

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

**Das Vulvakarzinom:
Rezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsrandabstand**

Dissertation

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

vorgelegt von
Annika Sophia Beerbaum
2021

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

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Monika Hampf

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

Widmung

Für alle betroffenen Menschen, denen möglicherweise mithilfe der neuen Daten eine bessere Lebensqualität postinterventionell ermöglicht werden kann. Eine solche Diagnose ist eine Herausforderung, doch diese gibt uns die Möglichkeit, an ihr zu wachsen.

»La terre nous apprend plus long sur nous que tous les livres. Parce qu'elle nous résiste.

L'homme se découvre quand il se mesure avec l'obstacle.«

„Die Erde lehrt uns mehr über uns selbst als alle Bücher. Weil sie uns widersteht. Und der Mensch entdeckt sich dort, wo er sich mit einem Hindernis misst.“

Antoine de Saint-Exupéry

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Zusammenfassung

Basis der vorliegenden Datenuntersuchung stellt der beobachtete Inzidenzanstieg des Vulvakarzinoms während der letzten Jahrzehnte sowie eine vermehrte Betroffenheit unter jüngeren Frauen dar. In Düsseldorf kam es bei den unter 50-Jährigen zu einem vierfachen Anstieg der Erkrankungsraten in den letzten 30 Jahren. Zudem treten die Läsionen immer häufiger im Bereich der vorderen Kommissur auf. Diese beiden Faktoren führen zu dem Umstand, dass eine radikale Vulvektomie bzw. ein großer Randabstand, was lange Zeit als Standardtherapie des Karzinoms galt, enormen Einfluss auf die Lebensqualität (Kosmetik, Sexualität) der Frau im weiteren Verlauf hat. Die Frage nach dem optimalen Resektionsrandabstand, welcher gleichzeitig onkologische Sicherheit bietet, wird immer relevanter. Die allgemeine Empfehlung war lange Zeit, intraoperativ einen Zentimeter Abstand zum Tumor zu wählen. In letzter Zeit konnte dieses Maß seltener eingehalten werden, da bei jüngeren Frauen vermehrt organerhaltend (Klitoris, Urethra) operiert wurde. Auf dieser Datenlage basiert die vorliegende retrospektive Studie, welche die Rezidivrate in Abhängigkeit von der Resektionsrandgröße untersucht. Im Wissen, dass viele weitere Einflussfaktoren das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, erhöhen können, wurden jene ebenfalls untersucht. Alle Patientinnen dieser Kohorte erhielten zwischen 2004 und 2014 in der Frauenklinik in Düsseldorf eine operative Entfernung des Vulvakarzinoms sowie ein invasives Leistenlymphknoten Staging. Es wurden Daten zu klinischen und pathologischen Charakteristika der Frauen und der Tumore gesammelt und zunächst deskriptiv analysiert. Anschließend erfolgte eine univariate Analyse, um eine mögliche Assoziation zwischen den verschiedenen Faktoren, u.a. der Resektionsrandgröße, und der allgemeinen, lokalen und Lymphknotenrezidivrate sowie der krankheitsfreien Überlebensrate (Disease-free Survival, DFS) zu untersuchen. Signifikante Risikofaktoren wurden auch multivariat getestet. Es zeigte sich, dass eine kleinere Resektionsrandgröße nicht mit erhöhten Rezidivraten oder einem verkürzten krankheitsfreien Intervall einhergeht. Signifikante Einflussfaktoren waren stattdessen angrenzende Epithelveränderungen, wie die vulvären intraepithelialen Neoplasien und das Vorliegen einer Hauterkrankung namens Lichen sclerosus et atrophicus. Des Weiteren steigert eine erhöhte Tumorinfiltrationstiefe und eine vermehrte Anzahl (>2) an Leistenlymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose das Risiko für ein frühes Lokalrezidiv. Die Leistenlymphknotenrezidivrate zeigte sich ebenfalls abhängig von der Infiltrationstiefe sowie einem schlechten Differenzierungsgrad des Tumors. Dem Resultat dieser Datenanalyse zufolge wird eine reduzierte Radikalität bei der Operation empfohlen, was im Speziellen bei jungen Patientinnen dazu führen kann, dass ein schönes kosmetisches sowie funktionelles Ergebnis unter Erhalt der Sexualität erreicht wird.

Abstract

The increase in incidence of the squamous cell vulvar carcinoma during the last decades, especially amongst younger women, as well as the observed transformation in the localization of the tumor, now mostly affecting the anterior part of the vulva, were important factors for conducting this study. When treated surgically with the recommended histopathological tumorfree margin of 8 mm, the nearness to the clitoris section and the urethra increases the risk for an, at least partly, resection of these organs. Results are disfiguration, sexual dysfunction and incontinence. To preserve the quality of life in these women, surgeons have operated less radical during the last years. Still oncological safety is to be maintained, which raises the question for the optimal margin size. This study examines the dependence between margin size and recurrences rates, while taking other risk factors into account. All patients in this cohort were treated at the gynecological university clinic in Duesseldorf between 2004 and 2014. Only women who had undergone primary surgery of the vulva carcinoma and invasive staging of the inguinal lymph nodes were included. Data concerning clinical and pathological characteristics of the women and the tumors were collected and analyzed descriptively. A subsequent univariate analysis was performed to examine an association between risk factors, such as size of resection margin and recurrence rates (local, inguinal/groin), as well as disease-free survival (DFS) intervals. Characteristics whose impact was proven to be significant were then tested multivariate, to identify independent prognostic risk factors.

The results of this study show that reduced tumorfree margin distance does not increase recurrences rates or shortens DFS. More important risk factors have proven to be neighboring epithelioid disorders, such as vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and Lichen sclerosus et atrophicus (LSA). These lesions correlated with more local recurrences and partially decreased DFS. Further risk factors for vulva recurrence and shorter disease-free survival were deep infiltrating tumors and more than two inguinal groin metastases at the initial diagnosis.

Groin recurrence rates were dependent on the grade of differentiation of the vulva carcinoma as well as tumor depth.

To conclude a more conservative approach on operating vulva carcinomas, especially in order to preserve clitoris and urethra is recommended. Epithelioid disorders surrounding the tumor should be treated and closely monitored. This change of treatment minimizes the wound area and may increase the quality of life amongst the affected women.

Abkürzungsverzeichnis

X²-Test	Pearson-Chi-Quadrat-Test, gängiges statistisches Verfahren
Abb.	Abbildung
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
bzw.	beziehungsweise
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ, Frühstadium eines epithelialen Tumors ohne invasives (extra-epitheliales) Wachstum
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
d-VIN	differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Exp(B)	Regressionskoeffizient bzw. β -Wert
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G	Histopathologisches Grading
HPV	Humaner Papillomavirus
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
in sano	Bezeichnung für den Zustand eines tumorfreien Resektionsrands (R0)
L	Bezeichnung für Lymphspalteninvasion in der TNM-Klassifikation
LAST	Lower Anogenital Squamous Terminology
LK	Lymphknoten
LK-RR	(Leisten-)Lymphknotenrezidivrate
LNE	Lymphonodektomie
Lokal-RR	Lokalrezidivrate
LSA	Lichen sclerosus et atrophicus
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
M	Mittelwert
Medico	Patientendatenbank des Uniklinikums Düsseldorf
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomograph
N	Bezeichnung der Lymphknoteninfiltration in der TNM-Klassifikation
o.g.	oben genannte/-r/-s
OP	Operation
p	Wahrscheinlichkeit
p	Postoperativer/pathologisch bestimmter N-Status
p53	Tumorsuppressorgen/-protein

