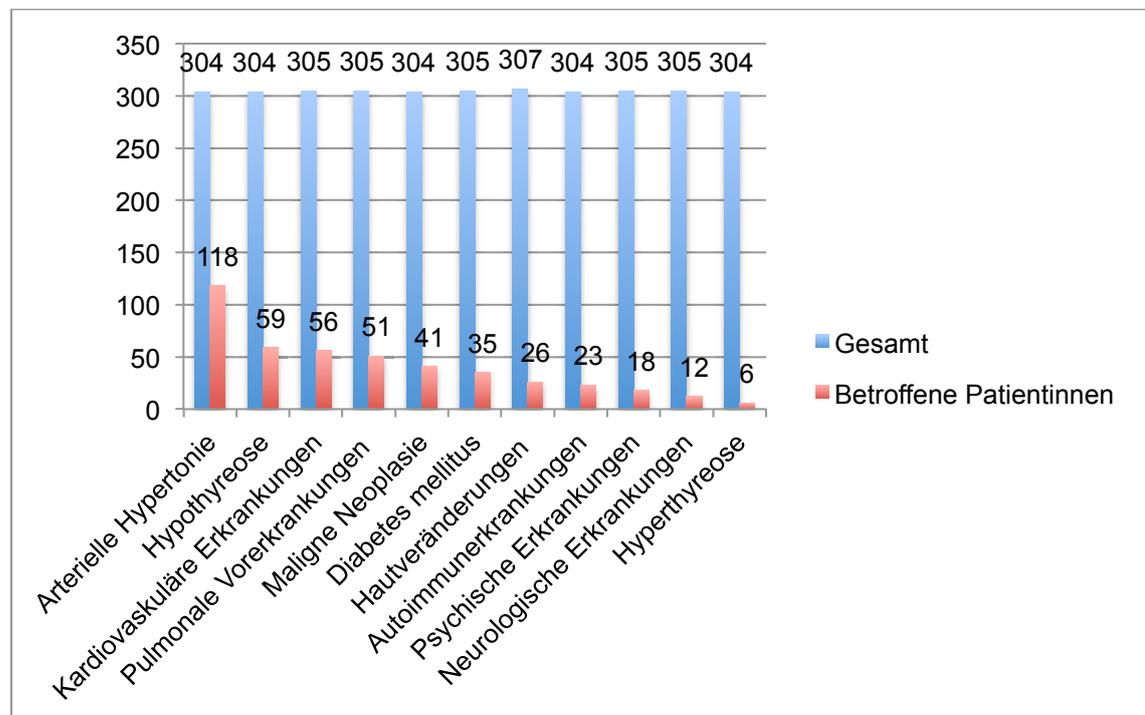


Abbildung 9: Absolute Verteilung von Vorerkrankungen im Patientenkollektiv in beiden Zeitintervallen im Säulendiagramm

4.3.2 PAP-Abstrich

Von 170 Patientinnen (n=170) zeigt sich bei 28 (16,5%) ein auffälliger PAP-Abstrich. Das ist deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung (unter 1%). In Zeitintervall 1 (n=31) hat nur eine Frau einen auffälligen PAP-Abstrich (3,2%), während in Zeitintervall 2 (n=139) 27 Patientinnen (19,4%) ein auffälliges Ergebnis zeigen. Im Vergleich der beiden Zeitspannen ergibt sich bei den Patientinnen in Zeitintervall 2 signifikant häufiger ein auffälliger PAP-Abstrich (p-Wert 0,028 zum Signifikanzniveau 0,05).

4.3.3 Vormedikation

233 Patientinnen (78,5%) der Gesamtstichprobe (n=297) nehmen regelmäßig Medikamente ein. Es erfolgte folgende Kategorisierung (Tab. 4):

Tabelle 4: Vormedikation des gesamten Patientenkollektives

Kategorie	Gesamt	Anteil absolut	Anteil in %
Kardiovaskuläre Medikamente	233	131	56%
Thyreostatika/L-Thyroxin	233	73	31%
Hormonpräparate	233	50	21%
Psychopharmaka	233	35	15%
Analgetika	233	34	15%
Antidiabetika/Insulin	233	30	13%
Pulmonale Medikamente	233	22	9%
Glucocorticoide	232	19	8%

Es fällt kein Medikament auf, welches überdurchschnittlich häufig von Patientinnen eingenommen wird, welche an Vulvakarzinomen erkrankt sind.

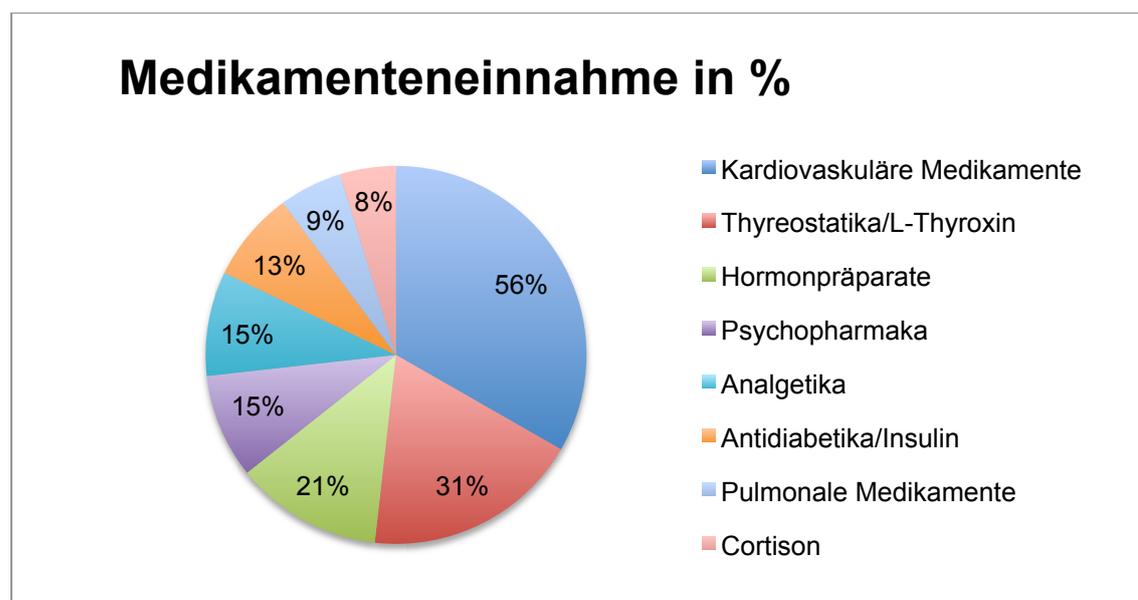


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Vormedikation im Patientenkollektiv sortiert nach Kategorien

4.3.4 Familienanamnese

Bei 110 Patientinnen (49,1%) von der Gesamtzahl (n=224) ist die Familienanamnese positiv für eine Tumorerkrankung. In Zeitintervall 1 (n=59) war bei 31 (52,5%) und in Zeitintervall 2 (n=165) bei 79 Patientinnen (47,9%) eine positive Familienanamnese zu eruieren. Der Unterschied zwischen den Zeitspannen ist nicht signifikant (p-Wert=0,539).

Bei der separaten Abfrage nach gynäkologischen Tumoren in der Familie zeigt sich ausschließlich für das Mammakarzinom ein vermehrtes Auftreten bei Familienmitgliedern von Vulvakarzinompatientinnen. Von der Gesamtzahl der Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren in der Familie (n=105) weisen 52 Patientinnen (49,5%), also etwa die Hälfte aller Patientinnen, eine positive Familienanamnese für ein Mammakarzinom auf.

Der Unterschied zwischen den Zeitintervallen ist nicht signifikant (p-Wert 0,711).

4.4 Symptomatik

Von allen Fällen (n=226) geben 92 Patientinnen (40,7%) Schmerzen an, 73 Patientinnen (32,3%) äußern, den Tumor getastet oder gesehen zu haben, 79 (35%) Patientinnen klagen über Pruritus, 58 (25,7%) über Dysurie und 20 Patientinnen (8,8%) über eine Blutung. Bei 21 Patientinnen (9,3%) ist das Vulvakarzinom asymptomatisch und somit ein Zufallsbefund. (Abb. 11)

Tabelle 5 Symptomatik bei Erstdiagnose

Symptomatik	Anzahl Patientinnen (n=226)	Prozentual
Schmerzen	92	40,70%
Tumor getastet/gesehen	73	32,30%
Pruritus	58	35%
Dysurie	58	25,70%
Blutung	20	8,80%
Asymptomatisch	21	9,30%

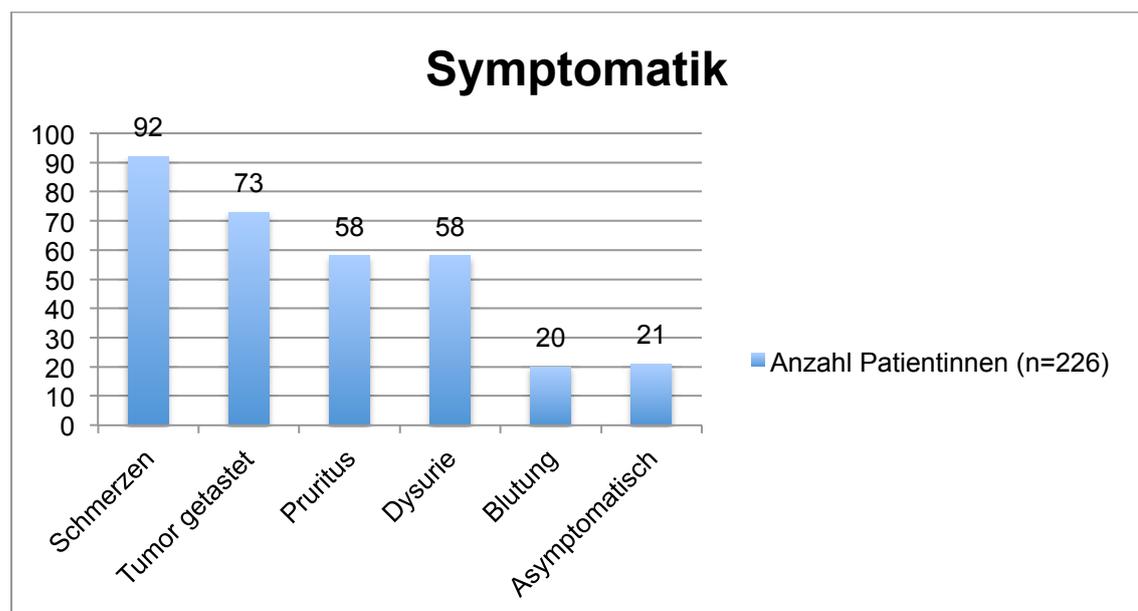


Abbildung 11: Symptome bei Erstdiagnose

4.5 Staging

4.5.1 Bildgebung

Tabelle 6 Durchgeführte Bildgebung

Zeitspanne	Bildgebung	Gesamtpatienten	Prozentualer Anteil
Gesamt	168	283	59,40%
Zeitintervall1	52	74	70,30%
Zeitintervall 2	116	209	55,50%

Wie in der Tab. 6 ersichtlich, wurde von der Gesamtanzahl der Patientinnen (n=283) bei 168 (59,4%) eine Bildgebung prä- oder postoperativ durchgeführt. Darunter zusammengefasst sind Röntgen-, CT- und MRT-Untersuchungen. In Zeitintervall 1 (n= 74) wurde diese bei 52 Patientinnen (70,3%) veranlasst, im zweiten Zeitintervall (n=209) erhielten 116 (55,5%) eine Bildgebung. Der Vergleich beider Zeitintervalle zeigt, dass es in Zeitintervall 1 eine signifikant höhere Anzahl an Bildgebungen bei Vulvakarzinom-Patientinnen durchgeführt wurde (p-Wert=0,026). (Abb.12)

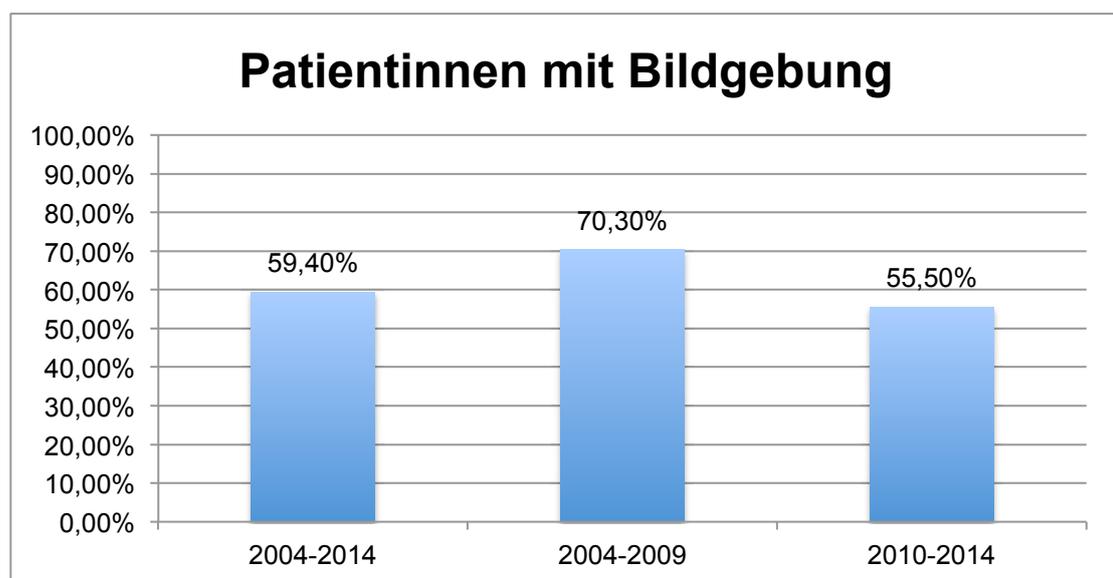


Abbildung 12: Prozentualer Anteil Bildgebung insgesamt und für die Zeitintervalle 1 und 2

Bezüglich der einzelnen bildgebenden Verfahren zeigt sich ausschließlich bei den Röntgen-Thorax Untersuchungen ein signifikanter Rückgang (p -Wert= 0,001). Während in Zeitintervall 1 ($n=74$) 90,4% (47 Patientinnen) eine Röntgen-Untersuchung des Thorax erhielten, sind es in Zeitintervall 2 ($n=116$) nur noch 66,4% (77 Patientinnen) (Abb.13).