PE	Probeexzision
Pn	Bezeichnung der Perineuralscheideninfiltration in der TNM-Klassifikation
pTNM	postoperatives TNM Stadium
R	Beurteilung des Resektionsrandes in der TNM-Klassifikation
RKI	Robert Koch Institut
RR	Rezidivrate (Rezidive jeglicher Art und Lokalisation)
s.	siehe
SD	standard deviation, Standardabweichung
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
SPSS	Name des verwendeten Statistikprogramms
STD	Sexually transmitted disease; sexuell übertragbare Erkrankung
T	Beurteilung des Primärtumors in der TNM-Klassifikation
u-VIN	undifferenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
V	Bezeichnung der Blutgefäßinvasion in der TNM-Klassifikation
vgl.	vergleiche
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VNED	Vulvar Non-Neoplastic Epithelial Disorder
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
x	Bezeichnung der Abszisse im Koordinatensystem
y	Bezeichnung der Ordinate im Koordinatensystem
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1. Hintergrund dieser Arbeit.....	1
1.1. Das Vulvakarzinom.....	1
1.2. Diagnostik und Staging des Vulvakarzinoms	10
1.3. Therapie des Vulvakarzinoms.....	12
1.4. Prävention	19
1.5. Nachsorge	20
1.6. Rezidive und Prognosen.....	20
2. Motivation und Ziele dieser Arbeit	23
Material und Methoden	24
1. Patientinnenkollektiv.....	24
2. Datenerhebung und Studiendesign	24
2.1. Operative Versorgung.....	25
2.2. Bestimmung des Resektionsrandabstands.....	25
2.3. Postoperativer Verlauf und Nachsorge	26
3. Fragebogen.....	26
4. Statistische Auswertung	26
5. Begriffsdefinitionen.....	27
6. Ethikvotum	28
Ergebnisse.....	29
1. Deskriptive Statistik.....	29
1.1. Klinische Charakteristiken	29
1.1.1. Patientenkollektiv.....	29
1.1.2. Vorerkrankungen/Präkanzerosen	29
1.2. Pathologische Charakteristiken/Prognosefaktoren	29
1.2.1. Tumorcharakteristiken	29
1.2.2. Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose	30
1.2.3. Operationsmethoden	30

1.2.4.	Adjuvante Therapie.....	31
1.2.5.	Resektionsrandabstand.....	31
1.3.	Rezidive und Rezidivtherapie.....	31
1.4.	Disease-free Survival (DFS) nach 2 bzw. 5 Jahren.....	32
1.5.	Tod.....	33
1.6.	Nachbeobachtungszeit.....	33
1.7.	Postoperative Beschwerden.....	33
1.8.	Vergleich der Nodal-Gruppen.....	33
2.	Univariate Analyse.....	35
2.1.	Einflussfaktoren auf die allgemeine Rezidivrate.....	35
2.2.	Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate.....	39
2.3.	Einflussfaktoren auf die Leistenlymphknoten Rezidivrate.....	42
2.4.	Einflussfaktoren auf die Disease-free Survival Rate.....	44
3.	Multivariate Analyse für die Rezidivraten und das DFS.....	51
3.1.	Allgemeine Rezidivrate.....	51
3.2.	Lokalrezidivrate.....	51
3.3.	LK-Rezidivrate.....	52
3.4.	DFS.....	52
	Diskussion und Schlussfolgerungen.....	53
1.	Primäres Vulvakarzinom.....	53
1.1.	Patientinnen.....	53
1.2.	Tumorcharakteristiken.....	53
1.3.	Therapien.....	54
2.	Rezidive und Überleben.....	55
3.	Rezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsrandabstand.....	56
4.	Rezidivrate in Abhängigkeit vom Nodalstatus.....	60
5.	Weitere Rezidivrisikofaktoren.....	62
6.	Stärken und Limitationen dieser Arbeit.....	68
7.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	69

Literaturverzeichnis.....	71
Anhang.....	79

Einleitung

1. Hintergrund dieser Arbeit

1.1. Das Vulvakarzinom

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Das Plattenepithelkarzinom der Vulva ist eine Krebserkrankung des äußeren Genitales der Frau, welches die äußeren und inneren Schamlippen, die Bartholin Drüsen, die Klitoris, das Perineum, das Ostium, sowie Vestibulum vaginae und den Mons pubis umfasst (1).

Es handelt sich um eine insgesamt seltene Krebserkrankung. Unter den gynäkologischen Tumoren stellt es die vierthäufigste Neoplasie dar (2). Betroffen sind vor allem ältere Frauen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose beträgt 72 Jahre (2). In den letzten Jahrzehnten konnte eine Veränderung hinsichtlich des Erkrankungsalters und der Inzidenzrate festgestellt werden (Abb. 1). Waren im Zeitraum von 1974-78 noch 1,6 Patientinnen in Deutschland betroffen, liegt die Inzidenzrate heutzutage bei 7,6 von 100000 Frauen jährlich (2, 3). Zudem sind immer häufiger jüngere Frauen betroffen (Abb. 1) (4-6). In der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf zeichnete sich ein nahezu vierfacher Anstieg (+372%) bei Frauen im Alter von unter 50 Jahren ab (7).

Neunzig Prozent aller Vulvakarzinome sind histopathologisch den Plattenepithelkarzinomen zuzuordnen (2). Die übrigen zehn Prozent verteilen sich auf Neoplasien der Bartholin Drüsen, maligne Melanome, verruköse Karzinome, Morbus Paget der Vulva, Adenokarzinome und Basalzellkarzinome (8). Das Plattenepithelkarzinom wird weiterhin in einen keratinisierten/verhornten und einen unverhornten Typen unterteilt (9) zit. nach (10). Die keratinisierte Entität tritt insgesamt häufiger auf und macht circa 65-80% der Karzinome aus (2, 11, 12). Das unverhornte Plattenepithelkarzinom liegt in circa 20-35% der Fälle vor (2, 13). In dieser Arbeit wird bei Erwähnung des Begriffs „Vulvakarzinom“ stets Bezug auf die Entität des Plattenepithelkarzinoms genommen.

Neben der histopathologisch morphologischen Einteilung findet beim Vulvakarzinom auch eine Unterscheidung bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankung statt. Eine Entität des Karzinoms ist mit einer Infektion durch das Humane Papilloma Virus (HPV) assoziiert und geht häufiger mit dem histologisch unverhornten Typen einher (7). Die Mehrheit (96%) der HPV-induzierten Vulvakarzinome werden durch die Subtypen 16, 18 und 33 hervorgerufen (14-17). Dabei sind vor allem jüngere Frauen (35-65 Jahre) betroffen (18-21). 15% sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose <40 Jahre alt (22) zit. nach (2, 10).

Die zweite Entität, das HPV-unabhängige Karzinom, geht histologisch mit einer Verhornung des Epithels einher und entsteht zumeist auf der Basis von chronisch inflammatorischen

Hauterkrankungen. Das typische Erkrankungsalter in dieser Gruppe beträgt 70 Jahre (7, 23).

Der Inzidenzanstieg der Vulvakarzinome bei jüngeren Frauen liegt voraussichtlich an den häufigeren HPV-Infektionen in dieser Altersgruppe, welche konsekutiv vor allem die erste Tumorentität hervorrufen können (7).

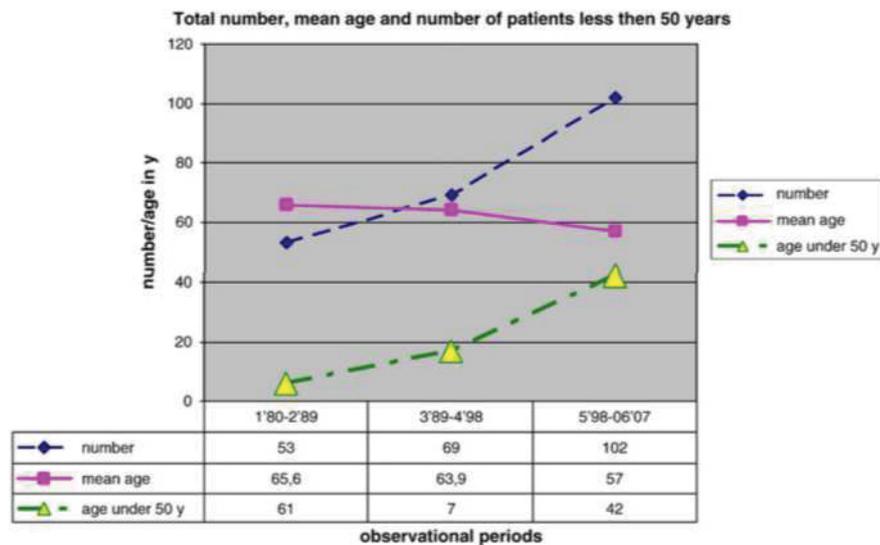


Fig. 1. Changes of number, mean age in years and number of women under 50 years of age treated for invasive vulvar cancer within the three observational time periods.

Abbildung 1: Inzidenzanstieg beim Vulvakarzinom in verschiedenen Altersgruppen (7)

1.1.2. Risikofaktoren für die Entstehung des Vulvakarzinoms

Risikofaktoren für das HPV-abhängige Vulvakarzinom

Basis ist eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus. Weitere Risikofaktoren sind Kondylome und sexuell übertragbare Krankheiten (Sexually transmitted diseases/STDs) in der Anamnese, sowie ein niedriger sozio-ökonomischer Status (24) zit. nach (10).

Risikofaktoren für das HPV-unabhängige Vulvakarzinom

Das HPV-unabhängige Karzinom wird begünstigt durch ein erhöhtes Lebensalter, Vorerkrankungen wie der differenzierten vulvären intraepithelialen Neoplasien (d-VIN) und chronischen Inflammationen der Haut, v.a. dem Lichen sclerosus et atrophicus. Weitere Erkrankungen, deren Inzidenz mit dem Auftreten des Karzinoms einhergehen, sind: Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus (10).

1.1.3. Lokalisation des Karzinoms

Die Vulvakarzinome traten bislang am häufigsten im Bereich der großen Schamlippen auf (1, 25). In den letzten Jahrzehnten treten jedoch gehäuft Tumore im Bereich der vorderen

Kommissur zwischen Klitoris und Urethra, im Bereich der kleinen Labien, Klitoris- und urethranah auf (4, 7).

Diese Tumore können HPV-assoziiert und HPV-unabhängig sein und treten in jedem Lebensalter auf. In einer Arbeit von Reuschenbach et al. wurden nur 21% der Vulvakarzinome der vorderen Kommissur als wahrscheinlich HPV induziert verifiziert (26). HPV induzierte Tumore treten öfter multifokal auf als HPV-unabhängige Karzinome (7, 13).

1.1.4. *Klinik*

Die Symptomatik ist oft unspezifisch mit Pruritus, Schmerzen bzw. Brennen beim Wasserlassen oder Blutungen. Einige Patientinnen beschreiben einen Tastbefund im Sinne einer ulzerierten oder höckerigen Hautveränderung an der Vulva (25, 27, 28). Auch ein asymptomatischer Verlauf ist möglich. In diesen Fällen wird das Karzinom meist im Rahmen einer gynäkologischen Routine Untersuchung erstmalig entdeckt (25, 29).

1.1.5. *Ätiopathogenese*

Das Vulvakarzinom entsteht auf dem Boden von primär nicht-neoplastischen, aber dysplastischen und atropher Epithelveränderungen (16). Diese werden unter dem Begriff der *lower anogenital squamous intraepithelial lesions* zusammengefasst. Diese Klassifikation der *International Society for the Study of Vulvo-Vaginal Disease* von 2015 umfasst drei Subtypen: *low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL)*, *high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)* und die differenzierten intraepithelialen Neoplasien (d-VIN) (30) zit. nach (16), (31-33) zit. nach (13). Histopathologisch kommt es bei den o.g. Epithelveränderungen zur Proliferation atypischer Basalzellen (17) zit. nach (34). Die folgende Tabelle (Abb. 2) aus der „AGO-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und deren Vorstufen“ von 2015 soll der besseren Übersicht der Veränderungen in der Nomenklatur der verschiedenen Vorstufen, Risikofaktoren und Präkanzerosen des Vulvakarzinoms dienen.

Deskription	Kondylo- matöse Läsion	Leichte Dysplasie	Mäßig- gradige Dysplasie	Schwere Dysplasie, Carcinoma in situ	HPV-negative Läsion mit atypischen Keratinocyten in der Basalzellschicht
Quelle					
WHO 2003	VIN 1		VIN 2	VIN 3	
ISSVD* 2005	HPV-assoziierte Veränderungen		Klassische VIN, usual type, u- VIN	Differenzierte VIN, d- VIN	
WHO 2014	Low-grade squamous intraepithelial lesion LSIL**		High-grade squamous intraepithelial lesion HSIL**	Differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN)	
ISSVD* 2015 #	Low grade squamous intraepithelial lesion (Flat condyloma or HPV effect)		High grade squamous intraepithelial lesion (VIN usual type)	Intraepithelial neoplasia, differentiated type	

*ISSVD = International Society for the Study of Vulvo-Vaginal Disease [31, 32]

**Der Begriff der VIN ist als Synonym in der WHO-Klassifikation aufgeführt.

Aussendung der ISSVD an Mitglieder in 2015 von J. Bernstein (Chairman of the 2013-2015 ISSVD Terminology Committee) <http://issvd.org/wp-content/uploads/2015/09/2015-ISSVD-VIN-terminology-for-the-website-v5.pdf>

Abb. 2: Nomenklatur der HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Präkanzerosen der Vulva (35)

Die HSIL und die LSIL entwickeln sich meist auf dem Boden einer Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) (16, 36). Die HSIL wird auch als undifferenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (u-VIN) beschrieben und der d-VIN gegenübergestellt, welche, - HPV-unabhängig-, auf dem Boden einer chronischen Inflammation der Haut entsteht (16). Eine mögliche Ursache für eine chronische Entzündung stellt der Lichen sclerosus et atrophicus dar, welcher ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung eines Vulvakarzinoms beschrieben wird (13). Der Zusammenhang und Einfluss des LSA auf die d-VIN ist noch unklar (Abb. 3) (16). Aus beiden Läsionen entwickelt überwiegend die Entität des keratinisierten, verhornten Vulvakarzinoms (37) zit. nach (13), (16). Das Progressionsrisiko wird, im Vergleich zur u-VIN/HSIL, als hoch eingeschätzt (38, 39). Die HSIL/u-VIN kann sich im Verlauf zum unverhornten Vulvakarzinom entwickeln (16) (36).

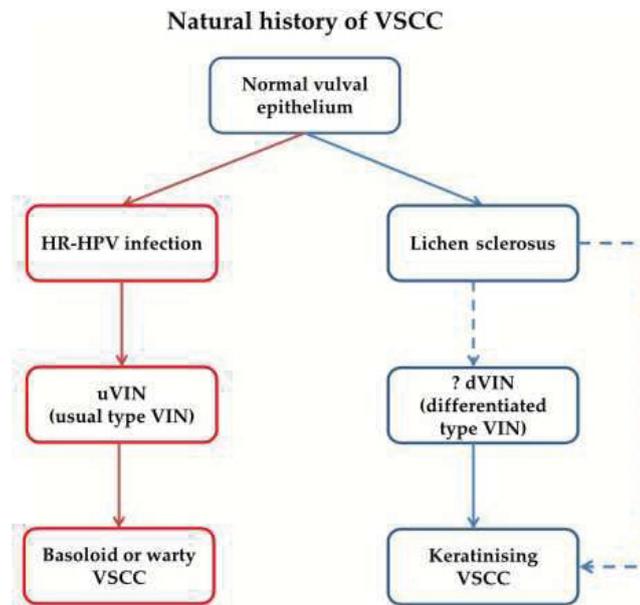


Figure 1. VSCC can be derived from the HPV-dependent (red) and HPV-independent (blue) routes. Persistent HR-HPV infection gives rise to uVIN, which subsequently develops into basoloid or warty VSCC, if left untreated. Keratinising VSCC is usually found arising in the background of LS and dVIN. It remains unclear whether dVIN is a precursor lesion for LS, and whether LS can give rise directly to VSCC, as there is no stepwise histological model of carcinogenesis in the setting of chronic LS (blue dotted lines).