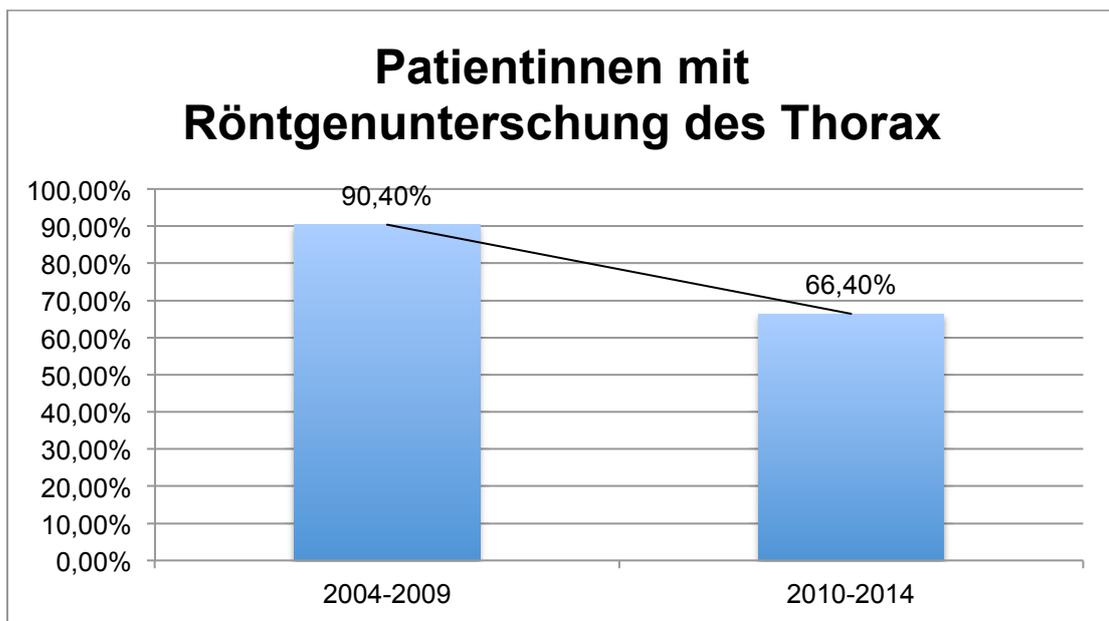


Abbildung 13: Röntgenuntersuchung des Thorax im Zeitvergleich

4.6 Infiltrationstiefe

4.6.1 Mikrokarzinome

Tabelle 7 Absolute und prozentuale Verteilung von Mikrokarzinomen pro Jahr von 2004-2014

Jahr	Gesamt	Mikrokarzinome	Prozentualer Anteil
2004	6	3	50%
2005	14	2	14,30%
2006	8	1	12,50%
2007	16	3	18,80%
2008	7	1	14,30%
2009	13	0	0%
2010	17	2	11,80%
2011	34	7	20,60%
2012	53	10	18,90%
2013	52	9	17,30%
2014	55	7	12,70%

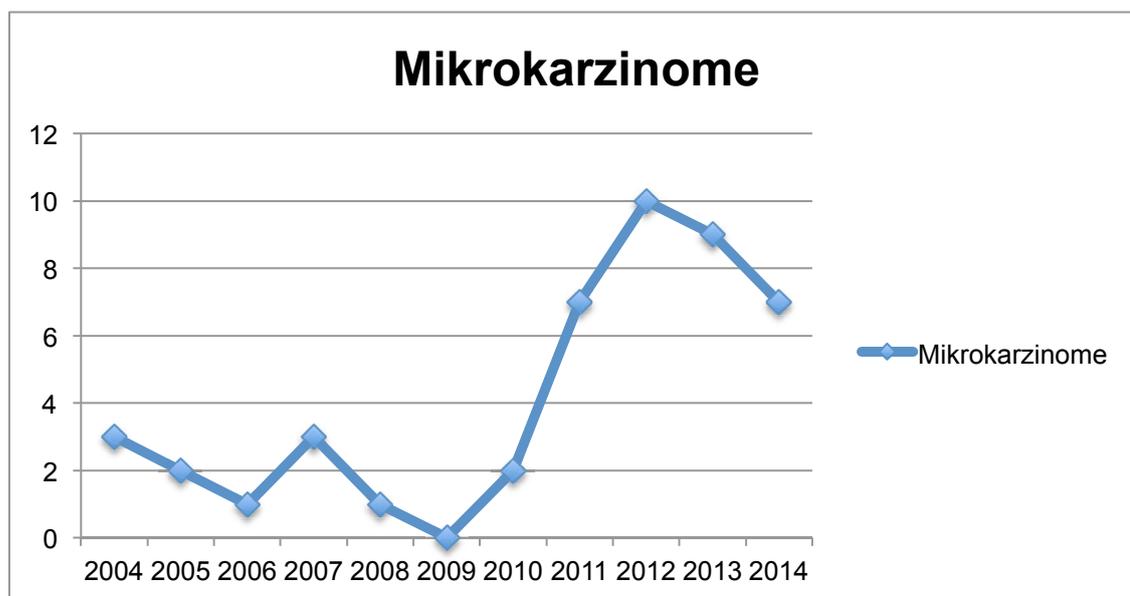


Abbildung 14: Anzahl Mikrokarzinome über die Zeit 2004-2014

Mikrokarzinome der Vulva überschreiten die Infiltrationstiefe von einem Millimeter nicht. In der hier analysierten Stichprobe (n= 275) liegt bei 45 Patientinnen ein histologisch nachgewiesenes Mikrokarzinom vor (16,4%).

In Zeitintervall 1 (n=64) gibt es 10 Mikrokarzinome (15,6%), im Zeitintervall 2 (n=211) 35 (16,6%). Der Vergleich der beiden Zeitintervalle zeigt keine signifikante Erhöhung des Auftretens von Mikrokarzinomen ($p=0,855$). Berechnet man die Anzahl von Mikrokarzinomen für die einzelnen Jahre 2004-2014 zeigt sich in der relativen Häufigkeit keine deutliche Veränderung. Auffällig ist lediglich, dass im Jahre 2009 kein einziges Mikrokarzinom diagnostiziert wurde (Abb. 14 und 15).

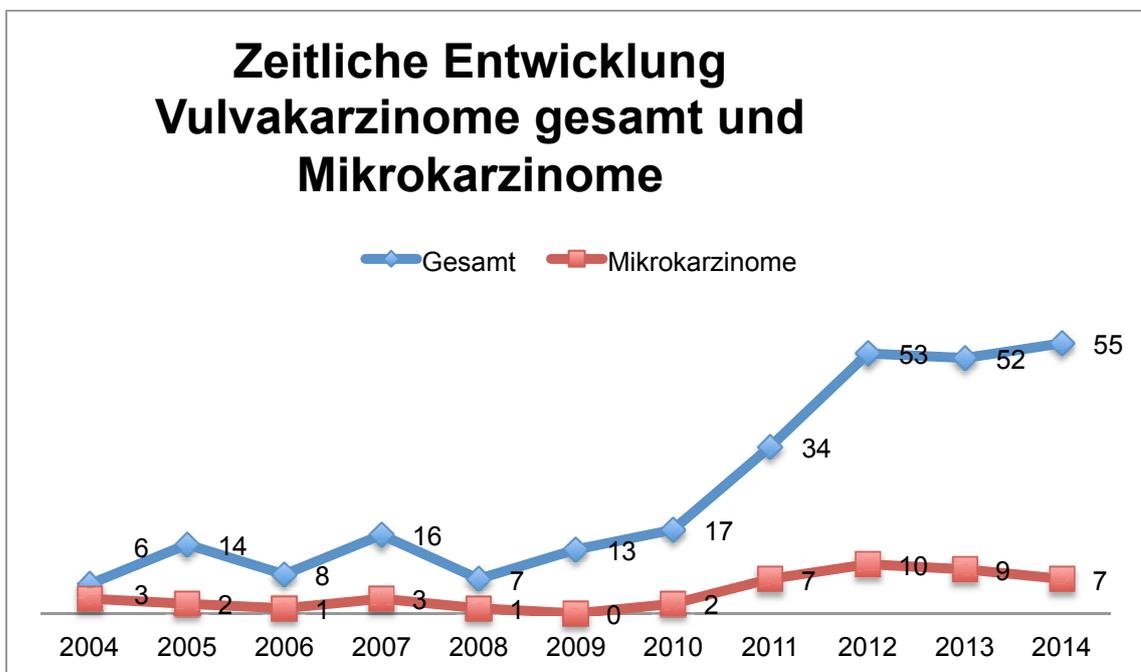


Abbildung 15: Häufigkeit Mikrokarzinome über die Jahre 2004-2014

4.6.2 Makrokarzinome

Tabelle 8: Durchschnittliche Infiltrationstiefe der Makrokarzinome

Zeitspanne	Infiltrationstiefe (mm)	Standardabweichung
Gesamt	5,81	± 5,39.
Zeitintervall 1	4,38	± 3,18
Zeitintervall 2	6,22	± 5,82

Der Mittelwert der Infiltrationstiefe aller Makrokarzinome (n=220) beläuft sich auf 5,81mm ± 5,39. Im Zeitintervall 1 (n=49) liegt der Mittelwert bei 4,38mm ± 3,18 und im Zeitintervall 2 bei 6,22mm ± 5,82. (Tab.8) Der Vergleich beider Zeitintervalle ergibt einen signifikanten Anstieg der Infiltrationstiefe in der vorliegenden Stichprobe (p-Wert 0,005) (Abb.16).

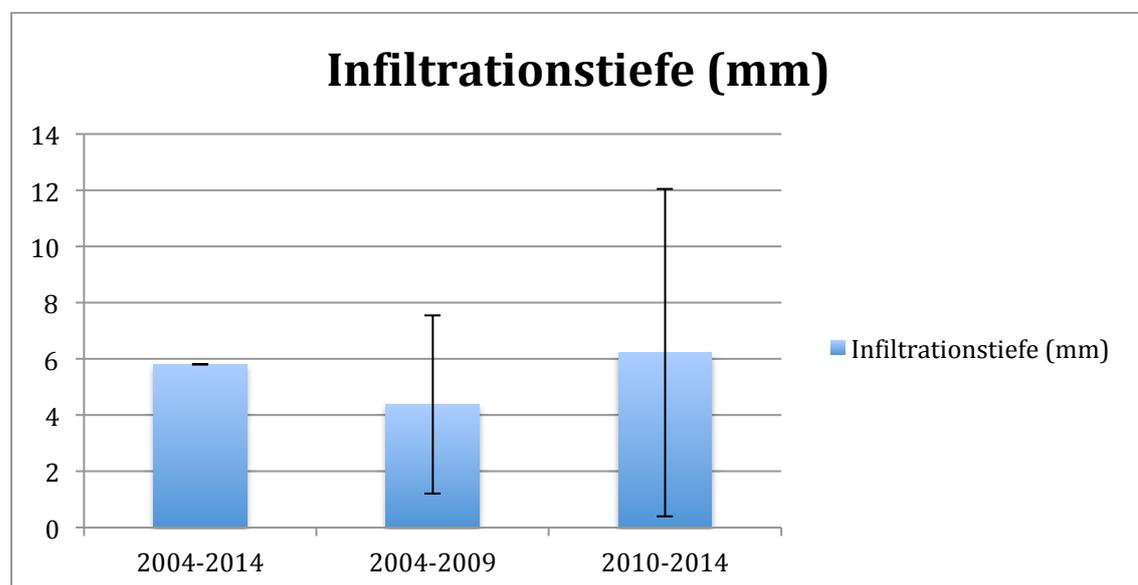


Abbildung 16: Infiltrationstiefe der Makrokarzinome

4.7 Tumordurchmesser

Tabelle 9 Mittelwerte des Tumordurchmessers

Zeitintervall	Mittelwert in mm	Standardabweichung
Gesamt	23,93	± 18,958
Zeitintervall 1	25,07	± 17,681
Zeitintervall 2	23,49	± 20,792

Der durchschnittliche Tumordurchmesser bei Diagnosestellung (n=260) beträgt 23,93mm ±18,958. Im Zeitintervall 1 (n=72) liegt der Mittelwert des Tumordurchmessers bei 25,07 mm ±17,681 und im Zeitintervall 2 (n=188) bei 23,49 mm ±20,792. (Abb. 12) Es zeigt sich im Vergleich der Zeitintervalle 1 und 2 keine signifikante Veränderung des Tumordurchmessers (p=0,568). Der höchste durchschnittliche Wert des Durchmessers findet sich im Jahr 2013 (n=43) mit 32,12mm ±28,032 und der niedrigste Wert mit 17,75mm ± 7,852 im Jahre 2009 (n=12) (Abb.17).

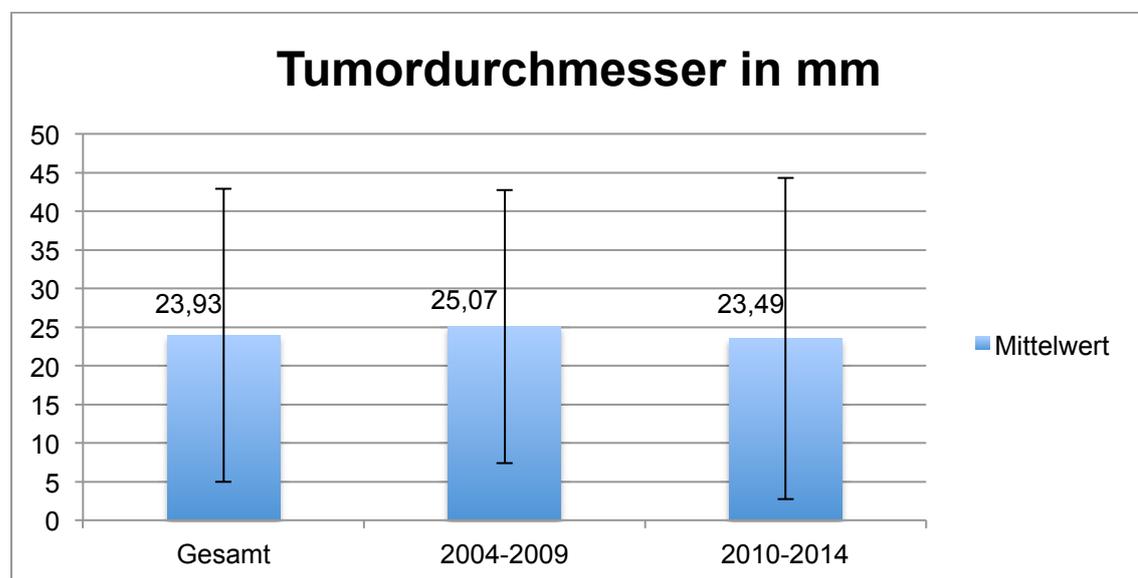


Abbildung 17: Tumordurchmesser in Millimetern mit Standardabweichung

4.8 Lage der Tumore

Tabelle 10: Absolute und prozentuale Verteilung der Lokalisationen des Vulvakarzinoms

Lokalisation	Fälle	Prozentual
Vordere Kommissur	230	73,2%
Laterale Vulva	72	22,9%
Hintere Kommissur	48	15,3%
Gesamt	314	100%

Die Auswertung der Daten bezüglich der Lokalisation der Tumoren (n=314) über den gesamten Zeitraum ergibt folgende Verteilung:

Bei 230 Patientinnen ist der Tumor im Bereich der vorderen Kommissur gelegen, bei 72 Patientinnen im lateralen Vulvabereich und bei 48 Patientinnen im Bereich der hinteren Kommissur (Abb. 18).

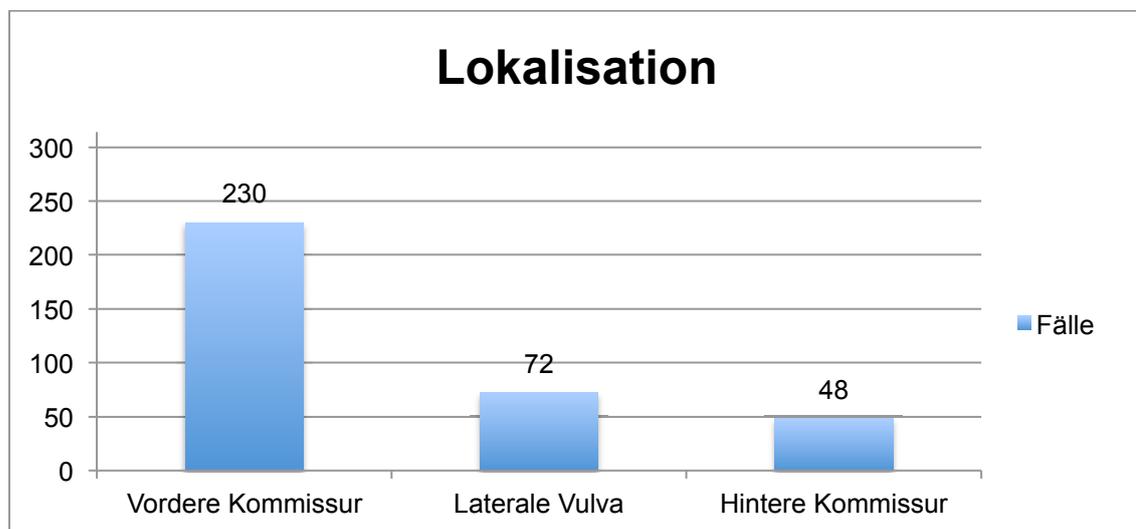


Abbildung 18: Verteilung der Tumorlokalisierung auf die Kommissuren

In Abb. 19 aufgezeigt ist die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisierung. Der größte Teil der Vulvakarzinome sind im Bereich der vorderen Kommissur lokalisiert (73,2%). Es folgen Karzinome im Bereich der lateralen Vulva (22,9%) und im Bereich der hinteren Kommissur (15,3%).

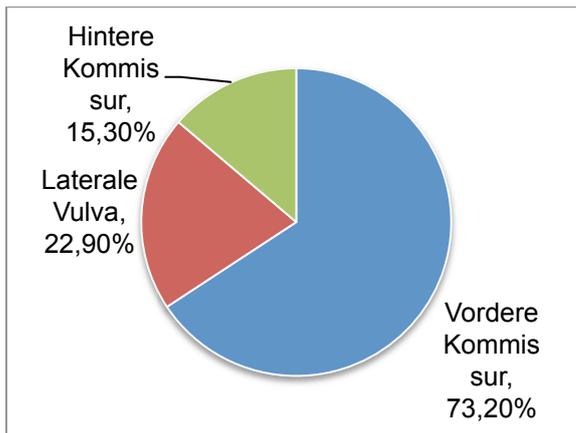


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Lokalisation der Vulvakarzinome

4.8.1 Vordere Kommissur

Bei 230 Patientinnen (73,2%) von allen untersuchten Fällen (n=314) befindet sich der Tumor im Bereich der vorderen Kommissur. Im Zeitintervall 1 (n=90) weisen 70 Patientinnen (77,8%) einen Tumor im Bereich der vorderen Kommissur auf, in Zeitintervall 2 (n=224) 160 Patientinnen (71,4%) (Abb. 20). Der Unterschied zwischen den Zeitintervallen ist nicht signifikant (p-Wert=0,250).