Abb. 3: Ätiopathogenese des Plattenepithelkarzinoms der Vulva/Vulvar Squamous Cell Carcinoma (VSCC) (16)

Bemerkung zur Abbildung: Das Karzinom kann HPV-abhängig (rot) über die Präkanzerose u-VIN und HPV-unabhängig auf dem Boden eines LSA oder einer d-VIN entstehen (blau).

Undifferenzierte/usual type VIN

Zur LSIL zählen leichte Epitheldysplasien (VIN I) und flache Kondylome mit einem sehr geringen Risiko für eine maligne Entartung (35).

Die HSIL oder undifferenzierte VIN schließt mäßiggradige (VIN II) bis schwere Epitheldysplasien (VIN III) und Carcinoma in situ (VIN III) ein (13, 35).

Die u-VIN tritt meist multifokal auf und ist im Bereich des Introitus und der Labiae majorae lokalisiert (17) zit. nach (34). Insgesamt ist die Inzidenz der u-VIN deutlich höher, als bei der d-VIN (34, 40). Analog zur HPV Prävalenz in der Gesellschaft, erkranken häufiger jüngere Patientinnen. Dabei liegt häufig eine Mischinfektion mehrerer HPV Subtypen vor (18, 36, 41) (11, 17) zit. nach (34). Meist handelt es sich um HPV 16, gefolgt von den Typen 18 und 33 (36).

Das klinische Erscheinungsbild ist polymorph: erythematöse Plaques, pigmentierte Läsionen, Leukoplakien und/oder erhabene Kondylome (42). Die Patientinnen klagen dabei

über Pruritus, Brennen bei der Miktion und Schmerzen, wobei 20 % asymptomatisch bleiben (42).

Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer u-VIN ist die HPV Infektion selbst (2, 36). Diese wird begünstigt durch Nikotinabusus, häufig wechselnde Geschlechtspartner und eine Immunschwäche. Darunter zählen Immunsuppressionen im Rahmen von HIV- und Autoimmunerkrankungen, sowie medikamentöser Genese, zum Beispiel nach Organtransplantation (10, 11, 41, 43, 44). Bei unzureichender Immunabwehr gegen die HPV Hochrisiko-Typen kommt es zur Entwicklung einer u-VIN. Die virale DNA wird in das Genom der Epithelzellen integriert und die Onkoproteine E6 und E7 werden produziert. Diese greifen in Zellfunktion und -zyklus ein (17) zit. nach (34). Es kommt zur ungehemmten Proliferation, Vermeidung natürlicher Apoptosen und Herabsetzung der Stabilität des Zellgenoms, was das Mutationsrisiko steigert (41). Histopathologisch ist die u-VIN erkenntlich durch eine Zellproliferation, welche in der basalen Schicht beginnt und das gesamte Epithel einnehmen kann. Die u-VIN wird anhand ihres Wachstumsmusters in Subtypen unterteilt. Es existiert der basaloide, condylomatöse/warty und ein Mischtyp (2, 13). Diese intraepithelialen Neoplasien erhöhen das Risiko für anogenitale Malignome und werden nach gleichem Schema therapiert (17) zit. nach (34). Die Rate an u-VIN Erkrankten, welche im Verlauf ein Vulvakarzinom entwickeln, beträgt durchschnittlich 5,7% (39) zit. nach (40). Mit steigendem Lebensalter kommt es zu einer Erhöhung des Risikos und die Zeit bis zum Karzinom verkürzt sich (39) zit. nach (40).

Auch eine spontane Regression ist möglich, wobei diese häufiger bei jüngeren Patientinnen, vor allem <35. Lebensjahr, beobachtet wird (11). Bei Vorliegen einer chronischen Immunsuppression, langjähriger oder multifokaler u-VIN, wird eine spontane Heilung unwahrscheinlicher (17). Eine symptomlose LSIL kann dabei in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Sobald Symptome auftreten, ist diese, wie eine HSIL/u-VIN, operativ zu therapieren (35). Die Therapie der Wahl ist die Exzision mittels Skalpells oder elektrochirurgischer Schlinge (LEEP). Es wird empfohlen einen Randabstand von 5 mm peripher und 4 mm in die Tiefe einzuhalten. Der Vorteil einer einfachen chirurgischen Exzision ist die Möglichkeit anschließend eine histopathologischen Beurteilung, bezüglich der Invasivität, durchzuführen (13). Die Rezidivrate einer u-VIN verhält sich unabhängig vom Resektionsrandstatus (17) zit. nach (34). Nachteil dieser Methode sind mögliche, psychosexuelle Folgen durch die Operation an der Vulva, v.a. bei jüngeren Frauen (13). Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die CO₂-Laserablation dar, welche im Anschluss allerdings keine Aussage über eine mögliche Invasivität zulässt (13, 17). Ein konservativer Ansatz bei kleineren Läsionen ist das Auftragen von Salben mit immunmodulatorischen (Imiquimod 5%) oder antiviralen (Cidofovir) Wirkstoffen. Durch diese Methode ist eine Reduktion von Vernarbungen und sexuellen Dysfunktionen im Verlauf möglich (13, 17). Die

Rezidivrate der u-VIN ist, unabhängig von der Therapieart, hoch (30-40%) und die Patientinnen sollten 2-3 Jahre lang engmaschig nachkontrolliert werden (45) zit. nach (13).

Differenzierte VIN

Die differenzierten, vulvären intraepithelialen Neoplasien (d-VIN) oder - gemäß der ISSVD 2004 und der LAST 2012 Terminologie - *intraepithelial neoplasia, differentiated type*, bezeichnen HPV-unabhängige Läsionen (35).

Der Subtyp d-VIN stellt nur einen kleinen Teil der VIN Läsionen dar, circa zwei bis zehn Prozent (28, 34, 46). Betroffen sind meist ältere Frauen in der siebten Lebensdekade und die Entwicklung findet auf Basis einer chronischen Inflammation der Haut, z.B. einer Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) Erkrankung, statt (32, 47, 48). Oft liegen d-VIN und LSA simultan vor oder d-VIN Läsionen werden bei Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms als angrenzend an den Tumor vorkommend beschrieben (32, 38, 47). Trotz des selteneren Vorkommens der d-VIN, ist sie mit zwei Drittel aller Vulvakarzinome assoziiert (42). Dies wird durch den deutlich aggressiveren Verlauf, im Vergleich zur u-VIN, bedingt. Das Risiko einer Karzinomentwicklung ist höher (32,8% vs. 5,7%) und zusätzlich die Progressionszeit verkürzt (22,8 vs. 41,4 Monate) (38, 39). Klinisch präsentiert sich die d-VIN unilokulär und morphologisch variabel, sodass eine Diagnosestellung auch für geübte Gynäkologen schwierig bleibt (28). Erhabene Knötchen, diskrete, schlecht begrenzte, weiße oder erythematöse Plaques, sowie grau-weißliche Verfärbungen mit rauer Oberfläche können das Erscheinungsbild prägen (34, 42, 47) zit. nach (40). Zudem findet sich begleitend häufig eine Introitusstenose, Synechien, sowie ein insgesamt atrophisiertes äußeres Genital mit Exkoriationen (42). Letztere sind Folge des Pruritus, welcher vor allem abends und nachts auftritt und das Hauptsymptom der Erkrankung darstellt. Auch ein asymptomatischer Verlauf ist möglich und bei circa 30% der Patientinnen beschrieben (42). Anders als die u-VIN, zeigt eine d-VIN im Verlauf meist keine spontane Regression (42). Außer der bekannten häufigen Assoziation mit den dermatologischen Erkrankungen LSA und Lichen simplex chronicus (LSC) ist die genaue Pathogenese der d-VIN noch nicht geklärt (40, 47). Es ist anzunehmen, dass verschiedene Genalterationen zur Entstehung einer d-VIN führen können. Neben p-53 Mutationen liegen zum Teil auch NOTCH1 und HRAS Mutationen vor (49, 50) zit. nach (40). Die Therapie der d-VIN erfolgt nach histopathologischer Diagnosestellung. Die vorausgehende Probenentnahme sollte sorgfältig und gründlich erfolgen, da in 17-78% der d-VIN-Fälle angrenzend bereits ein Karzinom vorliegt (31, 51) zit. nach (40). Die Rezidivrate ist im Vergleich zur u-VIN stark erhöht (38). Als Therapie der Wahl gilt die lokale weite Exzision. Dabei ist auf Vollständigkeit zu achten (R0). Andernfalls ist eine Abtragung mittels elektrochirurgischer Schlinge oder Laser möglich (40, 52, 53) zit. nach (34).

LSA

Der Lichen sclerosus et atrophicus ist eine Hauterkrankung, die überwiegend anogenital, an Vulva und Anus, auftritt (54) zit. nach (55), (56, 57) zit. nach (58).

Es kommt zu einer chronischen Inflammation der Haut mit Ausbildung porzellanweißer, atropher Plaques (59) zit. nach (55).

Insgesamt sind Frauen weitaus häufiger betroffen als Männer. Die Altersverteilung verhält sich zweigipflig, mit einer Spitze zwischen 7.-8. Lebensjahr und >60 Lebensjahr (59) zit. nach (55).

Die Erkrankung bleibt oft jahrelang unentdeckt, da sie regelmäßig fehldiagnostiziert wird oder die Patientinnen aus Schamgefühl den Arztbesuch vermeiden (55). Abzugrenzen ist der LSA von anogenitalen Infektionen, Hämorrhoiden, analen Fissuren, Vitiligo, Lichen planus, Lichen simplex chronicus, Plattenepithelzellhyperplasie, u-VIN, d-VIN, Psoarisis, extramammärem Morbus Paget und dem Plattenepithelkarzinom der Vulva (55). Zur Diagnosesicherung ist eine Probenentnahme mit anschließender histopathologischer Begutachtung nötig (40). Vor allem andere entzündliche und reaktive Hauterkrankungen erschweren die Diagnosefindung, da sie histologisch starke Ähnlichkeiten zum LSA aufweisen (40).

Typische Symptome sind Juckreiz, Schmerzen, Hautreizung, Dyspareunie, Dysurie, sowie Urin- und fäkale Inkontinenz. Es kommt zur Narbenbildung, welche beim Fortschreiten der Erkrankung zur Ausdünnung, sowie Schrumpfung/Stenosierung des äußeren Genitals führt. Einschränkungen und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, beim Urinieren und bei der Defäkation sind die Folge (55).

In neun Prozent der Fälle verläuft die Erkrankung asymptomatisch (60) zit. nach (55). Die Pathogenese ist noch nicht abschließend geklärt. Bei einem Viertel der Patientinnen wurden Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen beschrieben, vor allem der Schilddrüse. Auch hormonelle Einflüsse, Östrogenmangel, werden aufgrund der biphasischen Altersverteilung diskutiert. Dies konnte bislang nicht nachgewiesen werden (60) zit. nach (55). Im erkrankten Hautareal kommt es zu wiederholten Entzündungen, veränderter Fibroblastenaktivität, einer erhöhten GLUT1 Expression und verminderter Produktion vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren, welches im oberflächlicheren Hautareal zu Hypoxie, Ischämie, vaskuläre Schäden und Fibrose führt (61) zit. nach (55), (61) zit. nach (55).

Aktuelle Therapien dienen v.a. der Symptomlinderung und der Verhinderung einer Progression der Erkrankung. Eine Rückbildung der Läsionen bleibt allerdings aus (55).

Therapiert werden kann konservativ mittels Aufklärung über die Wichtigkeit der Hygiene und des Vermeidens des Kratzens. Symptomlinderung verschaffen topische (Salben-) Therapien mit Sexualhormonen, Steroiden, Calcineurin-Inhibitoren und/oder Retinoiden,

systemische Therapien (Retinoide, Hydroxyurea, Hydroxychloroquin, Cyclosporin) sowie photodynamische- und Kryotherapieformen und eine Laserevaporation. Letztere sind gewebeschonende Therapiemöglichkeiten. Allerdings fehlt in diesem Fall die histopathologische Beurteilungsmöglichkeit zum sicheren Ausschluss eines Karzinoms. Alternativ bleibt eine Operation. Diese wird vor allem bei stenosierenden Veränderungen durchgeführt (55). Durch den starken Juckreiz und das darauffolgende Kratzen kommt es zur Hyperplasie des Epithels und bei Fortbestehen zur Zellatypie, welche einer VIN ähnelt, und schließlich zum invasiven Karzinom (62-64) zit. nach (10).

LSA Erkrankte haben ein Lebenszeitrisiko von circa fünf Prozent ein Plattenepithelkarzinom der Vulva zu entwickeln (58), (65) zit. nach (55).

1.1.6. *Differentialdiagnosen*

Differentialdiagnostisch sind beim Vulvakarzinom entzündliche, atrophische und tumoröse Hautveränderungen zu nennen. Dazu zählen die oben beschriebenen Karzinomvorstufen und Risikoläsionen (VIN, LSA), alternativ auch benigne Läsionen, wie z.B. eine lokale Infektion (Vestibulitis, Candidose, Herpes genitalis). Malignome anderer Genese, wie Basalzellkarzinome, Morbus Paget und Melanome gilt es ebenfalls abzugrenzen (34).

1.1.7. *Lymphabfluss der Vulva und Metastasierung des Vulvakarzinoms*

Das Vulvakarzinom metastasiert primär per regionaler Ausbreitung, sekundär lymphogen und tertiär und somit spät, hämatogen (66, 67).

Die kleinen und großen Schamlippen, die Bartholin Drüsen, das Perineum, der Introitus vaginae und der äußere Teil des Anus werden primär ipsilateral in die oberflächlichen und tiefen inguinofemorale Lymphknoten und sekundär in die iliakalen (pelvinen) Lymphknoten drainiert. Letzteres gilt bereits als Fernmetastasierung. Extrapelvine Metastasen sind zumeist an aortalen Lymphknotenstationen, sowie der Lunge, Leber und Knochen zu finden. Insgesamt ist eine Fernmetastasierung eher selten (67, 68). Ein direkter Lymphabfluss der Vulva in die iliakalen Lymphknoten ist nicht anzunehmen, sodass Skip-Metastasen nicht zu erwarten sind (27, 35). Der Vulvaabschnitt entlang der Mittellinie wird bilateral versorgt (13, 25, 35), (69) zit. nach (10). Je nach Lokalisation des Primärtumors sollte die Staging Diagnostik daher auch bilateral erfolgen und die iliakalen Lymphknotenstationen einschließen (13). Hinsichtlich ihrer Größe werden die Metastasen in Mikro- ($\geq 0,2-2$ mm) und Makrometastasen (>2 mm) unterteilt (35). Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird umso wahrscheinlicher je tiefer der Tumor bereits infiltriert ist (Tabelle 1) (27, 35).

Tabelle 1: Lymphknotenmetastasierung in Abhängigkeit von der Tumordinfiltrationstiefe (35)

Infiltrationstiefe (mm)	Pat.	Anzahl mit N+	% mit N+
≤ 1,0	163	0	0
1,1 – 2,0	145	11	7,6
2,1 – 3,0	131	11	8,3
3,1 – 5,0	101	27	26,7
> 5,0	38	13	34,2
Gesamt	578	62	10,7

1.2. Diagnostik und Staging des Vulvakarzinoms

Zu jeder gynäkologischen Untersuchung gehört die vollständige Inspektion der Vulva. Die Zytologie der Vulva zeigt keine verlässlichen Ergebnisse, sodass diese zur definitiven Abklärung nicht empfohlen wird. Um verdächtige Läsionen darzustellen hilft die Applikation einer 3-5% Essigsäure, gefolgt von einer Vulvoskopie. Die histologische Diagnose des Vulvakarzinoms erfolgt mittels Stanzbiopsie oder Exzision (28). Eine sichere Diagnosestellung durch den Histopathologen stellt die Basis des Stagings dar. Der mikroskopische Befund wird anhand verschiedener Parameter der TNM-Klassifikation vom *American Joint Committee on Cancer* zusammengefasst und das vorliegende Karzinom daraufhin mithilfe der FIGO-Kriterien (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) einem bestimmten Erkrankungsstadium zugeteilt, welches Basis für die Therapieplanung ist (25). Eine Übersicht der Klassifikationen findet sich in den Tabellen 2 und 3.