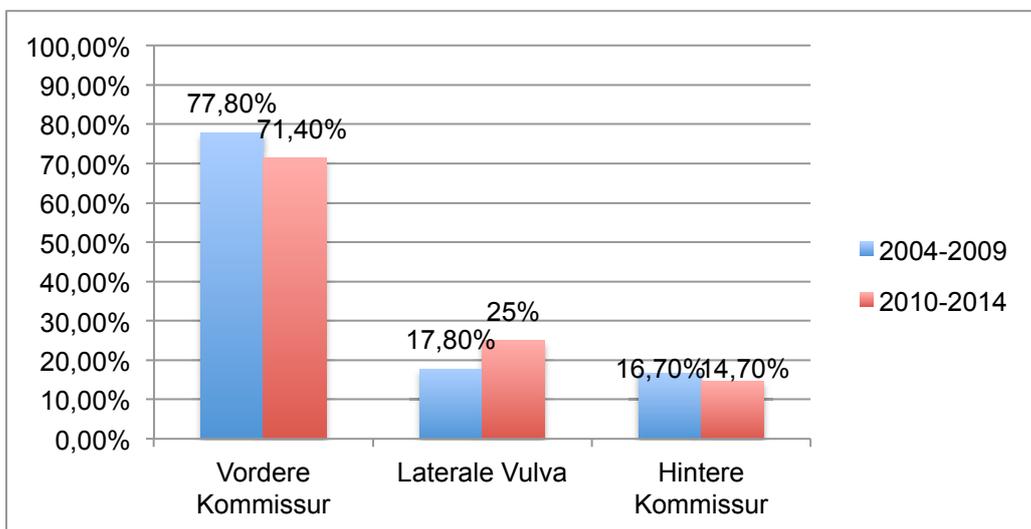


Abbildung 20: Verteilung der Lokalisation im Vergleich der Zeitintervalle

4.8.2 Laterale Vulva

Insgesamt haben 72 Patientinnen (22,9%) einen Tumor im lateralen Bereich der Vulva. Im Zeitintervall 1 (n=90) zeigten 16 (17,8%) und im Zeitintervall 2

(n=224) 56 Patientinnen (25%) ein Karzinom im lateralen Vulvabereich (Abb. 20). Es lässt sich keine signifikante Veränderung feststellen ($p = 0,169$ zum Signifikanzniveau 0,05).

4.8.3 Hintere Kommissur

Insgesamt tritt das Vulvakarzinom bei 48 Patientinnen (15,3%) an der hinteren Kommissur auf. Im Zeitintervall 1 sind es 15 Patientinnen (16,7%) und im Zeitintervall 2 33 Patientinnen (14,7%) (Abb. 20). Es ergibt sich keine signifikante Veränderung ($p=0,667$).

4.9 Therapie Vulva

Tabelle 11 Operative Therapie an der Vulva

Operationsart	2004-2014		2004-2009		2010-2014	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Totale VE	43	14,0%	20	22,7%	23	10,5%
Partielle VE	212	68,8%	59	67,0%	153	69,5%
Lokale Exzision	48	15,6%	7	8,0%	41	18,6%
Keine Operation	5	1,6%	2	2,3%	3	1,4%

Über die gesamte Zeitspanne (n=308) gesehen erhalten 43 Patientinnen (14%) eine totale VE, 212 (68,8%) eine partielle VE und 48 Patientinnen (15,6%) eine lokale Exzision des Vulvakarzinoms (Abb.21). Bei 5 Patientinnen (1,6%) wird nicht operiert.

Im ersten Zeitintervall (n=88) erhalten 20 Patientinnen (22,7%) eine totale, 59 (67%) eine partielle VE, 7 (8%) eine lokale Exzision des Vulvakarzinoms und 2 Patientinnen (2,3%) keine Operation.

Im zweiten Zeitintervall (n=220) wird bei 23 (10,5%) Patientinnen eine totale VE durchgeführt, bei 153 (69,5%) eine partielle VE bei 41 (18,6%) eine lokale Exzision an der Vulva und bei 3 Patientinnen (1,4%) erfolgt keine Operation. (Abb. 21, 22 und 23)

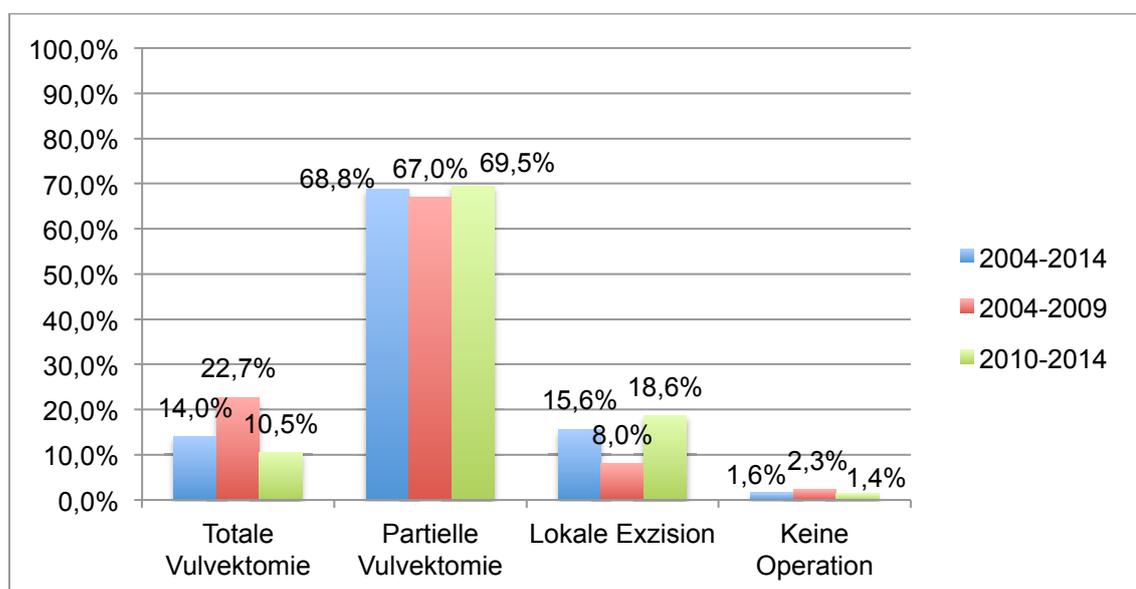


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Operationsarten in beiden Zeitintervallen und im Gesamtzeitraum

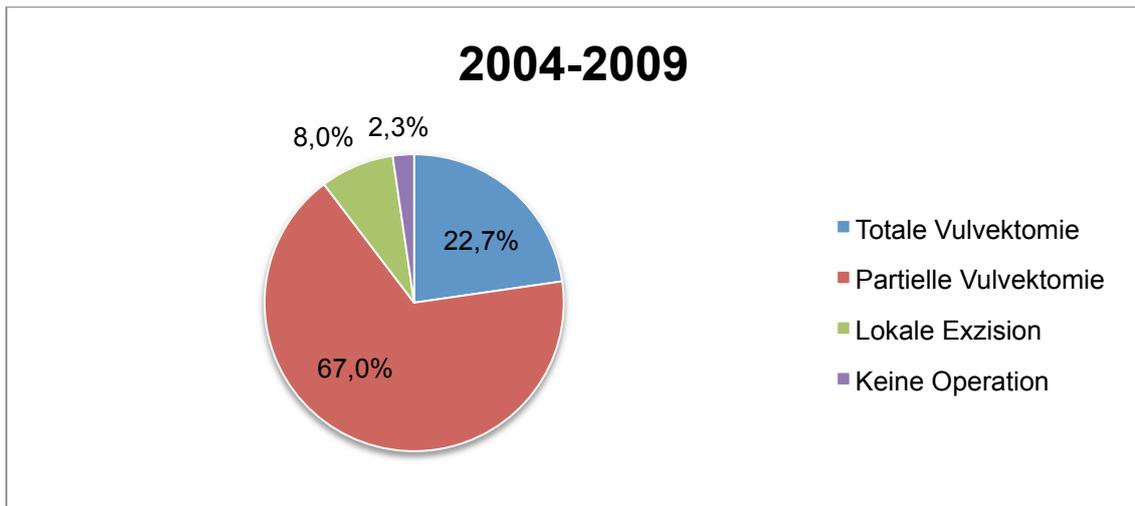


Abbildung 22: Verteilung der Operationsarten im Bereich der Vulva 2004-2009

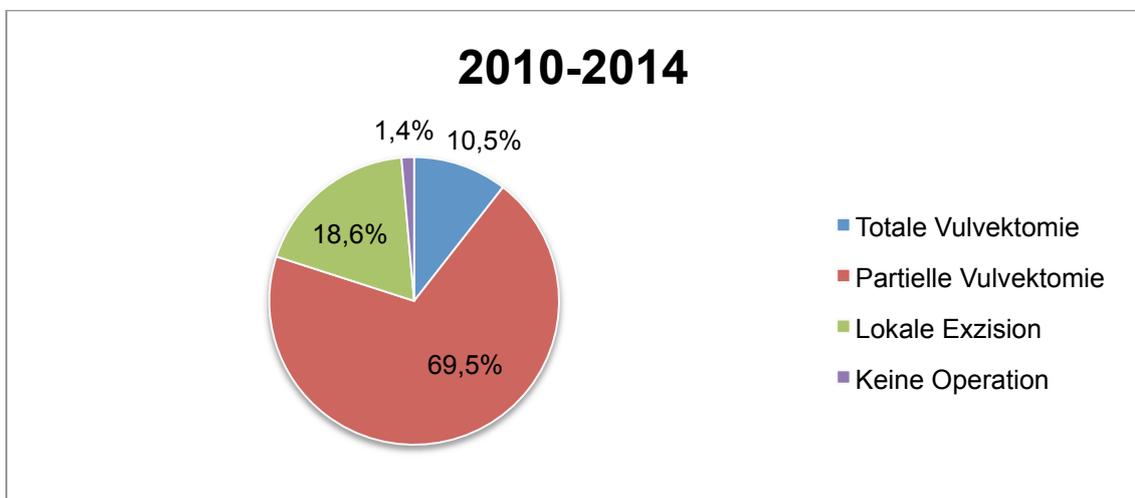


Abbildung 23: Verteilung der Operationsarten im Bereich der Vulva 2010-2014

4.10 Lappenplastik

Tabelle 12 Operationen mit Defektdeckung mit Hautlappenplastik

2004-2014		2004-2009		2010-2014	
Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual	Absolut	Prozentual
65	20,80%	12	13,30%	53	23,80%

65 Patientinnen (20,8%) des Gesamtkollektivs (n=313) erhalten eine Defektdeckung mit einem Hautlappen. In Zeitintervall 1 (n=90) sind es 12 Patientinnen (13,3%) und in Zeitintervall 2 (n=223) 53 Patientinnen (23,8%), bei denen eine Lappenplastik durchgeführt wird. Der Anstieg an Defektdeckungen mit Hautlappenplastiken um 10,5% ist signifikant (p-Wert=0,039) (Abb. 24).

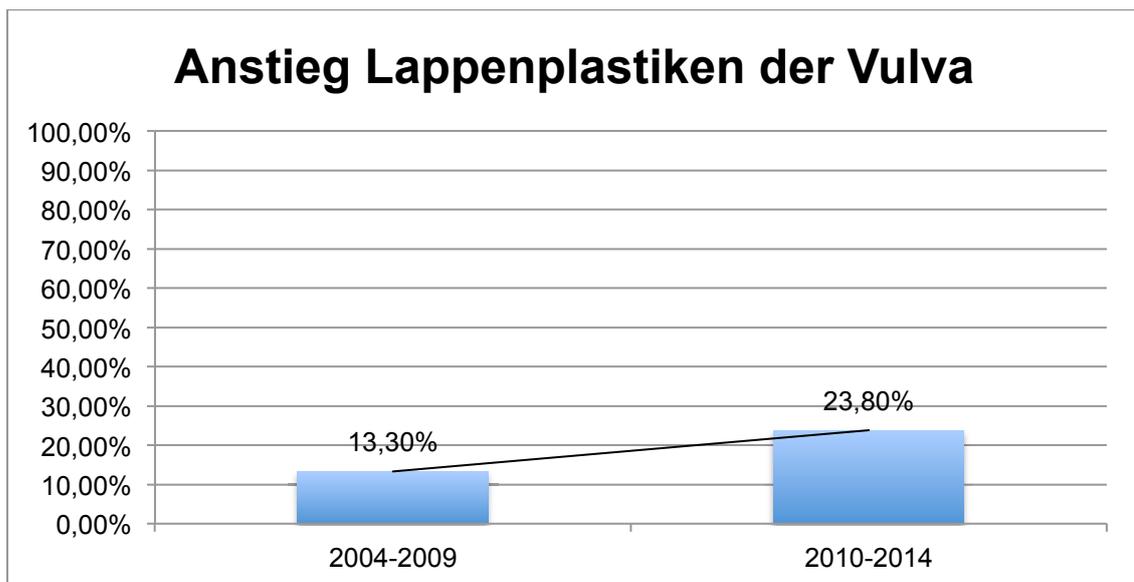


Abbildung 24: Anstieg Lappenplastiken der Vulva

4.11 Operation inguinaler Lymphknoten

Tabelle 13 Operation inguinaler Lymphknoten

Operation inguinaler Lymphknoten				
	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014	273	87,50%	269	86,20%
2004-2009	79	88,80%	77	86,50%
2010-2014	194	87%	192	86,10%

Von allen Vulvakarzinom-Patientinnen (n=312) wird bei 273 Patientinnen (87,5%) eine Operation der inguinalen Lymphknoten der rechten Seite durchgeführt und bei 269 Patientinnen (86,2%) der linken Seite.

Im Zeitintervall 1 (n=89) wird rechts bei 79 Patientinnen (88,8%) eine Leisten-Operation durchgeführt und links bei 77 (86,5%). Im zweiten Intervall (n=223) werden 194 (87%) Patientinnen an der rechten und 192 (86,1%) an der linken Leiste operiert.

Es liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Durchführung einer Operation im Bereich der Leisten vor (p-Wert=0,67). (Abb. 25)

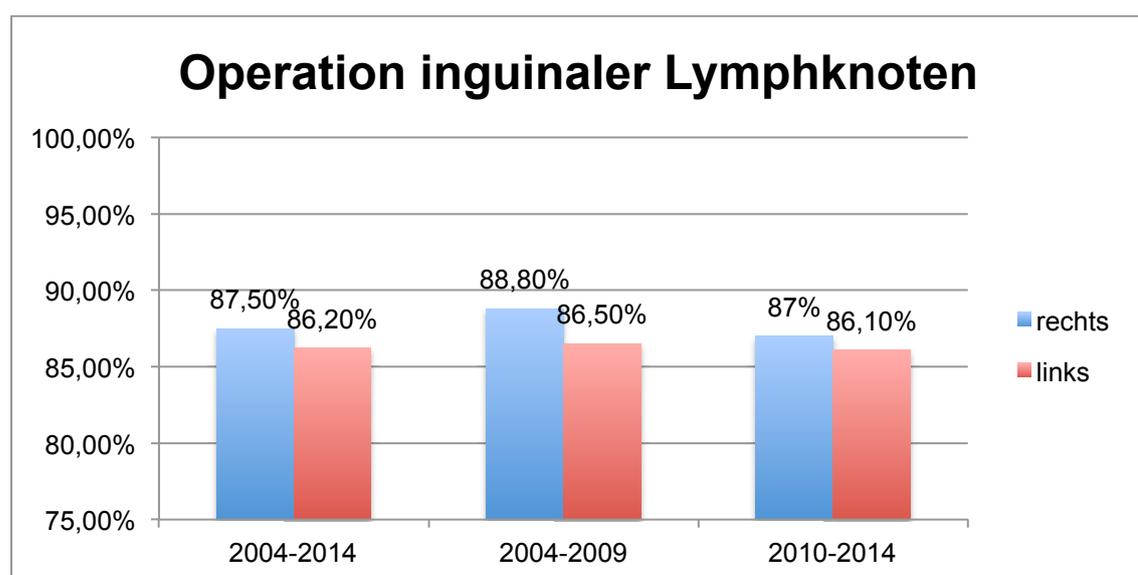


Abbildung 25: Operation inguinaler Lymphknoten bei Vulvakarzinomen

4.11.1 Inguinale Sentinel-Lymphonodektomie

Tabelle 14 Patientinnen mit inguinaler SNLE

Inguinale SNLE				
	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014	171	63,10%	178	66,20%
$n_{\text{rechts}} = 271$				
$n_{\text{links}} = 269$				
2004-2009	26	32,90%	29	37,70%
$n_{\text{rechts}} = 79$				
$n_{\text{links}} = 77$				
2010-2014	145	75,50%	149	77,60%
$n_{\text{rechts}} = 192$				
$n_{\text{links}} = 192$				

Bei einer Operation der Leiste wird rechts ($n=271$) bei 171 (63,1%) und links ($n=269$) bei 178 Patientinnen (66,2%) eine SNLE durchgeführt. In Zeitintervall 1 ($n_{\text{rechts}} = 79$, $n_{\text{links}} = 77$) beläuft sich die Anzahl der Patientinnen mit SNLE rechts auf 26 (32,9%) und links auf 29 (37,7%), während sie im Zeitintervall 2 ($n_{\text{rechts}} = 192$, $n_{\text{links}} = 192$) rechts bei 145 Patientinnen (75,5%) und links bei 149 (77,6%) liegt.