Tabelle 2: FIGO/TNM Klassifikation des Vulvakarzinoms (Teil 1) (35)

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
	Tis	Carcinoma in situ, vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 3
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	IA	Tumor 2cm oder weniger in größter Ausdehnung,
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 Urethra, der Vagina, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen

Tabelle 3: FIGO/TNM Klassifikation des Vulvakarzinoms (Teil 2) (35)

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	IIIA(ii)	Eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 0,5 cm
N1b	IIIA(i)	Eine Lymphknotenmetastase 0,5cm oder größer
N2		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N2a	IIIB(ii)	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm
N2b	IIIB(i)	zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
N2c	IIIC	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	IVA(ii)	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen (einschl. Beckenlymphknotenmetastasen)

Liegt ein histopathologisch nachgewiesenes Vulvakarzinom vor, sollte aufgrund des häufigen Auftretens simultaner Läsionen bzw. multifokalen Wachstums eine Kolposkopie der Cervix und der Vagina, inklusive Zytologie, sowie eine Inspektion des Anus erfolgen (25) (13). Jeden verdächtigen Herd gilt es durch weitere Probeexzisionen zu untersuchen (28). Die exakte Tumorgöße und Lokalisation, sowie die Ausdehnung auf Nachbarorgane wie Urethra, Vagina, Anus und Knochen wird dokumentiert. Anschließend folgt die Palpation der Lymphabflusswege und eine stadienabhängige Bildgebung mittels Sonographie oder MRT. Zur Komplettierung des präoperativen Stagings erfolgt im Verlauf ein großes Blutbild inklusive Leberwerte (und HIV-Testung), sowie eine röntgenologische Aufnahme des Thorax (13). Bei größeren Läsionen (>2 cm Tumordurchmesser, Anus-/Vagina-/Urethrainfiltration) oder klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, FIGO >II, ist eine präoperative Bildgebung mittels CT/MRT zur Fernmetastasen Suche indiziert. Zudem soll dies eine Aussage bezüglich des Ausmaßes vorhandener Metastasen und der lokalen Tumorausdehnung, sowie einer möglichen Infiltration von Leitstrukturen, wie Nerven und Gefäßen, ermöglichen (35, 70, 71). Eine FDG-PET-CT kann bei Verdacht auf Fernmetastasen oder zur Kontrolle nach neoadjuvanter Therapie durchgeführt werden (35). Unter Umständen kann auch eine Endoskopie zur Einschätzung der lokalen Tumorgöße präoperativ notwendig sein (25, 35). Die genauere Typisierung des Karzinoms ist mittels Immunhistochemie möglich. Der positive Nachweis von p16^{INK4a}, sowie die Abwesenheit

einer p53 Mutation, lässt ein HPV-abhängiges Karzinom vermuten. Goldstandard zur Bestätigung eines HPV-abhängigen Karzinoms ist der direkte Nachweis der HPV-DNA mittels PCR (10). Gepaart mit einem p16 Nachweis kann von einer gesicherten HPV Infektion ausgegangen werden (72). Allerdings ist der alleinige Nachweis von HPV-DNA kein Beweis, dass das Virus auch das Genom onkogen verändert und zur Entwicklung des Karzinoms geführt hat (16). Bislang zieht die Kenntnis des HPV-Status noch keine therapeutische Konsequenz nach sich. Neue immunologische Strategien mit Anti-HPV-Antigenen sind Gegenstand klinischer Studien (72).

Vor Therapiebeginn sind auch die Wünsche und Ängste der Patientin zu eruieren und auf diese einzugehen. Die Patientin sollte ausführlich über die Behandlungsoptionen, deren mögliche Nebenwirkungen, verfügbare psychoonkologische Unterstützung und Leistungen von Selbsthilfegruppen aufgeklärt werden.

Zuletzt berät sich das interdisziplinäre Tumorboard und stellt ein individuelles Therapiekonzept, abhängig vom Stadium der Erkrankung, dem Zustand und den Bedürfnissen der Patientin, zusammen (35).

1.3. Therapie des Vulvakarzinoms

Wichtig bei der Planung der Therapie des Vulvakarzinoms ist die Vulva und Leistenlymphknoten unabhängig voneinander zu betrachten, um die höchste Kurabilität und niedrigste therapiebedingte Morbidität zu erreichen (25, 73-77). Aufgrund dessen wird der folgende Abschnitt unterteilt in die Therapie der Vulva und der Leistenlymphknoten.

Da das Vulvakarzinom eine sehr seltene Erkrankung ist, basieren viele der Empfehlungen der Leitlinien auf kleineren, monozentrischen Studien und Expertenmeinungen (35).

Die Therapie des Vulvakarzinoms ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (Abb. 4). In Frühstadien (T1-2, FIGO I-II) steht die operative Therapie im Vordergrund, während bei fortgeschrittenen Stadien (T3-4, FIGO III+IV) eine primäre Radio- oder Radiochemotherapie indiziert sein kann (13, 35, 78). Sind andere Organe (Urethra, Vagina, Anus) tumorös infiltriert, ist es durch diese Herangehensweise oft möglich die Organfunktion zu erhalten, sowie die Wundflächen zu reduzieren, sollte es im Anschluss zu einer Resektion des Residualtumors kommen (79-83) zit. nach (13), (35). Die Urethra weist die Besonderheit auf, dass auch nach Resektion des distalen Zentimeters keine Harninkontinenzgefahr besteht (84).

Als Chemotherapeutika werden bevorzugt eingesetzt: 5-Fluoruracil, Mitomycin und Cisplatin (81, 83). Aufgrund der starken Nebenwirkungen, vor allem platinhaltiger Wirkstoffe, sollte eine supportive, insbesondere antiemetische, Therapie erfolgen (35).

Die adjuvante Strahlentherapie der Vulva ist indiziert, sobald der Tumor primär nicht komplett (R0) reseziert werden konnte oder die Resektionsränder als nicht ausreichend erachtet werden (histopathologisch ≤ 3 mm) und eine operative Nachresektion nicht möglich oder nicht erwünscht ist (35, 85). Des Weiteren werden lokal fortgeschrittene Tumore (T2, T3), mit und ohne LK-Metastasen postoperativ bestrahlt, um die Rezidivrate zu senken (78) (13, 86) zit. nach (78).

Liegt eine palliative Situation mit stark fortgeschrittenem Tumorleiden vor, kann eine Operation dennoch sinnvoll sein, um die Symptomatik durch die Tumorlast, zum Beispiel bei Nachbarorganbefall oder Fistelbildung, zu reduzieren (13, 87). Als Alternative gilt die primäre Radiochemotherapie, welche auch bei Fernmetastasen zum Tragen kommt (35).

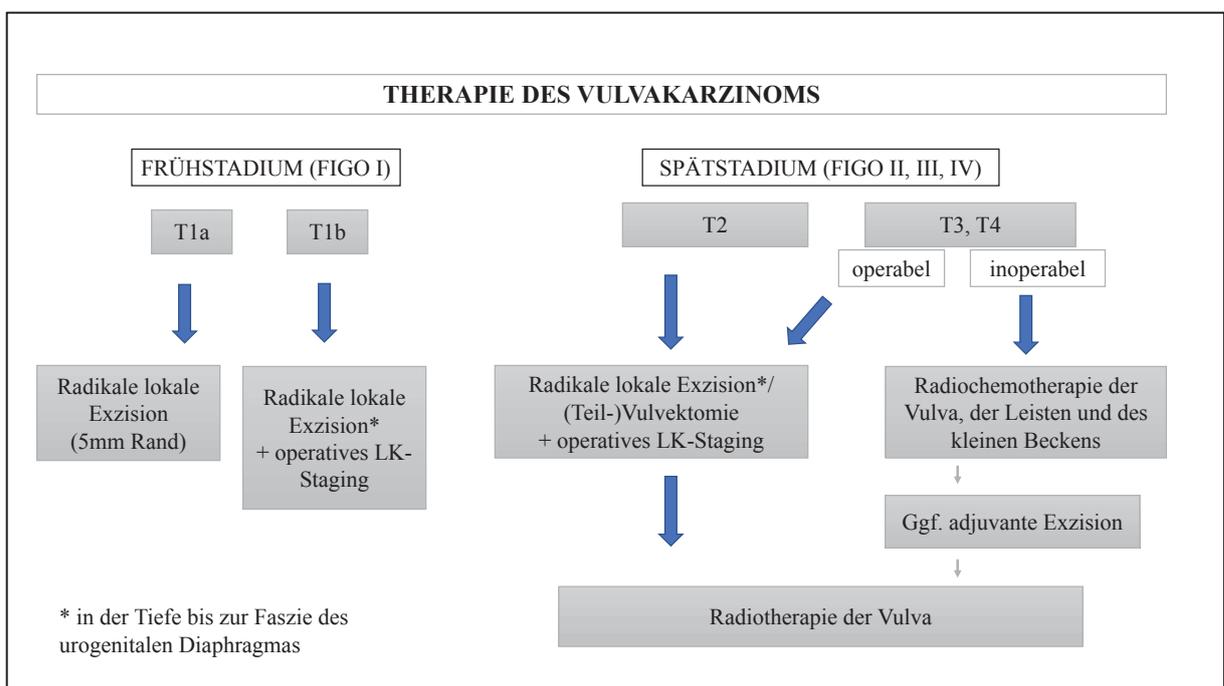


Abb. 4: Therapieschema des Primärtumors an der Vulva (13, 35, 78)

1.3.1. Operative Techniken beim Vulvakarzinom

Die Vulvektomie beschreibt die operative Entfernung der gesamten oder Anteile der Vulva. Dazu gehören die großen und kleinen Schamlippen, sowie die vordere und die hintere Kommissur. Es existieren diverse Operationstechniken, wobei stets das Ziel verfolgt werden sollte möglichst gewebeschonend und gleichzeitig onkologisch sicher zu resezieren.

Enbloc Resektion der Vulva samt inguinaler Lymphknoten

Diese Resektionsart stellt die älteste Operationsmethode dar. Hierbei werden Vulva, Lymphabflusswege und Leistenlymphknoten in einem Stück mittels einer einzigen Inzision entfernt. Heutzutage soll sie nur durchgeführt werden, wenn ein besonderes Risiko für

Brückenrezidive besteht, zum Beispiel bei fortgeschrittenem Tumorstadium und vorliegenden Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose (27, 35).

Drei-Schnitt-Technik

Die Drei-Schnitt-Technik beinhaltet separate Schnitte für die Vulvektomie und die Leisten-Lymphonodektomie (35). Es bleibt eine Hautbrücke, Lymphabflusswege zwischen Primärtumor und erstem Lymphknoten beinhaltend, bestehen. Dies resultiert in einer kleineren Wundfläche, birgt jedoch das Risiko für sogenannte Brückenrezidive. Es konnte in Studien nachgewiesen werden, dass das Risiko vor allem bei Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits LK-Metastasen haben, (3%) erhöht ist (88-90) zit. nach (27).

Das Ausmaß der Vulvektomie selbst richtet sich nach der Tumorgöße und Lage. Die aktuelle Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG) sieht einen histopathologisch tumorfreie Randgröße von 3 mm vor (35).

Unterschieden werden folgende Exzisionsausmaße:

- Lokale weite Exzision

Die lokale weite Exzision ist die gewebeschonendste und konservativste Operationsmethode. Diese kann durchgeführt werden, wenn es sich um ein unifokales Karzinom handelt, welches keine Nachbarstrukturen infiltriert (T1a, T1b) (35).

- Partielle Vulvektomie

Die partielle Vulvektomie kann indiziert sein sobald das Karzinom >2 cm Durchmesser misst (T1b) oder Nachbarstrukturen (T2) infiltriert sind (27, 35). Sie kann als Hemivulvektomie bei seitlicher Tumorlokalisation oder als vordere bzw. hintere Vulvektomie bei zentraler Lage des Tumors durchgeführt werden.

- Komplette Vulvektomie

Die komplette bzw. radikale Vulvektomie ist bei ausgedehntem Tumorbefund (>T2) oder Multifokalität indiziert. Sie umfasst die vollständige Resektion der Vulva und gegebenenfalls von Nachbarstrukturen wie Klitoris, sowie Anteile von Urethra und Vagina (27, 35).

- Primäre Exenteration

Eine Exenteration soll durchgeführt werden, sobald der Tumor in Nachbarorgane eingebrochen ist (T3, FIGO IVA) oder eine Fistelbildung vorliegt. Eine Indikation zur primären Exenteration besteht auch aus palliativer Sicht (35).

Bei jeder gewählten Operationsmethode ist eine plastische Rekonstruktion zur Herstellung spannungsfreier Wundverhältnisse, der Organfunktionalität und des äußeren Erscheinungsbilds in Erwägung zu ziehen (35). Dazu werden lokoregionäre Hautfettlappen aus Arealen der angrenzender gesunder Vulva Anteile, der Oberschenkelinnenseite oder

Gluteus-Region herangezogen. Die Komplikationsrate nach Lappenrekonstruktion liegt bei circa 30%, wobei die meisten Beschwerden gut zu behandeln sind. Nur selten kommt es zu großen Nekrosen und/oder Verlust des Lappens (27).

1.3.2. Therapie der Leistenlymphknoten

Die Therapie der Leistenlymphknoten ist komplex und richtet sich nur zum Teil nach dem Primärtumor. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien sind die Leisten individuell zu betrachten. Zur besseren Veranschaulichung dienen die Abbildungen 5-7.

Zu Beginn erfolgt immer eine bilaterale, klinische Untersuchung, mittels Palpation und Sonographie. Wenn das Ergebnis dieser Voruntersuchung ohne pathologischen Befund war, wird als nächstes unterteilt nach der Größe des Primärtumors (Abb. 5).

Beim lokal begrenzten Vulvakarzinom, welches <1 mm tief infiltrierend wächst (pT1a, FIGO Ia), besteht die Besonderheit, dass das Risiko für Lymphknotenmetastasen gering ist, sodass kein invasives Staging der Leisten indiziert ist. Sobald ein makroinvasives Vulvakarzinom mit einer Infiltrationstiefe von >1 mm (T1b, FIGO Ib) vorliegt, soll eine operative Abklärung erfolgen (27, 91). Das lokal begrenzte Karzinom schließt Infiltration von Nachbarorganen aus und befällt lediglich die Vulva und das Perineum. Ist das Karzinom dabei unifokal lokalisiert, ≤ 2 cm groß und >1 cm von der Mittellinie der Vulva entfernt, so genügt die operative Untersuchung der ipsilateralen Leistenlymphknoten, andernfalls wird bilateral gestagt. Die invasive Untersuchung kann im pT1b oder T2 Stadium mittels Sentinel-Lymphonodektomie oder inguinofemorale Lymphonodektomie (LNE/Dissektion) erfolgen.