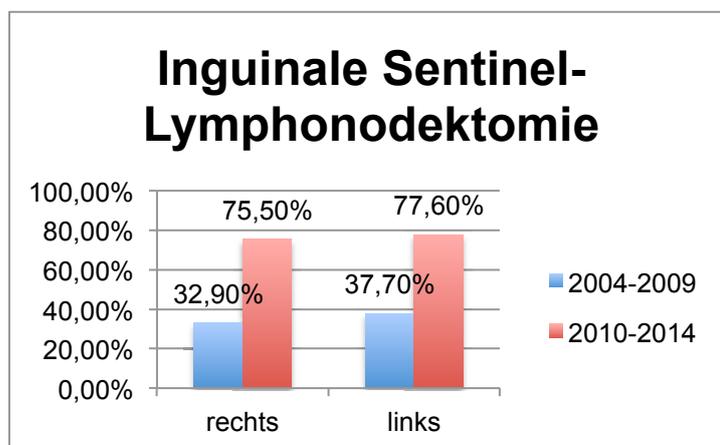


Abbildung 26: Inguinale Sentinel-Lymphonodektomien im Zeitvergleich

0,000) (Abb.26).

Es lässt sich ein deutlicher Anstieg an Sentinel-Operationen um ca. 40% verzeichnen. Sowohl rechts als auch links inguinal ist die Anzahl der SNLE im Vergleich der Zeitintervalle signifikant gestiegen (p-Wert jeweils

4.11.2 Inguinofemorale Lymphonodektomie (IFLND)

Tabelle 15 Patientinnen mit IFLND

Zeitintervalle	IFLND			
	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014	132	48,40%	130	48,30%
$n_{\text{rechts}} = 273$				
$n_{\text{links}} = 269$				
2004-2009	70	88,60%	68	88,30%
$n_{\text{rechts}} = 79$				
$n_{\text{links}} = 77$				
2010-2014	62	32%	62	32,30%
$n_{\text{rechts}} = 194$ $n_{\text{links}} = 192$				

Eine IFLND erhalten rechts 132 Patientinnen (48,4%) und links 130 (48,3%) ($n_{\text{rechts}}=273$, $n_{\text{links}}=269$).

Im Zeitintervall 1 ($n_{\text{rechts}} = 79$, $n_{\text{links}}=77$) beträgt die Anzahl durchgeführter IFLND auf der rechten Seite 70 (88,6%) und auf der linken Seite 68 (88,3%), während im zweiten Zeitintervall ($n_{\text{rechts}} = 194$, $n_{\text{links}}=192$) sowohl rechts als auch links bei 62 Patientinnen (rechts: 32,0%, links: 32,3%) eine IFLND durchgeführt wurde.

Es zeigt sich somit ein signifikanter Rückgang von IFLND im Vergleich der beiden Zeitintervalle rechts von 88,6% und links von 88,3% (rechts und links p-Wert= 0,000)(Abb. 27).

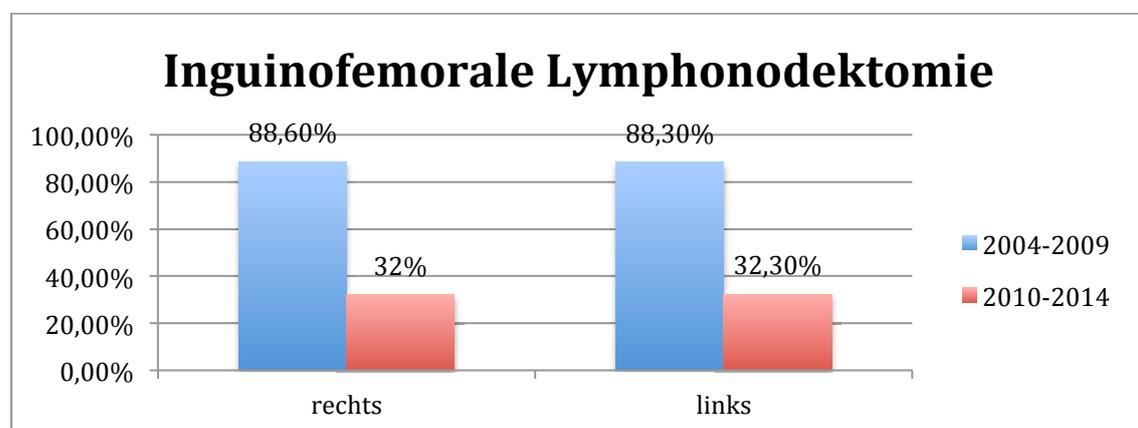


Abbildung 27: Rückgang IFLND bei Vulvakarzinomen

4.12 Inguinale Lymphknotenmetastasen

4.12.1 Metastasierung in Sentinel-Lymphknoten

Tabelle 16 Metastasierung in Sentinel-Lymphknoten

Inguinale Sentinel-Lymphknoten-Metastasen				
	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014 n=312	14	4,50%	24	7,70%
2004-2009 n=89	1	1,10%	8	9%
2010-2014 n=223	13	5,80%	16	7,20%

Im vorliegenden Kollektiv liegt nach SNLE (n=312) rechts bei 14 Patientinnen (4,5%) und links bei 24 Patientinnen (7,7%) eine histologisch nachgewiesene Metastasierung im Wächterlymphknoten vor.

Im ersten Zeitintervall (n=89) betrifft dies rechtsseitig eine Patientin (1,1%) und linksseitig 8 Patientinnen (9%). Im Zeitintervall 2 (n=223) haben rechts 13 Patientinnen (5,8%) und links 16 Patientinnen (7,2%) eine Metastase im Wächterlymphknoten (Abb. 28).

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Zeitintervalle ($p\text{-Wert}_{\text{rechts}}=0,07$, $p\text{-Wert}_{\text{links}}=0,587$).

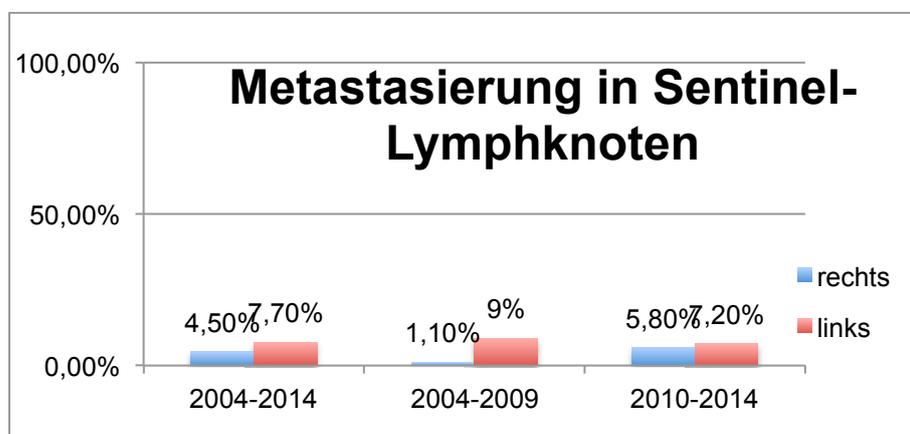


Abbildung 28: Metastasierung in Sentinel-Lymphknoten

4.12.2 Metastasierung in inguinale Lymphknoten

Tabelle 17 Metastasierung in inguinale Lymphknoten

	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014	58	18,60%	46	15,40%
$n_{\text{rechts}}=311$ $n_{\text{links}}=299$				
2004-2009	18	20,50%	15	18,10%
$n_{\text{rechts}}=88$ $n_{\text{links}}=83$				
2010-2014	40	17,90%	31	14,40%
$n_{\text{rechts}}=223$ $n_{\text{links}}=216$				

Von allen Patientinnen ($n_{\text{rechts}}=311$, $n_{\text{links}}=299$) lassen sich bei 58 Frauen (18,6%) Metastasen der rechten und bei 46 (15,4%) der linken Leistenlymphknoten nach IFNLD nachweisen.

Im ersten Zeitintervall ($n_{\text{rechts}}=88$, $n_{\text{links}}=83$) zeigen rechts 18 (20,5%) und links 15 (18,1%) einen Befall der Leistenlymphknoten. Im zweiten Zeitintervall ($n_{\text{rechts}}=223$, $n_{\text{links}}=216$) haben rechts 40 Patientinnen (17,9%) und links 31 (14,4%) Metastasen in den Leistenlymphknoten (Abb. 29). Zwischen den beiden Zeitintervallen ist keine signifikante Veränderung feststellbar ($p\text{-Wert}_{\text{rechts}}=0,608$, $p\text{-Wert}_{\text{links}}=0,425$).

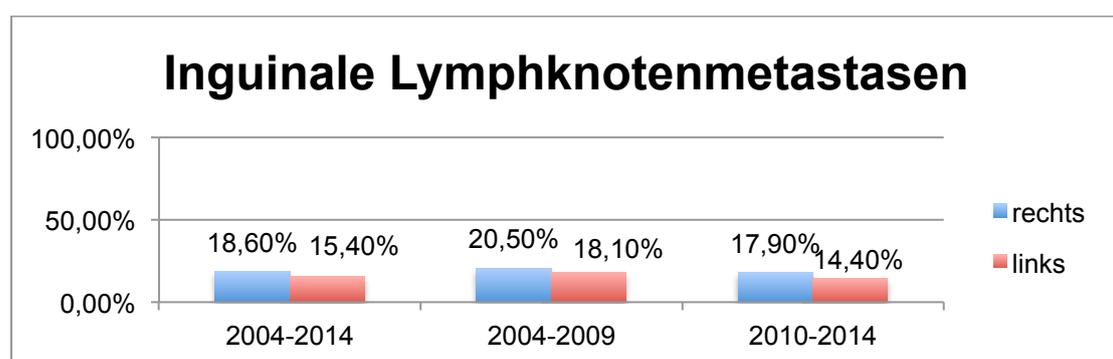


Abbildung 29: Lymphknotenmetastasen der Leiste

4.13 Pelvine Lymphknoten

Tabelle 18 Pelvine Lymphonodektomie

Operation pelviner Lymphknoten				
	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014	24	7,7%	28	9,0%
$n_{\text{rechts}}=310$				
$n_{\text{links}}=311$				
2004-2009	4	4,5%	5	5,7%
$n_{\text{rechts,links}}=88$				
2010-2014	20	9%	23	10,3%
$n_{\text{rechts}}=222$				
$n_{\text{links}}=223$				

Von allen Patientinnen ($n_{\text{rechts}}=310$, $n_{\text{links}}=311$) wurden rechts bei 24 Patientinnen (7,7%) und links bei 28 (9%) die pelvinen Lymphknoten entfernt. In Zeitintervall 1 ($n_{\text{rechts, links}}=88$) bekamen rechts 4 Patientinnen (4,5%) und links 5 Patientinnen (5,7%) eine pelvine Lymphonodektomie, während der Eingriff in Zeitintervall 2 ($n=222$) rechts bei 20 Patientinnen (9%) und links bei 23 (10,3%) durchgeführt wurde.

Insgesamt zeigen sich drei Metastasen (0,97%) rechts und zwei (0,64%) links pelvin. In Zeitintervall 1 wird nur auf der linken Seite eine Metastase gefunden (1,1%), während im zweiten Zeitintervall rechts pelvin 3 Metastasen (1%) und links eine Metastase (0,5%) nachgewiesen wird.

Es besteht weder im Bezug auf die pelvine Lymphonodektomie ($p\text{-Wert}=0,185$) noch im Bezug auf das Auftreten einer Metastasierung ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitspannen ($p\text{-Wert}_{\text{rechts}}=0,273$, $p\text{-Wert}_{\text{links}}=0,497$).

Tabelle 19 Metastasierung in pelvine Lymphknoten

Metastasen pelviner Lymphknoten				
	rechts		links	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
2004-2014	3	0,97	2	0,64%
$n_{\text{rechts}}=24$				
$n_{\text{links}}=28$				
2004-2009	0	0%	1	1,10%
$n_{\text{rechts}}=5$				
$n_{\text{links}}=4$				
2010-2014	3	1%	1	0,50%
$n_{\text{rechts}}=23$				
$n_{\text{links}}=20$				

4.14 T-Stadium

4.14.1 TNM-Klassifikation

Tabelle 20 Gegenüberstellung TNM-Klassifikation bis 2009 und ab 2009

	TNM-Stadien bis 2009	TNM-Stadien ab 2009
T1	Tumor begrenzt auf Vulva UND Tumordurchmesser ≤2cm	Tumorausdehnung begrenzt auf Vulva ODER Perineum
T1a	Infiltration ≤1mm	Tumordurchmesser ≤2cm UND Invasion ≤1mm
T1b	Infiltration >1mm	Tumordurchmesser >2cm ODER Invasion >1mm
T2	Tumorausdehnung begrenzt auf Vulva UND Tumordurchmesser >2cm	Tumor jeder Größe UND Infiltration des unteren 1/3 Urethra oder Vagina ± Anus
T3	Tumor jeder Größe UND Infiltration Urethra ± Vagina ± Anus	Tumor jeder Größe UND Infiltration des oberen 1/3 Vagina UND Anus, Rektum, Harnblase ± Beckenknochen
T4	Tumor jeder Größe UND Infiltration der Blasenschleimhaut ± Rektumschleimhaut UND obere Urethra ± Beckenknochen	

Im Jahre 2009 wurde die TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms geändert. Für die Verteilung der Stadien innerhalb der beiden Zeitintervalle wird in Zeitintervall 1 die frühere TNM-Klassifikation bis 2009 zugrunde gelegt und in

Zeitintervall 2 die neue TNM-Klassifikation, welche ab 2009 in Kraft getreten ist (Tab.20).

Die Änderungen sind vor allem vor dem Hintergrund der Erkenntnis entstanden, dass der Tumordurchmesser der Vulvakarzinome nicht ausschlaggebend für die Prognose und das Outcome der Frauen ist. Auf Basis dieser Erkenntnis wurden die T-Stadien angepasst. Während in der vorherigen Klassifikation nach Durchmesser des Karzinoms T1 und T2 unterteilt wurden, werden in der neuen Klassifikation zu Stadium T1 auch Tumoren gerechnet, die einen größeren Durchmesser als 2 cm besitzen, solange sie auf die Vulva begrenzt sind. Das vorherige Stadium T3, welches durch eine Infiltration von Nachbarstrukturen gekennzeichnet ist, wird in der neuen Klassifikation aufgeteilt in T2 und T3, je nachdem, wie weitreichend die Infiltration ausgedehnt ist. Das ehemalige T4 Stadium ist in der neuen Klassifikation nicht mehr existent.

4.14.2 Tumorstadien in der Stichprobe

4.14.2.1 Tumorstadien 2004-2009

Tabelle 21 Verteilung der T-Stadien 2004-2009 in der Stichprobe

T-Stadien 2004-2009		
T-Stadium	Patientinnen	Prozent
pT1	2	2,30%
pT1a	12	13,60%
pT1b	36	40,90%
pT2	34	38,60%
pT3	3	3,40%
pT4	1	1,10%

In Zeitintervall 1 (n=88) haben mit 40,9% (36 Patientinnen) ein Stadium pT1b und mit 38,6% (34 Patientinnen) ein Stadium pT2. Es folgen mit 13,6% (12 Patientinnen) das Stadium pT1a, mit 3,4% (3 Patientinnen) das Stadium pT3 und mit 1,1% (1 Patientin) das Stadium pT4. Bei 2,3% (2 Patientinnen) war nur pT1-Stadium angegeben, nicht weiter definiert. (Abb.30)

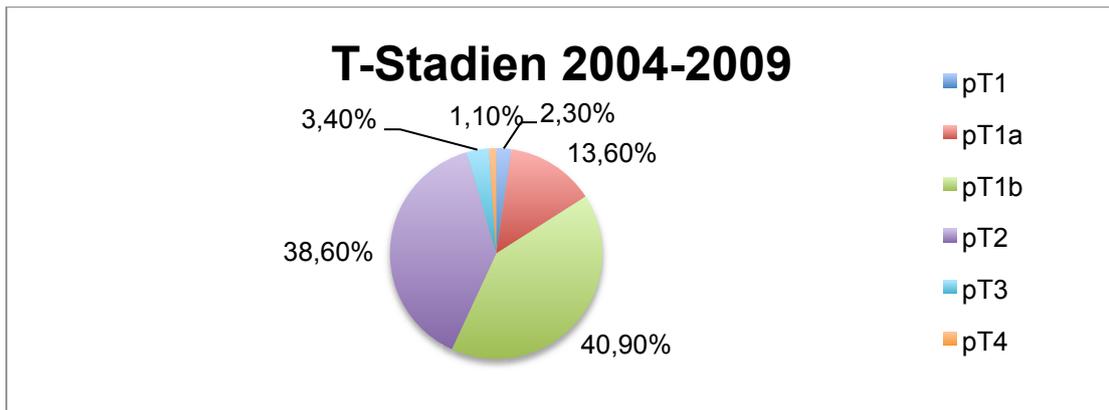


Abbildung 30: Prozentuale Verteilung der T-Stadien 2004-2009

4.14.2.2 Tumorstadien 2010-2014

Tabelle 22 Verteilung der T-Stadien 2010-2014

T-Stadien 2010-2014		
T-Stadium	Patientinnen	Prozent
pT1a	36	16,40%
pT1b	172	78,20%
pT2	8	3,60%
pT3	2	0,90%

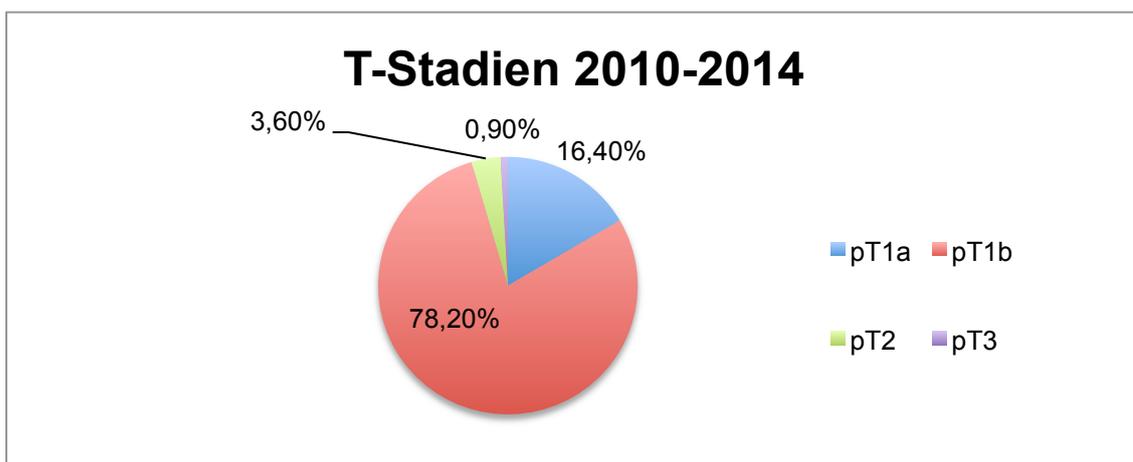


Abbildung 31: Prozentuale Verteilung der T-Stadien 2010-2014

Die deutliche Mehrheit der Patientinnen im Zeitintervall 2 (n=220), mit 78,2% (172 Patientinnen), hat ein Vulvakarzinom im pT1b-Stadium. 16,4% (36 Patientinnen) befinden sich im Stadium pT1a, 3,6% (8 Patientinnen) im Stadium T2 und 0,9% (2 Patientinnen) in Stadium pT3 (Abb.31).

4.15 Nodal-Stadien (N-Stadien)

Tabelle 23 N-Stadien 2004-2009

N-Stadien 2004-2009		
N-Stadium	Patientinnen	Prozent
pN0	54	61,40%
pN1	16	18,20%
pN2	10	11,40%

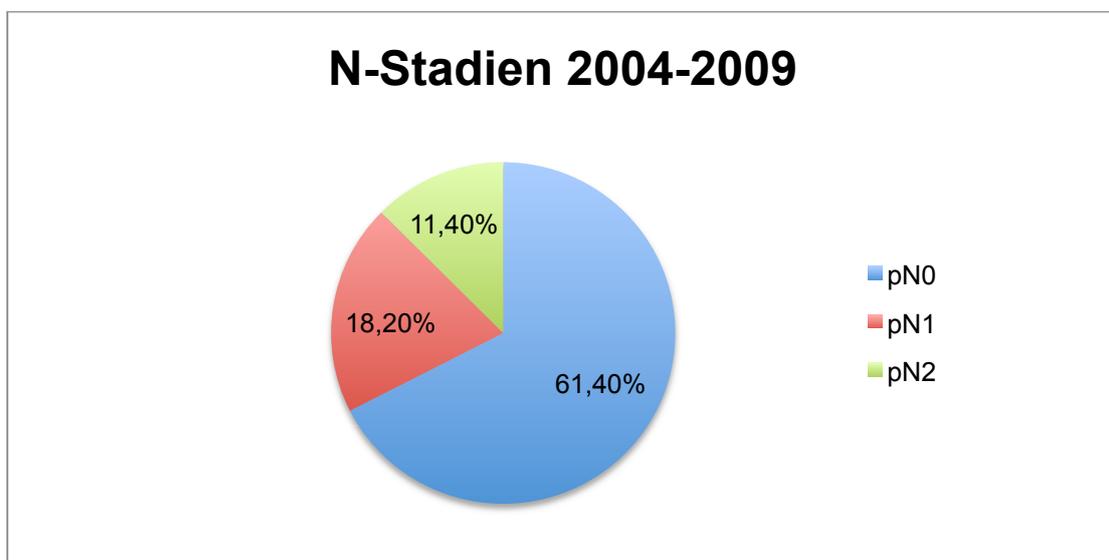


Abbildung 32: Prozentuale Verteilung der N-Stadien 2004-2009

Im Zeitintervall 1 (n=88) haben 61,4% (54 Patientinnen) der Vulvakarzinom-Patientinnen tumorfreie Lymphknoten, während insgesamt 19,6% (26 Patientinnen) einen Befall der Lymphknoten zeigen. Es lässt sich noch einmal in N1 und N2 einteilen, je nach Anzahl befallener Lymphknoten, Größe der Metastase und Durchbruch der Kapsel. Hier zeigten 18,2% (16 Patientinnen) ein pN1-Stadium und 11,4% (10 Patientinnen) ein pN2-Stadium. (Tab. 23, Abb.32)

Tabelle 24 Verteilung N-Stadien 2010-2014

N-Stadien 2010-2014		
N-Stadium	Patientinnen	Prozent
pN0	150	69,10%

pN1	23	10,60%
pN2	28	12,90%

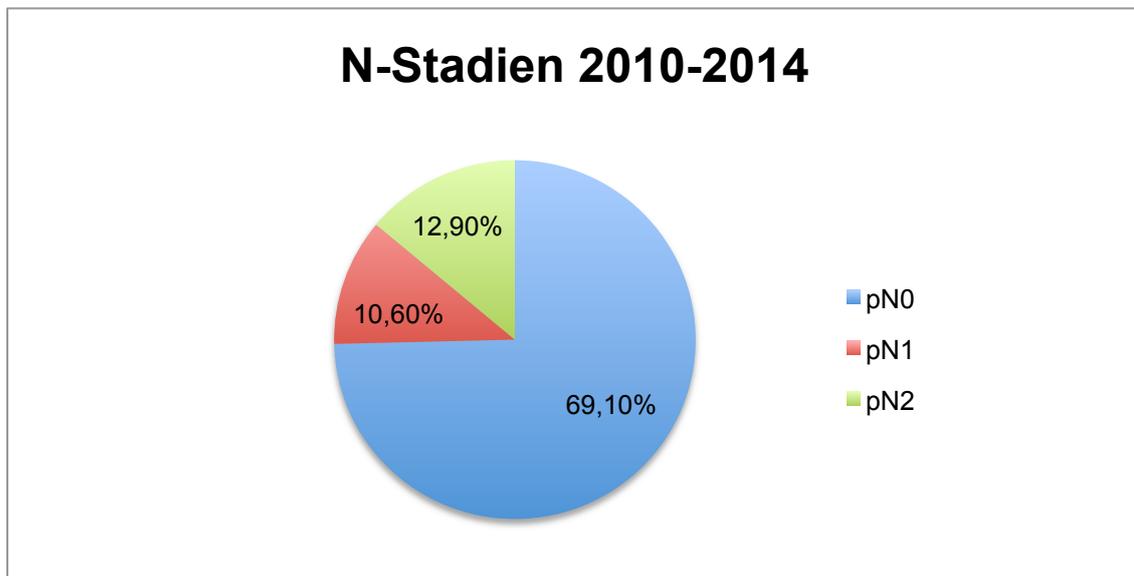


Abbildung 33: Prozentuale Verteilung N-Stadien 2010-2014

Im zweiten Zeitintervall (n=217) haben 69,1% der Patientinnen (150 Patientinnen) Stadium pN0, also keine Lymphknotenmetastasen, während insgesamt 13,5% (51 Patientinnen) befallene Lymphknoten zeigen. Davon hatten 12,9% (28 Patientinnen) ein pN2-Stadium und 10,6% (23 Patientinnen) ein pN1-Stadium. (Tab.24, Abb.33)

Der Unterschied zwischen den Zeitintervallen ist nicht signifikant (p-Wert von 0,367).

4.16 Grading

Tabelle 25 Tumordifferenzierungsgrade

Grading 2004-2014		
Grad	Patientinnen	Prozent
G1	19	6,30%
G2	245	80,60%
G3	40	13,20%
Grading 2004-2009		
Grad	Patientinnen	Prozent
G1	8	9,30%
G2	69	80,20%
G3	9	10,50%
Grading 2010-2014		
Grad	Patientinnen	Prozent
G1	11	5%
G2	176	80,70%
G3	31	14,20%

In den Jahren 2004-2014 (n=304) haben bei 19 Patienten (6,3%) ein Tumor mit Differenzierungsgrad G1, 245 Patienten (80,6%) G2 und 40 Patienten (13,2%)

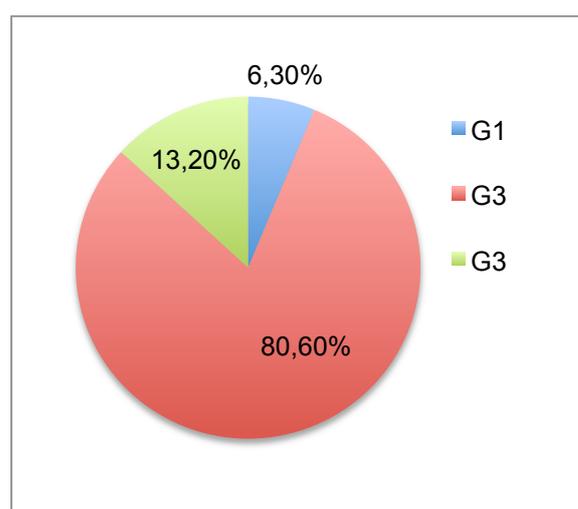


Abbildung 34: Prozentuale Verteilung Differenzierungsgrade

einen G3 Tumor. Im Zeitintervall 1 (n=86) zeigt sich ein G1 Tumor bei 8 Patienten (9,3%), ein G2 Tumor bei 69 Patienten (80,2%) und ein G3 Tumor bei 9 Patienten (10,5%). Im Zeitintervall 2 (n=218) finden sich 11 G1- (5%), 176 G2- (80,7%) und 31 G3-Tumoren (14,2%) (Tab. 25, Abb. 34).

Grundsätzlich fällt auf, dass in allen drei Zeitspannen 80% aller Tumoren

den Differenzierungsgrad G2 ausweisen. Der Vergleich der Zeitintervalle 1 und 2 zeigt keine signifikante Änderung ($p=0,294$) des Differenzierungsgrades.

4.17 Histologie Tumor

Tabelle 26 Histologischer Tumortyp

	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
Patientinnen	264	2
Prozentualer Anteil	99,30%	0,80%
	verhornend	nicht-verhornend
Patientinnen	226	38
Prozentualer Anteil	85,00%	14,30%

264 Patientinnen (99,3%) haben histologisch ein Plattenepithelkarzinom der Vulva und 2 Patientinnen (0,8%) ein Adenokarzinom. Von den Plattenepithelkarzinomen zeigen 226 Patientinnen (85,0%) ein verhornendes und 38 Patientinnen (14,3%) ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom (Tab. 26).

In Zeitintervall 1 (n=71) besteht bei 62 Patientinnen (87,3%) ein verhornendes und bei 9 Patientinnen (12,7%) ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom. Ein Adenokarzinom kam nicht vor. Im Zeitintervall 2 (n=195) haben 164 Patientinnen (84,1%) ein verhornendes, 29 Patientinnen (14,9%) ein nicht-verhornendes und zwei Patientinnen (1%) ein Adenokarzinom.

Es besteht kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Zeitintervalle (p -Wert= 0,616). Die Plattenepithelkarzinome sind in der vorliegenden Stichprobe nahezu 100% vertreten, während in zehn Jahren nur zwei Adenokarzinome auftraten. Unter den Plattenepithelkarzinomen sind die verhornenden mit 85% deutlich häufiger.

4.18 Neoadjuvante Therapie

Eine Radiotherapie als alleinige neoadjuvante Therapie kommt nicht vor. Insgesamt erhalten vier Patientinnen von 313 Fällen (1,3%) eine neoadjuvante Radiochemotherapie, im ersten Zeitintervall (n=90) eine Patientin und im zweiten Zeitintervall (n=223) drei Patientinnen. Es zeigte sich im Vergleich der Zeitintervalle kein signifikanter Unterschied.

4.19 Adjuvante Therapie

Tabelle 27 Adjuvante Therapie 2004-2014

Adjuvante Therapie	Anzahl	Prozent
Adujuvante Radiatio	37	11,80%
Adjuvante Radiochemotherapie	19	6,10%

Insgesamt bekommen 37 von 313 Patientinnen (11,8%) eine adjuvante Radiotherapie und 19 Patientinnen (6,1 %) eine kombinierte Radiochemotherapie. Im Zeitintervall 1 (n=90) erhalten 12 Patientinnen (13,3%) eine Radiotherapie und 5 Patientinnen (5,6%) eine Radiochemotherapie und in Zeitintervall 2 (n=223) haben 25 Patientinnen (11,2%) eine postoperative Bestrahlung und 14 Patientinnen (6,3%) eine Radiochemotherapie bekommen. Der Unterschied zwischen den Zeitintervallen war in Bezug auf die Radiotherapie ebenso wenig signifikant (p-Wert= 0,599) wie in Bezug auf die Radiochemotherapie (p=0,809).

4.20 Postoperative Beschwerden

Tabelle 28 Allgemeine postoperative Komplikationen

Zeitintervall	Postoperative Komplikationen	Spalte2
	Anzahl	Prozent
2004-2014	160	70,50%
2004-2009	63	85,10%
2010-2014	97	63,40%

Zwischen 2004-2014 (n=227) geben 160 Patientinnen (70,5%) postoperative Beschwerden an. Während es im Zeitintervall 1 (n=74) noch 63 Patientinnen (85,1%) waren, beläuft sich der Anteil im Zeitintervall 2 (n=153) nur noch auf 97 Patientinnen (63,4%). Es zeigt sich im Vergleich der Zeitintervalle ein deutlich signifikanter Rückgang um etwa 20% an postoperativen Beschwerden in Zeitintervall 2 (p-Wert=0,001) (Abb. 35).

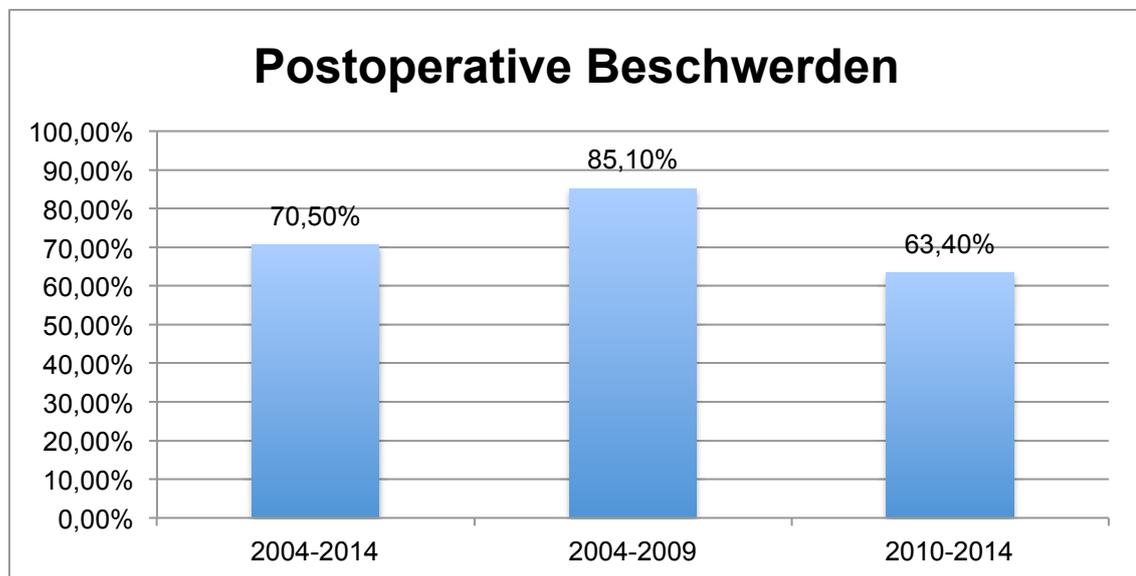


Abbildung 35: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit postoperativen Komplikationen

4.20.1 Lymphödeme

Tabelle 29 Postoperative Lymphödeme

Zeitintervall	Lymphödeme	Spalte2
	Anzahl	Prozent
2004-2014	76	33,90%
2004-2009	38	52,10%
2010-2014	38	25,20%

In der Zeitspanne von 2004-2014 (n=224) klagen 33,9% (76 Patientinnen) postoperativ über Lymphödeme in den Leisten. Während es in Zeitintervall 1 (n=73) 52,1% (38 Patientinnen) sind, haben im Zeitintervall 2 (n=151) nur 25,2% (38 Patientinnen) postoperative Lymphödeme (Tab. 29, Abb.36).

Es lässt sich also ein starker Rückgang um nahezu 50% verzeichnen. Der Unterschied zwischen den Zeitintervallen ist deutlich signifikant. (p-Wert=0,000)

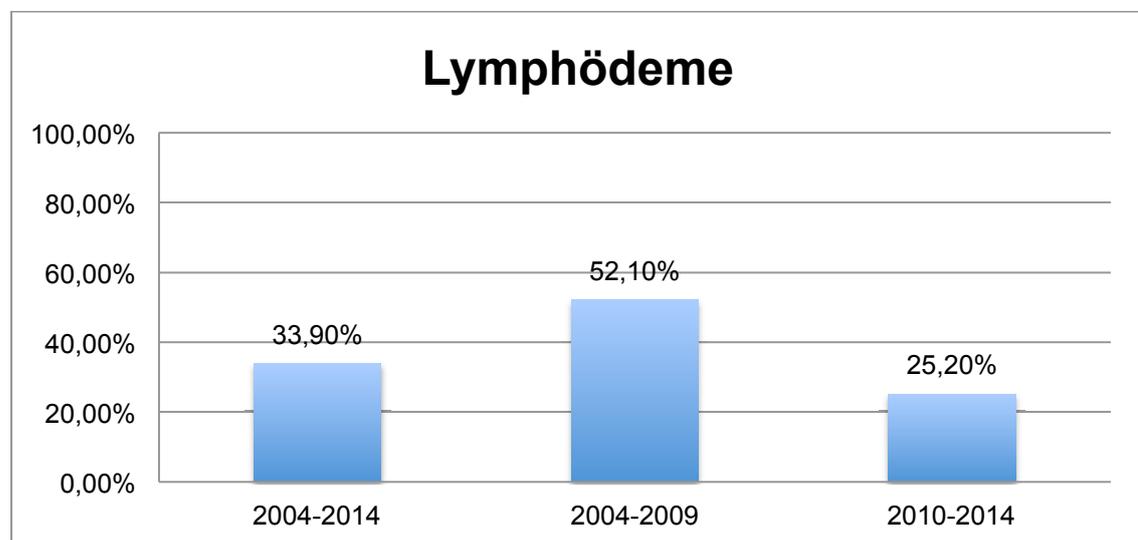


Abbildung 36: Postoperative Lymphödeme

4.20.2 Wundheilungsstörung

Tabelle 30 Postoperative Wundheilungsstörung

Zeitintervall	Wundheilungsstörung	
	Anzahl	Prozent
2004-2014	60	26,40%
2004-2009	19	25%
2010-2014	41	27,20%

Zwischen 2004 und 2014 (n=227) zeigen 60 Patientinnen (26,4%) postoperativ eine Wundheilungsstörung. Im ersten Zeitintervall (n=73) sind es 19 Patientinnen (25%) und im zweiten Zeitintervall (n=151) 41 Patientinnen (27,2%).

Es existiert kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zeitintervallen (p-Wert=0,729) (Tab. 30, Abb.37).

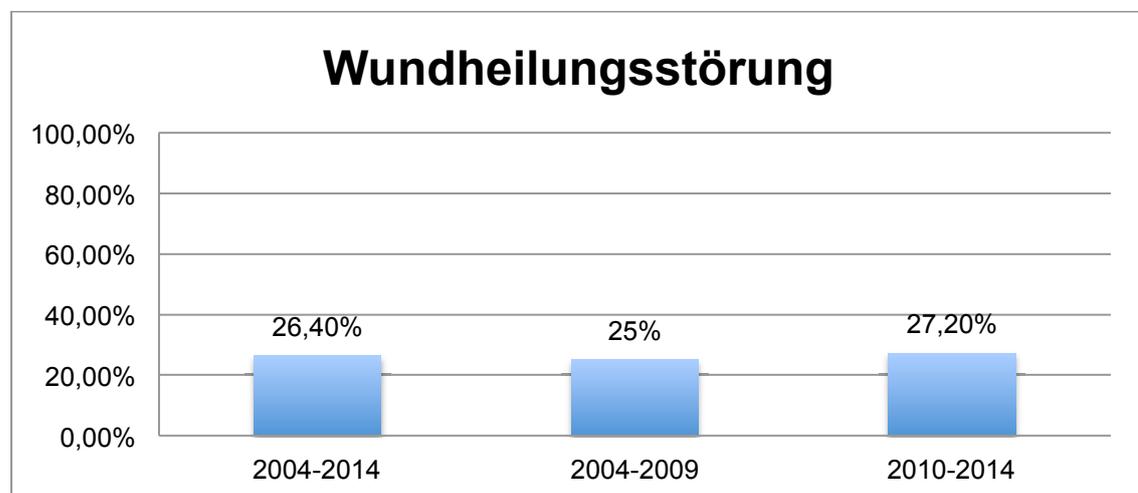


Abbildung 37: Prozentualer Anteil an postoperativen Wundheilungsstörung

4.20.3 Weitere postoperative Komplikationen

Tabelle 31 Weitere postoperative Komplikationen

Keine weiteren Komplikationen	167	81,50%
Hämatom	10	4,90%
Erysipel	13	6,30%
Granulationspolyp	4	2%
Dyspareunie	5	2,40%
Fistelbildung	3	1,50%
Sepsis	3	1,50%

Von dem gesamten Patientenkollektiv (n=205) zeigt die Mehrheit mit 167 Patientinnen (81,5%) keine weiteren Komplikationen, abgesehen von Lymphödemen oder Wundheilungsstörungen. Seltener Komplikationen sind in der oben aufgeführten Tabelle (Tab. 31) genauer aufgeschlüsselt. Die Abbildung 38 zeigt noch einmal die prozentuale Verteilung auf.

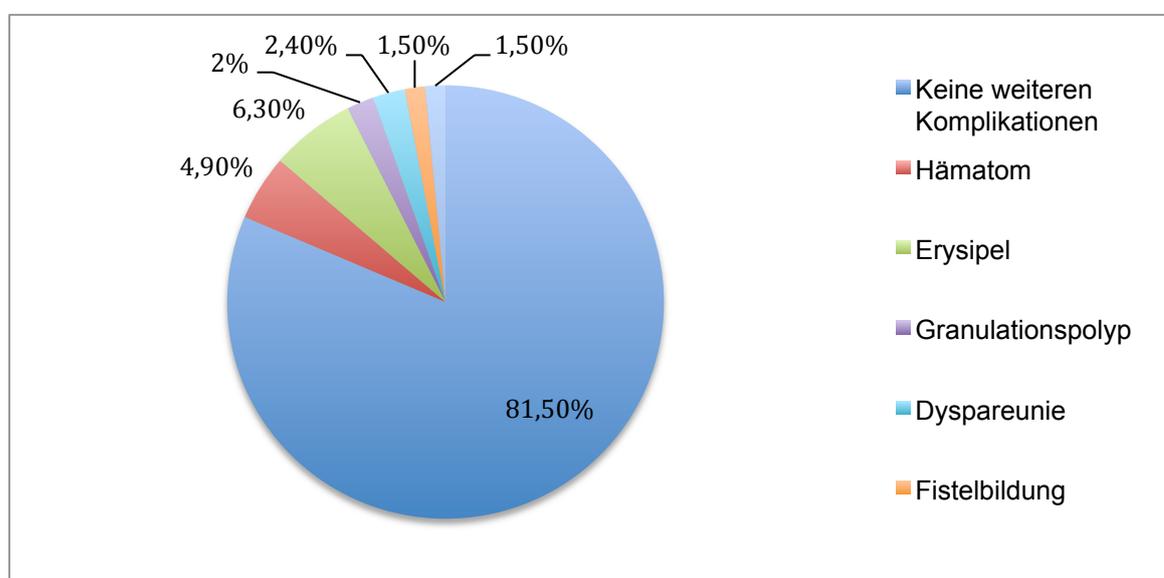


Abbildung 38: Prozentuale Verteilung weiterer postoperativer Komplikationen

4.21 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es lassen sich folgende ausschlaggebende Ergebnisse abschließend zusammenfassen:

Die Fallzahlen sind um das 2,5-fache angestiegen. Das Durchschnittsalter bei Erkrankung liegt bei etwa 58 Jahren und ist im Verlauf der Zeit nicht signifikant verändert.

Vulvakarzinompatientinnen weisen in 25,7% auf einen auffälligen PAP-Abstrich der Cervix auf.

In HPV-verdächtigen Vulvakarzinomen lässt sich in 95,3% HPV-DNA histologisch nachweisen.

Histologisch sind 99% der Vulvakarzinome Plattenepithelkarzinome. Davon sind 85% keratinisierende und 14% nicht-verhornende VSCC.

Vulvakarzinome werden am häufigsten durch Schmerzen oder Tasten des Tumors sowie Pruritus auffällig. In 9% fallen sie als Zufallsbefund während der Vorsorge auf.

Es ist im Gesamten eine signifikante Zunahme an Bildgebung zu verzeichnen, wobei der Anteil an konventionellen Röntgen-Thorax-Untersuchungen signifikant abnimmt.

Die mittlere Infiltrationstiefe hat im Vergleich der Zeitintervalle signifikant um etwa 2mm zugenommen.

Die vordere Kommissur ist mit 73,2% die häufigste Lokalisation gefolgt vom Bereich der lateralen Vulva (22,9%) und der hinteren Kommissur (15,3%).

Die partielle VE ist über die Zeit hinweg die häufigste Operationstechnik geblieben mit etwa 70%. Jedoch hat die lokale Exzision (18,6%) in jüngerer Zeit die radikale VE (10,5%) als zweithäufigste Operationstechnik abgelöst.

Die Anzahl an Hautlappenplastiken ist um 10,5% angestiegen.

Eine operative Therapie der Leiste erfolgt bei 86-88% aller Patientinnen mit VSCC. SNLE werden 40% häufiger durchgeführt, wohingegen die IFLND um 56% abgenommen haben.

Es zeigt sich ein signifikanter Rückgang an operativen Beschwerden, ohne weitere Differenzierung, um etwa 20%.

Lymphödeme im Speziellen sind ebenfalls signifikant regredient mit einer Abnahme um 50%.

5 Diskussion

Im folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unter folgenden Gesichtspunkten diskutiert: Assoziation des Vulvakarzinoms zur HPV-Infektion, Patientinnenalter, Assoziation zu LSA, Raucherstatus, Lokalisation, Tumorgröße und Infiltrationstiefe, TNM-Stadien sowie verschiedener therapeutischer Aspekte wie operative Therapie, Radiochemotherapie, Adjuvanzfaktoren und postoperative Komplikationen.

5.1 Inzidenzanstieg und Zusammenhang mit HPV

Der deutliche Inzidenzanstieg der Plattenepithelkarzinome der Vulva in den vergangenen Jahren ist bereits in diversen Studien belegt (Judson et al., 2006, Hampl et al., 2008a, Baandrup et al., 2011, Buttman-Schweiger et al., 2015, Schuurman et al., 2013, Meltzer-Gunnes et al., 2017, Hemminki et al., 2002)

Auch in der hier vorliegenden Kohorte an Frauen lässt sich ein Anstieg der Vulvakarzinom-Fallzahlen um das 2,5-fache innerhalb der letzten zehn Jahre verzeichnen.

Der Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entwicklung einer uVIN beziehungsweise dem Übergang in ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom der Vulva ist in der Literatur vielfach belegt (Faber et al., 2017, Rakislova et al., 2017). In den vergangenen Jahren ist gemäß Studienlage zudem die Inzidenz der uVIN, welche durch HPV-Infektion induziert auftritt, deutlich angestiegen (Hemminki et al., 2002, Meltzer-Gunnes et al., 2017).

Vor Einführung der HPV-Impfung 2007 ist die Prävalenz von HPV unter anderem durch Risikofaktoren wie früheren ersten Geschlechtsverkehr sowie wechselnde Sexualpartner deutlich angestiegen (Baandrup et al., 2011, Buttman-Schweiger et al., 2015). Daten aus den USA zeigten, dass bis zum 50.LJ 80% aller sexuell aktiven Frauen mit HPV infiziert sind. (Judson et al., 2006). Dies wird sich vermutlich zukünftig durch die Impfung gegen HPV ändern, jedoch gehören die meisten Patientinnen dieser Kohorte der Generation an, die noch keine Vakzinierung erhalten hat.

Eine Zunahme der HPV-induzierten, nicht-verhornenden, Plattenepithelkarzinome der Vulva wird als Ursache des Inzidenzanstieges der

Vulvakarzinome angenommen (Joura et al., 2000, Baandrup et al., 2011, Buttman-Schweiger et al., 2015, Hemminki et al., 2002).

Obwohl dies sämtliche Autoren vermuten, lässt sich in der Literatur keine Studie finden, wo im Bezug auf die Inzidenz differenziert zwischen HPV-induzierten, nicht-verhornenden und HPV-unabhängigen, verhornenden VSCC. Somit lässt sich schlussendlich nicht belegen, ob der Inzidenzanstieg durch Zunahme HPV-induzierter Vulvakarzinome bedingt ist oder ob die Inzidenz beider Subtypen steigt.

In einer aktuellen Studie von Woelber et al. werden Plattenepithelkarzinome der Vulva mit Hilfe von Surrogat-Markern in HPV-abhängige und –unabhängige Vulvakarzinome differenziert. Dort zeigt sich, dass Patientinnen mit HPV-abhängigen Tumoren im Allgemeinen jünger sind und sich weniger häufig ein Lymphknotenbefall nachweisen lässt. Insgesamt geht laut Woelber et al. HPV-Positivität der Vulvakarzinome mit einer besseren Prognose einher (Woelber et al., 2020).

Da eine Differenzierung in HPV-abhängige und unabhängige Vulvakarzinome möglich zu sein scheint, wäre es interessant die oben aufgeführte These hinsichtlich Inzidenzanstiegs in zukünftigen Studien zu belegen.

Die Prävalenz von HPV im Bereich der Vulva bewegt sich, je nach Studie, zwischen 0-89%. Gepoolt lässt sich in 76% der uVIN und 40% der Vulvakarzinome HPV nachweisen (Faber et al., 2017, Rakislova et al., 2017).

Bei 43 Patientinnen unseres Kollektivs bestand laut Patientenakten klinisch der Verdacht auf ein HPV-induziertes Vulvakarzinom. In diesen Fällen wurde postoperativ auf DNA des HP-Virus im Tumorsektat getestet. Bei 41 dieser Patientinnen, also etwa 96%, wurde HPV-DNA im Resektat nachgewiesen. Eine Aussage über die Relation zwischen dem Vorhandensein von HPV in der Haut der Vulva bei Vulvakarzinompatientinnen in diesem Datenkollektiv lässt sich nicht treffen, da die hier vorliegenden Ergebnisse von HPV-DNA-Abstrichen der Cervix stammen.

Um Zusammenhänge zwischen HPV und dem Auftreten von HPV-induzierten Dysplasien bis zum Vulvakarzinom und das Risiko für eine Entartung abschätzen zu können, sollte HPV-DNA oder p16 als Surrogat-Marker für HPV-Abhängigkeit in den histologischen Präparaten der Tumoren bestimmt werden.

Ein Abstrich der Vulva ist nicht hilfreich, da die derzeit verfügbaren Abstriche an der Vulva oft falsch negativ und deshalb nicht zugelassen sind.

Zur Prävention einer Infektion mit HPV existieren seit 2007 unterschiedliche Impfungen. Cervarix® gegen die *high-risk* HP-Viren 16 und 18, Gardasil® gegen die *high-risk* Viren 16 und 18 sowie die *low-risk* Viren 6 und 11 und den nonavalenten Impfstoff Gardasil 9®, welcher zusätzlich gegen HPV 31, 33, 45, 52, und 58 schützt. Nach aktuellen Empfehlungen der STIKO ist die Impfung für alle Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren und seit Juni 2018 auch für alle Jungen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen (STIKO:, 2018).

Da in Deutschland keine Impfpflicht besteht, sind trotz empfohlener Impfung im Jahre 2015 nur 44,6% aller 17-jährigen Mädchen geimpft worden. Somit kann man nicht von einer Herdenimmunität ausgehen (STIKO:, 2018). Da durch eine HPV-Impfung erwiesenermaßen das Risiko für das Auftreten HPV-induzierter Tumoren reduziert werden kann, sollte zukünftig die Aufklärung von Eltern, Lehrern und Schülern diesbezüglich gefördert werden, um die Impffrequenz zu erhöhen. Auch eine Impfpflicht ist unter Berücksichtigung der Prävention von HPV-assoziierten Präkanzerosen und Karzinomen zu erwägen. Möglicherweise lässt sich dadurch unter anderem die Inzidenz des nicht-verhornenden Vulvakarzinoms in Zukunft weiter vermindern.

5.2 Alter

In zahlreichen Studien wird ein Inzidenzanstieg vor allem bei jüngeren Altersgruppen unterhalb des 50.-60. Lebensjahr dokumentiert (Buttmann-Schweiger et al., 2015, Hampl et al., 2008a, Joura et al., 2000, Hemminki et al., 2002, Baandrup et al., 2011, Schuurman et al., 2013).

Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt laut Robert-Koch Institut bei 72 Jahren (Koch-Institut, Berlin, 2017). In der hier untersuchten Kohorte von Vulvakarzinompatientinnen aus dem Raum um Düsseldorf beträgt das mittlere Alter bei Erstdiagnose etwa 58 Jahre. Dies liegt unter dem Durchschnitt in Deutschland. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass innerhalb des Einzugsgebietes um Düsseldorf im Allgemeinen ein niedriger Altersdurchschnitt zwischen 42-43 Jahren vorliegt und somit auch die Patientinnen im Allgemeinen jünger sind (Landeshauptstadt Düsseldorf, 2017). Eine andere

Erklärung könnte sein, dass sich auch hier ein jüngerer Altersdurchschnitt bei Erstmanifestation des Vulvakarzinoms zeigt.

Im Vergleich der Zeitintervalle 2004-2009 und 2010-2014 zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Das mittlere Alter scheint eher zu steigen von etwa 56 Jahren auf etwa 59 Jahre. Dies ist jedoch darin begründet, dass die beiden untersuchten Zeitintervalle deutliche Unterschiede in der Anzahl der Patientinnen aufweisen. Weiterhin liegen die Zeitintervalle sehr nah beieinander. Um eine Tendenz besser abschätzen zu können, sollten die Stichproben etwa gleich groß sein und zeitlich weiter auseinander liegen. Vom Studiendesign her lässt sich das in dieser Studie nicht realistisch abbilden.

5.3 Lichen sclerosus et atrophicus

LSA gilt als Risikofaktor für Neoplasien, auf deren Boden in der Folge verhornende Vulvakarzinome entstehen (Halonen et al., 2017, Bleeker et al., 2016). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der hier vorliegenden Stichprobe kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von verhornenden Plattenepithelkarzinomen und dem manifesten LSA. Da aber unter den hier ausgewerteten Vulvakarzinompatientinnen lediglich 57 ebenfalls von LSA betroffen waren, könnte dieser Tatbestand möglicherweise einer zu kleinen Stichprobe zuzuschreiben sein.

5.4 Raucherstatus

Insgesamt zeigt sich in den vorliegenden Daten, dass in beiden Zeitintervallen jeweils etwas über einem Drittel der Vulvakarzinompatientinnen Raucherinnen sind. Dies ist mehr als der Bundesdurchschnitt von 20,2% im Jahre 2018 (Atzendorf et al., 2019). Dies deutet darauf hin, dass Rauchen ein Risikofaktor sein könnte. Es lässt sich jedoch mit dem hier vorliegenden Studiendesign kein direkter Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Erkranken an einem Vulvakarzinom belegen.

Über die synergistische Beziehung von Rauchen und Persistieren einer HPV-Infektion, wie in der Literatur beschrieben (Stanley, 2010, Schuurman et al., 2013), lässt sich bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv keine Aussage

treffen, was jedoch auf die fehlende HPV-Diagnostik im Bereich der Vulva zurückzuführen sein könnte.

5.5 Lokalisation

Hampl et al. zeigten 2008, dass Vulvakarzinome in der vorderen Kommissur vermehrt auftreten, während der Anteil an Karzinomen der lateralen Vulva abnimmt (Hampl et al., 2008a). Auch Buttman-Schweiger et al. zufolge, werden die meisten Karzinome im Bereich der Klitoris diagnostiziert (Buttmann-Schweiger et al., 2015). Vulvakarzinome treten wie auch im vorliegenden Kollektiv am häufigsten im Bereich der vorderen Kommissur auf (77,2%). Am zweithäufigsten ist die laterale Vulva betroffen (22,9%). Am seltensten ist auch hier die Manifestation im Bereich der hinteren Kommissur (15,3%).

Die Ursache für die Verlagerung der Lokalisation von lateral zur vorderen Kommissur ist unklar. Eine mögliche Ursache könnte die dünne, weniger verhornte Haut im Bereich der vorderen Kommissur der Vulva am Übergang von unverhorntem zu verhorntem Plattenepithel als eine Prädilektionsstelle für Mikroläsionen und chronische Hautverletzungen sowie bessere Eintrittspforte für die lokale Infektion mit HPV über Mikroläsionen sein. Als Gründe für das vermehrte Auftreten der Vulvakarzinome im Bereich der vorderen Kommissur kämen somit chronische Reizungen in Betracht. Unter anderen wird diskutiert, dass dies in Zusammenhang mit verändertem Sexualverhalten oder stärker penetrierenden Sexualtechniken stehen könnte (Buttmann-Schweiger et al., 2015, Schuurman et al., 2013). Ein anderer möglicher Grund könnte die Art der Intimpflege darstellen. Durch regelmäßige Nutzung von Intimwaschlotionen wird die protektive Bakterienflora der Vulva und Vagina reduziert. In Folge dessen können sich Infektionen ausbilden oder durch trockene Haut bedingte Läsionen entstehen. Auf Boden dieser chronischen Reizung und darauf folgenden entzündlichen Prozessen könnte die Entstehung von Dysplasien eventuell begünstigt werden. Bisher gibt es zu dieser Theorie keine Studien, die sie belegen.

5.6 Tumordurchmesser und Infiltrationstiefe

In den hier analysierten Daten zeigt sich im Vergleich der verschiedenen ausgewerteten Zeitintervalle eine signifikante Zunahme der Infiltrationstiefe. Eine mögliche Erklärung könnte die deutlich höhere Anzahl an Patientinnen im zweiten Zeitintervall sein. Durch die größere Stichprobe wäre es möglich, dass auch mehr Tumoren mit größerer Infiltrationstiefe in die Auswertung eingehen konnten. Eine andere Möglichkeit wäre, dass bereits symptomatische Patientinnen sich erst mit Verzögerung ärztlich untersuchen lassen oder nicht sofort die richtige Diagnose gestellt wurde und es zwischenzeitlich zum Progress kam.

5.7 TNM Stadien

Die TNM-Klassifikation wurde im Jahre 2009 geändert, weshalb sich die Zeitintervalle bei den vorliegenden Daten bezüglich Entwicklungen der TNM-Stadien nicht direkt vergleichen lassen. Es kann keine Aussage bezüglich signifikanter Unterschiede getroffen werden.

5.7.1 Operative Therapie

Im Beobachtungszeitraum hat die Radikalität der operativen Vorgehensweise eine erkennbare Veränderung erfahren. So haben die lokalen Exzisionen von Vulvakarzinomen um etwa 10% zugenommen, während die radikalen VE um 10% abnahmen. Der Anteil der partiellen VE bleibt in etwa konstant. Das lässt die Vermutung aufkommen, dass die zuvor mutmaßlich mittels totaler VE therapierten Patientinnen nun bevorzugt mit einer partiellen VE behandelt worden sind. Patientinnen, die früher eine partielle VE erhalten hätten, bekommen nun eher eine lokale Tumorexzision. Auch im vorliegenden Kollektiv wird der Trend zu weniger radikalen Therapieoptionen erkennbar, zugunsten einer deutlich gebesserten postoperativen Lebensqualität. Dieses Vorgehen ist in der Literatur vielfach beschrieben und wurde auch in der aktuellen Leitlinie berücksichtigt (Schnurch et al., 2016, Thanh et al., 2017, Rottmann et al., 2016).

Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste prognostische Faktor für das Vulvakarzinom. Schon bei Befall eines Lymphknotens ist die Überlebenszeit

signifikant verringert (Woelber et al., 2012b, Hampl et al., 2008b). Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten haben ein 5-Jahres-Überleben von 90,9% (Polterauer et al., 2017). Somit ist die genaue Untersuchung zum Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose für die Prognose essenziell. Laut einer Studie von Homesley et al. fällt die Lymphknotenpalpation jedoch in 23,9% der Fälle falsch negativ aus. So weisen Patientinnen mit palpatorisch unauffälligen Lymphknoten intraoperativ eine Lymphknotenmetastasierung auf (Homesley et al., 1993). Da eine falsche Einschätzung des Nodalstatus einer Patientin gravierende Folgen haben könnte, sollte die Lymphknotenultraschalluntersuchung zur Diagnostik regelhaft eingesetzt werden.

Hinsichtlich operativer Therapie der Leistenlymphknoten zeigt sich auch in den hier vorliegenden Daten, wie bereits in vielen Studien beschrieben, eine deutliche Zunahme an SNLE von etwa 40% und ein konsekutiver Rückgang der IFLND um 56%. Das Rezidivrisiko ist durch SNLE je nach Studie kaum bis nicht signifikant erhöht. Dafür berichten die Patientinnen über eine signifikant bessere Lebensqualität und verminderte postoperative Komplikationen. (Hampl et al., 2008b, Zee et al., 2008, Oonk et al., 2009, Wills and Obermair, 2013)

Obwohl der primäre Wundverschluss die bevorzugte Möglichkeit ist, wird zur Defektdeckung in einigen Fällen eine Hautlappenplastik benötigt. Laut Benedetti Panici et al. verbessert sich das Outcome von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen, die eine radikale VE mit Lappenplastik erhalten, im Gegensatz zu denen ohne Lappenplastik signifikant (Benedetti Panici et al., 2014). Im hier vorliegenden Kollektiv wurde ein signifikanter Anstieg der Häufigkeit an Operationen mit Durchführung von Hautlappenplastiken beobachtet. Wie das Outcome der betroffenen Patientinnen aussieht wäre höchst interessant und könnte in einer separaten Studie weiter eruiert werden.

5.8 Neoadjuvanz, Adjuvanz und definitive Radiochemotherapie

5.8.1 Neoadjuvante und definitive Radiochemotherapie

Eine neoadjuvante Therapie wird erst in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt. Die primäre Therapie ist, sofern möglich, immer die operative Resektion (Schnurch et al., 2016). Zum Teil wird eine neoadjuvante Therapie zum *downstaging* genutzt, um eine Operation möglich zu machen. In den hier

vorliegenden Daten wurden lediglich vier Patientinnen neoadjuvant mit Radiochemotherapie behandelt (1,3%).

Da diese Studie durch Daten aus der Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf entstanden ist, sind hier allerdings fast ausschließlich Patientinnen in die Datenerhebung eingegangen, die primär oder im Verlauf operiert wurden.

Landrum et al. zeigt, dass in fortgeschrittenen Stadien eine definitive Radiochemotherapie bezüglich des Outcomes gleichwertig mit einer primären operativen Resektion ist (Landrum et al., 2008).

Patientinnen mit definitiver Radiochemotherapie sind, da sie primär durch die Strahlentherapie und zuständige Onkologen behandelt werden, somit im Datenpool nicht repräsentativ vertreten. Eine Aussage über die definitive Radiochemotherapie kann aus dieser Stichprobe nicht verlässlich getroffen werden.

5.8.2 Adjuvanz

Gemäß aktueller Studienlage wird bei R1-Resektion oder knappen Resektionsrändern eine Bestrahlung des Tumorbettes empfohlen, da dies das Überleben signifikant verbessert. Weiterhin ist laut Datenlage ab einem befallenen Leistenlymphknoten die Bestrahlung der Leistenregion angeraten (Woelber et al., 2012b).

In der hier vorliegenden Datenanalyse lässt sich eindeutig ein Rückgang radikaler Operationstechniken verzeichnen. Im Falle der primär operativen Therapie findet sich eine Verschiebung von der radikalen VE zur partiellen VE und von der partiellen VE hin zur Lokalexzision des Tumors. Unter den SNLE waren bei etwa 4,5% auf der rechten Seite und bei etwa 7,7% auf der linken Seite Lymphknotenmetastasen nachweisbar. Bei der kompletten IFLND lag die Rate an Lymphknotenmetastasen bei 15,4%. In der gynäkologischen Patientenakte war die genaue Ausdehnung der Strahlentherapie nicht vermerkt. Es konnte jedoch erhoben werden, ob eine Bestrahlung im Allgemeinen erfolgte. 12% der untersuchten Patientinnen erhielten eine Radiatio und 6% eine Radiochemotherapie, wobei die prozentuale Verteilung – vergleicht man die unterschiedlichen Zeitintervalle – konstant sind. Trotz radikalerer

Operationstechniken steigt also in dieser Population nicht die Rate an postoperativer Bestrahlung. Dies lässt vermuten, dass trotz weniger radikaler Operationsmethoden ausreichende Resektionsränder erreicht werden können.

5.9 Postoperative Komplikationen

In der vorliegenden Stichprobe zeigt sich im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Rückgang der, im Ergebnisteil im Genaueren aufgeführten, postoperativen Beschwerden um etwa 20%. Eine eindeutige Aussage lässt sich lediglich hinsichtlich Lymphödemen und Wundheilungsstörungen der Vulva und der Leisten treffen, da andere Komplikationen auf Grund zu niedriger Fallzahlen im Einzelnen nicht auszuwerten sind.

Postoperative Lymphödeme haben im Vergleich von 2004-2009 und 2010-2014 um 50% abgenommen. Dies ist sicherlich dem weniger radikalen operativen Vorgehen und bevorzugtem Einsatz der SNLE zuzuschreiben. Dies deckt sich mit Angaben aus der Literatur, wonach die Wahrscheinlichkeit, ein Lymphödem zu entwickeln, abhängig von der Radikalität der Operationstechnik ist (de Melo Ferreira et al., 2012, Abbas and Seitz, 2011, Wills and Obermair, 2013, Oonk et al., 2009).

Gemäß Datenlage besteht aus den gleichen Ursachen auch ein Rückgang postoperativer Wundkomplikationen wie Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen zu. Bei den hier untersuchten Patienten lässt sich dieses Ergebnis nicht reproduzieren. Es zeigt sich im Auftreten von Wundheilungsstörungen im Bereich der Vulva und Leisten kein signifikanter Rückgang im Vergleich der Zeitintervalle. Es treten weiterhin bei etwa einem Drittel der Patientinnen postoperative Wundheilungsstörungen im Bereich der Vulva oder der Leisten auf.

5.10 Schlussfolgerung

Insgesamt sinkt der Altersdurchschnitt von Vulvakarzinompatientinnen bei Erstdiagnose. Die Infiltrationstiefe der Karzinome nimmt hingegen zu.

Auch die Fallzahlen des Vulvakarzinoms steigen an. Der Grund für den Inzidenzanstieg der Vulvakarzinome ist weiterhin unklar. Die These, dass der Anstieg durch die Zunahme HPV-abhängiger Vulvakarzinome hervorgerufen wird gilt es noch in Studien zu belegen. Es lässt sich jedoch festhalten, dass HPV-abhängige Tumoren bei jüngeren Frauen auftreten und mit einer besseren Prognose einhergehen. Aus diesem Grunde sollte in Zukunft der Fokus mehr darauf gelegt werden eine HPV-Abhängigkeit des Tumors mittels Surrogat-Markern sowie HPV-DNA-Testung festzustellen. Somit kann eine gezielte Therapie, *targeted therapy*, erfolgen. Es ist zu erwarten, dass die Inzidenz von HPV-Infektionen und somit HPV-abhängiger Tumoren durch die Vakzinierung deutlich rückläufig sein wird.

Das operative Vorgehen bei Vulvakarzinomen sowohl im Bezug auf die Leistenlymphknoten als auch auf die Resektion des Lokalbefundes ist weniger radikal geworden. Es werden vermehrt SNLE anstatt IFLNE sowie mehr lokale Resektionen und partielle Vulvektomien an Stelle von radikalen Vulvektomien durchgeführt. Dies zieht weniger postoperative Komplikationen und in Folge dessen eine verbesserte Lebensqualität nach sich ohne das onkologische outcome zu verändern.

6 Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Doktormutter, Frau Professor Hampl, danken für die Bereitstellung des Themas, der Patientenverzeichnisse, des Bildmaterials zur Illustration sowie für die kompetente Anleitung und konstruktive Kritik beim Erstellen meiner Dissertation.

Vielen Dank an Herrn Sebastian Ullrich für die statistische Beratung bei der Auswertung der Ergebnisse.

Zuletzt möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund Tobi danken, die mich während der ganzen Zeit so toll unterstützt, beraten und mir zugehört haben.

Insbesondere ist meine tolle Mutter hervorzuheben, die alles gelesen hat und mir während der Erstellung der Dissertation unermüdlich mit guten Ratschlägen zur Seite stand. Danke, dass du an mich glaubst und immer für mich da bist.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf 03.07.2020 Kim Viviane Heinevetter

Unterschrift:

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ABBAS, S. & SEITZ, M. 2011. Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. *Surg Oncol*, 20, 88-96.
- ACHIMAS-CADARIU, P., HARTEP, P., FISSELER-ECKHOFF, A., BEUTEL, B., TRAUT, A. & DU BOIS, A. 2009. Assessment of the sentinel lymph node in patients with invasive squamous carcinoma of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88, 1209-14.
- ALTMEYERS-ENZYKLOPAEDIE. 2017. *Vulva - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie* [Online]. Springer. Available: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/vulva-23378 - definition> [Accessed 10.01.2017 2017].
- ATZENDORF, J., RAUSCHERT, C., SEITZ, N. N., LOCHBUHLER, K. & KRAUS, L. 2019. The Use of Alcohol, Tobacco, Illegal Drugs and Medicines. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 577-584.
- BAANDRUP, L., VARBO, A., MUNK, C., JOHANSEN, C., FRISCH, M. & KJAER, S. K. 2011. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978–2007—a nationwide population-based study. *Gynecologic Oncology*, 122, 45-49.
- BAUMANN, K. H., MULLER, O., NAUJOK, H. B., MANN, E., BARTH, P. & WAGNER, U. 2010. Small-area analysis of incidence and localisation of vulvar cancer. *J Oncol*, 2010, 512032.
- BENEDETTI PANICI, P., DI DONATO, V., BRACCHI, C., MARCHETTI, C., TOMAO, F., PALAIA, I., PERNIOLA, G. & MUZZI, L. 2014. Modified gluteal fold advancement V-Y flap for vulvar reconstruction after surgery for vulvar malignancies. *Gynecol Oncol*, 132, 125-9.
- BLEEKER, M. C., VISSER, P. J., OVERBEEK, L. I., VAN BEURDEN, M. & BERKHOF, J. 2016. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25, 1224-30.
- BUTTMANN-SCHWEIGER, N., KLUG, S. J., LUYTEN, A., HOLLECZEK, B., HEITZ, F., DU BOIS, A. & KRAYWINKEL, K. 2015. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. *PLoS One*, 10, e0128073.
- COOPER, S. M., ALI, I., BALDO, M. & WOJNAROWSKA, F. 2008. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: A case-control study. *Archives of Dermatology*, 144, 1432-1435.
- COOPER, S. M., GAO, X. H., POWELL, J. J. & WOJNAROWSKA, F. 2004. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol*, 140, 702-6.
- CUNNINGHAM, M. J., GOYER, R. P., GIBBONS, S. K., KRENTSER, D. C., MALFETANO, J. H. & KEYS, H. 1997. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 66, 258-61.

- DE MELO FERREIRA, A. P., DE FIGUEIREDO, E. M., LIMA, R. A., CÂNDIDO, E. B., DE CASTRO MONTEIRO, M. V., DE FIGUEIREDO FRANCO, T. M. R., TRAIMAN, P. & DA SILVA-FILHO, A. L. 2012. Quality of life in women with vulvar cancer submitted to surgical treatment: a comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165, 91-95.
- FABER, M. T., SAND, F. L., ALBIERI, V., NORRILD, B., KJAER, S. K. & VERDOODT, F. 2017. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*, 141, 1161-1169.
- FARAGE M.A.; MAIBACH, H. I. May 22, 2017. *The Vulva Physiology and Clinical Management*, CRC Press, Taylor & Francis Group.
- FAUL, C. M., MIRMOW, D., HUANG, Q., GERSZTEN, K., DAY, R. & JONES, M. W. 1997. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38, 381-9.
- FISTAROL, S. K. & ITIN, P. H. 2013. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *American Journal of Clinical Dermatology*, 14, 27-47.
- FONS, G., GROENEN, S. M., OONK, M. H., ANSINK, A. C., VAN DER ZEE, A. G., BURGER, M. P., STALPERS, L. J. & VAN DER VELDEN, J. 2009. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol*, 114, 343-5.
- FRUCHTER, R., MELNICK, L. & POMERANZ, M. K. 2017. Lichenoid vulvar disease: A review. *International Journal of Women's Dermatology*, 3, 58-64.
- GAARENSTROOM, K. N., KENTER, G. G., TRIMBOS, J. B., AGOUS, I., AMANT, F., PETERS, A. A. & VERGOTE, I. 2003. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*, 13, 522-7.
- GEISLER, J. P., MANAHAN, K. J. & BULLER, R. E. 2006. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: Avoiding primary exenteration. *Gynecologic Oncology*, 100, 53-57.
- GOLDSTEIN, A. T., MARINOFF, S. C., CHRISTOPHER, K. & SRODON, M. 2005. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med*, 50, 477-80.
- H.G. SCHNÜRCH, M. H., L.WÖLBER 2018. *Tumorerkrankungen der Vulva und Vagina*, Springer Verlag.
- HACKER, N. F., BEREK, J. S., LAGASSE, L. D., LEUCHTER, R. S. & MOORE, J. G. 1983. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol*, 61, 408-12.
- HALONEN, P., JAKOBSSON, M., HEIKINHEIMO, O., RISKKA, A., GISSLER, M. & PUKKALA, E. 2017. Lichen sclerosus and risk of cancer. *International Journal of Cancer*, 140, 1998-2002.
- HAMPL, M., DECKERS-FIGIEL, S., HAMPL, J. A., REIN, D. & BENDER, H. G. 2008a. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol*, 109, 340-5.
- HAMPL, M., HANTSCHMANN, P., MICHELS, W. & HILLEMANN, P. 2008b. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gynecologic Oncology*, 111, 282-288.

- HAMPL, M., LANGKAMP, B., LUX, J., KUEPPERS, V., JANNI, W. & MULLER-MATTHEIS, V. 2011. The risk of urinary incontinence after partial urethral resection in patients with anterior vulvar cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 154, 108-12.
- HAN, S. C., KIM, D. H., HIGGINS, S. A., CARCANGIU, M. L. & KACINSKI, B. M. 2000. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47, 1235-44.
- HEMMINKI, K., LI, X. & VAITTINEN, P. 2002. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 101, 64-9.
- HOMESLEY, H. D., BUNDY, B. N., SEDLIS, A. & ADCOCK, L. 1986. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol*, 68, 733-40.
- HOMESLEY, H. D., BUNDY, B. N., SEDLIS, A., YORDAN, E., BEREK, J. S., JAHSHAN, A. & MORTEL, R. 1993. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol*, 49, 279-83.
- IGNATOV, T., EGGEMANN, H., BURGER, E., COSTA, S. D. & IGNATOV, A. 2016. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 489-495.
- IVERSEN, T. & AAS, M. 1983. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol*, 16, 179-89.
- IVERSEN, T. & TRETLI, S. 1998. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol*, 91, 969-72.
- JACOB, C. V., STELZER, G. T. & WALLACE, J. H. 1980. The influence of cigarette tobacco smoke products on the immune response. The cellular basis of immunosuppression by a water-soluble condensate of tobacco smoke. *Immunology*, 40, 621-7.
- JONES, R. W. & JOURA, E. A. 1999. Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays. *J Reprod Med*, 44, 766-8.
- JOURA, E. A., LOSCH, A., HAIDER-ANGELER, M. G., BREITENECKER, G. & LEODOLTER, S. 2000. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*, 45, 613-5.
- JUDSON, P. L., HABERMANN, E. B., BAXTER, N. N., DURHAM, S. B. & VIRNIG, B. A. 2006. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*, 107, 1018-22.
- KATAOKA, M. Y., SALA, E., BALDWIN, P., REINHOLD, C., FARHADI, A., HUDOLIN, T. & HRICAK, H. 2010. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: A retrospective multi-centre study. *Gynecologic Oncology*, 117, 82-87.
- KOCH-INSTITUT, R. Berlin, 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. In: GESELLSCHAFT, R. K.-I. H. U. D. & (HRSG), D. E. K. I. D. E. V. (eds.).
- KUNOS, C., SIMPKINS, F., GIBBONS, H., TIAN, C. & HOMESLEY, H. 2009. Radiation Therapy Compared With Pelvic Node Resection for Node-

- Positive Vulvar Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*, 114, 537-546.
- LANDESHAUPTSTADT DÜSSELDORF, A. F. S. U. W. 2017. Statistikabzug aus dem Einwohnermelderegister.
- LANDRUM, L. M., SKAGGS, V., GOULD, N., WALKER, J. L. & MCMEEKIN, D. S. 2008. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol*, 108, 584-90.
- LEMENINEN, A., FORSS, M. & PAAVONEN, J. 2000. Wound complications in patients with carcinoma of the vulva. Comparison between radical and modified vulvectomies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 93, 193-7.
- MAGRINA, J. F., GONZALEZ-BOSQUET, J., WEAVER, A. L., GAFFEY, T. A., WEBB, M. J., PODRATZ, K. C. & CORNELLA, J. L. 1998. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol Oncol*, 71, 116-21.
- MAHNER, S., JUECKSTOCK, J., HILPERT, F., NEUSER, P., HARTER, P., DE GREGORIO, N., HASENBURG, A., SEHOULI, J., HABERMANN, A., HILLEMANN, P., FUERST, S., STRAUSS, H. G., BAUMANN, K., THIEL, F., MUSTEA, A., MEIER, W., DU BOIS, A., GRIEBEL, L. F. & WOELBER, L. 2015. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*, 107.
- MARTINEZ-PALONES, J. M., PEREZ-BENAVENTE, M. A., GIL-MORENO, A., DIAZ-FEIJOO, B., ROCA, I., GARCIA-JIMENEZ, A., AGUILAR-MARTINEZ, I. & XERCAVINS, J. 2006. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, 103, 865-70.
- MELTZER-GUNNES, C. J., SMASTUEN, M. C., KRISTENSEN, G. B., TROPE, C. G., LIE, A. K. & VISTAD, I. 2017. Vulvar carcinoma in Norway: A 50-year perspective on trends in incidence, treatment and survival. *Gynecol Oncol*, 145, 543-548.
- MEYRICK THOMAS, R. H., RIDLEY, C. M., MCGIBBON, D. H. & BLACK, M. M. 1988. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol*, 118, 41-6.
- MITTAG, H. J. 2017. *Statistik - Eine Einführung mit interaktiven Elementen*, Springer Spektrum, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberger Verlag.
- OONK, M. H., VAN OS, M. A., DE BOCK, G. H., DE HULLU, J. A., ANSINK, A. C. & VAN DER ZEE, A. G. 2009. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*, 113, 301-5.
- PINTO, A. P., MIRON, A., YASSIN, Y., MONTE, N., WOO, T. Y., MEHRA, K. K., MEDEIROS, F. & CRUM, C. P. 2010. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*, 23, 404-12.
- POLTERAUER, S., SCHWAMEIS, R., GRIMM, C., MACUKS, R., IACOPONI, S., ZALEWSKI, K. & ZAPARDIEL, I. 2017. Prognostic value of lymph node ratio and number of positive inguinal nodes in patients with vulvar cancer. *Gynecologic Oncology*, 147, 92-97.

- RAKISLOVA, N., SACO, A., SIERRA, A., DEL PINO, M. & ORDI, J. 2017. Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, 24, 201-214.
- REYES, M. C. & COOPER, K. 2014. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol*, 67, 290-4.
- ROTTMANN, M., BECK, T., BURGESS, A., DANNECKER, C., KIECHLE, M., MAYR, D., SCHLESINGER-RAAB, A., SCHUBERT-FRITSCHLE, G. & ENGEL, J. 2016. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998–2013): a population-based analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 1331-1341.
- SAGDEO, A., GORMLEY, R. H., ABUABARA, K., TYRING, S. K., RADY, P., ELDER, D. E. & KOVARIK, C. L. 2014. The diagnostic challenge of vulvar squamous cell carcinoma: Clinical manifestations and unusual human papillomavirus types. *J Am Acad Dermatol*, 70, 586-8.
- SCHIFFMAN, M. H. & CASTLE, P. 2003. Epidemiologic Studies of a Necessary Causal Risk Factor: Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 95, E2-E2.
- SCHNURCH, H. G., ACKERMANN, S., ALT, C. D., BARINOFF, J., BOING, C., DANNECKER, C., GIESEKING, F., GUNTHER, A., HANTSCHMANN, P., HORN, L. C., KURZL, R., MALLMANN, P., MARNITZ, S., MEHLHORN, G., HACK, C. C., KOCH, M. C., TORSTEN, U., WEIKEL, W., WOLBER, L. & HAMPL, M. 2016. Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 76, 1035-1049.
- SCHÜNKE M, S. E., SCHUMACHER U ET AL. 2018. *Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*.
- SCHUURMAN, M. S., VAN DEN EINDEN, L. C. G., MASSUGER, L. F. A. G., KIEMENEY, L. A., VAN DER AA, M. A. & DE HULLU, J. A. 2013. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, 49, 3872-3880.
- SOLIMAN, A. A., HEUBNER, M., KIMMIG, R. & WIMBERGER, P. 2012. Morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulval cancer. *ScientificWorldJournal*, 2012, 341253.
- STANLEY, M. 2010. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*, 117, S5-S10.
- STIKO:, A. H. D. S. I. 2018. Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren. *Epid Bull* 2018;26:233 – 250.
- THANH, H. D., AMY, A. H., STEPHEN, J. L., MARK, T. W., ROBERT, J. M. & ERNEST, S. H. 2017. Surgical Management of Vulvar Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 15, 121-128.
- VAN DER LINDEN, M., SCHUURMAN, M., BULTEN, J., VAN DER AA, M., MASSUGER, L. & DE HULLU, J. 2017. Incidence and survival of glandular vulvar malignancies in the Netherlands. *Gynecol Oncol*, 144, 553-557.

- VISWANATHAN, C., KIRSCHNER, K., TRUONG, M., BALACHANDRAN, A., DEVINE, C. & BHOSALE, P. 2013. Multimodality imaging of vulvar cancer: staging, therapeutic response, and complications. *AJR Am J Roentgenol*, 200, 1387-400.
- WASSERSTEIN, R. L. & LAZAR, N. A. 2016. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician*, 70, 129-133.
- WILKINSON, E. J., RICO, M. J. & PIERSON, K. K. 1982. Microinvasive carcinoma of the vulva. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 1, 29-39.
- WILLS, A. & OBERMAIR, A. 2013. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecologic Oncology*, 131, 467-479.
- WITTEKIND, C. 2017. *TNM Klassifikation maligner Tumoren* Wiley-VCH.
- WOELBER, L., EULENBURG, C., CHOSCHZICK, M., KRUELL, A., PETERSEN, C., GIESEKING, F., JAENICKE, F. & MAHNER, S. 2012a. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer*, 22, 503-8.
- WOELBER, L., EULENBURG, C., CHOSCHZICK, M., KRUELL, A., PETERSEN, C., GIESEKING, F., JAENICKE, F. & MAHNER, S. 2012b. Prognostic Role of Lymph Node Metastases in Vulvar Cancer and Implications for Adjuvant Treatment. *International Journal of Gynecological Cancer*, 22, 503-508.
- WOELBER, L., JAEGER, A. & PRIESKE, K. 2020. New treatment standards for vulvar cancer 2020. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 32, 9-14.
- ZEE, A. G. V. D., OONK, M. H., HULLU, J. A. D., ANSINK, A. C., VERGOTE, I., VERHEIJEN, R. H., MAGGIONI, A., GAARENSTROOM, K. N., BALDWIN, P. J., DORST, E. B. V., VELDEN, J. V. D., HERMANS, R. H., PUTTEN, H. V. D., DROUIN, P., SCHNEIDER, A. & SLUITER, W. J. 2008. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 884-889.
- ZUR HAUSEN, H. 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2, 342-50.