Befindet sich das vorliegende Vulvakarzinom bereits in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (>T2, Infiltration der Vagina, Urethra oder des Anus), so wird primär eine detailliertere Bildgebung mittels (PET-) CT oder MRT durchgeführt und auffällige Lymphknoten (LK) zur Sicherung der Diagnose feinnadelbiopsiert (78). Daraufhin erfolgt eine LNE. Wenn die LK in den Voruntersuchungen (Bildgebung und Biopsie) bereits eine tumoröse Infiltration vorweisen, ist eine Radiotherapie der Leisten und des Beckens indiziert. Andernfalls richtet sich die Indikation zur adjuvanten Therapie nach dem Befund der LNE. Letztere beinhaltet die Entfernung der oberflächlichen (inguinalen) und der tiefen (femorale) LK unterhalb der Fascia cibrosa. Dabei sollten circa sechs LK pro Seite reseziert werden (35).

Aus der großzügigen Entfernung der Lymphknoten resultieren häufig postoperative Komplikationen, wie die Ausbildung von Lymphozelen, Wundinfektionen, Lymphödemen der Beine und Erysipelen (92-94).

Um die postinterventionelle Morbidität zu senken, wird heutzutage die Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) bevorzugt, welche deutlich gewebeschonender ist. Diese Methode ermöglicht es nur einzelne Lymphknoten zu entfernen, welche als Wächterlymphknoten den Status der Leistenlymphknoten repräsentieren, und somit das Risiko für Lymphödeme und Wundheilungsstörungen zu reduzieren (95). Allerdings stellt die SLNE nur unter bestimmten Umständen eine Option dar. Der Primärtumor muss <4 cm groß und auf die Vulva beschränkt sein (pT1). Des Weiteren sollte lediglich eine unifokale Lokalisation vorliegen und die Leistenlymphknoten klinisch unauffällig sein. Außerdem ist ein Ultrastaging, inklusive Immunhistochemie, durch den Pathologen indiziert, um kleinste Metastasen zu erfassen (35). Wird bei der SLNE kein LK detektiert, erfolgt eine LNE (13). Es gilt die Patientin vorher ausführlich über die Vorteile und Risiken der beiden Methoden aufzuklären (35, 42). Die Falsch-Negativ-Rate der SLNE Methode beträgt laut Levenback et al. (2012) drei Prozent und das Risiko durch einen primär falsch-negativen Sentinel Befund ein inguinofemorales Leistenlymphknotenrezidiv zu entwickeln, liegt ebenfalls bei circa drei Prozent (86, 96). Sollte aus persönlichen Gründen eine SLNE, sowie eine LNE abgelehnt werden, so empfiehlt sich eine Bestrahlung von Vulva, Leisten und dem kleinen Becken (78).

Wurden unilateral in der histopathologischen Untersuchung Metastasen des Vulvakarzinoms festgestellt, so empfiehlt sich eine Untersuchung der Leistenlymphknoten der Gegenseite und, im Falle einer primären SLNE, eine anschließende LNE beidseits (35). Gegenstand aktueller Studien ist das Vorgehen bei <2 mm großen, einzelnen Metastasen in der Sentinelbiopsie. Es wird überprüft, ob eine adjuvante Radiotherapie, statt einer anschließenden LNE, ausreicht. Liegt ein extrakapsuläres Wachstum vor oder sind die Metastasen >2 mm groß, so ist die LNE in jedem Fall indiziert (35). Die Radiotherapie der Vulva, der Leisten und des kleinen Beckens folgen, wenn mehr als zwei an der Zahl, fixierte/exulzerierte Leistenlymphknotenmetastasen, extrakapsuläres Wachstum oder eine Metastase im Durchmesser ≥ 5 mm vorliegen (Abb. 5-7) (13). Die Bestrahlung wird teils mit einer Chemotherapie kombiniert, welche als Radiosensitizer dient.

Demnach wird bei einer einzelnen, kleinen Metastase, welche nicht über den LK hinauswächst, sowie bei tumorfreien, resezierten LK nach der SLNE oder LNE keine weitere Therapie angeschlossen (97-99) zit. nach (13).

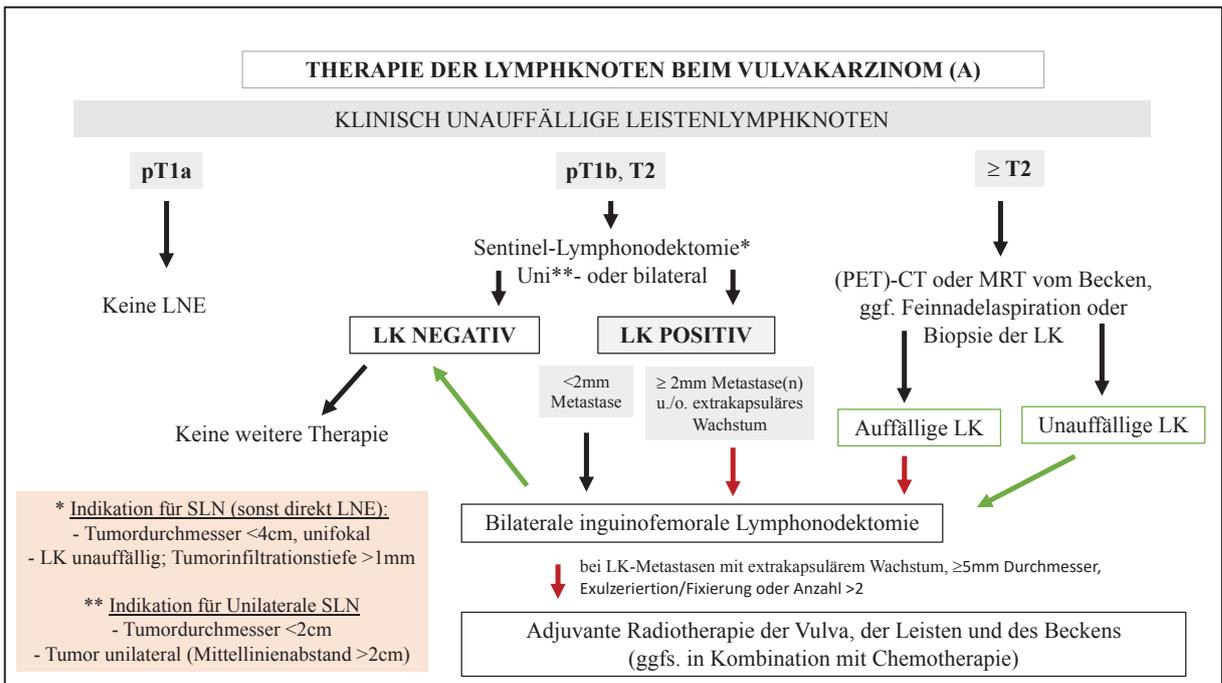


Abb. 5: Therapieschema bei klinisch unauffälligen Lymphknoten und Vorliegen eines Vulvakarzinoms (A) (13, 35, 78)

Für den Fall, dass die Lymphknoten bereits in der klinischen Untersuchung auffällig sind, exulzeriert oder als verbackene Lymphknotenpakete tastbar, wird unabhängig von der Größe des Primärtumors vorgegangen (Abb. 7) (13). Es ist wahrscheinlich, dass die Vorteile einer Resektion ausschließlich der vergrößerten, malignen Lymphknoten (Debulking) im Gegensatz zu einer kompletten Leistendisektion, für die Patientinnen überwiegen (13, 35). Dies ist aktuell Gegenstand der Forschung (100). Adjuvant und teilweise auch neoadjuvant, wird radiotherapiert, um eine Resektion tumoröser LK primär zu ermöglichen. Häufig erfolgt eine simultane Chemotherapie zur Erhöhung der Ansprechrate (101). Eingeschlossen in das Radiotherapiefeld werden Vulva, Leistenlymphknoten und das kleine Becken (pelvine, iliakale LK) (13).

Insgesamt sind pelvine Metastasen selten, circa 10% der erstdiagnostizierten Vulvakarzinom Patientinnen sind betroffen (35, 98). Liegen befallene Leistenlymphknoten vor, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf bis zu 28% (102). Insbesondere, wenn es sich um zwei oder mehr Metastasen, extrakapsuläres Wachstum und/oder eine Metastasengröße >5 mm handelt.

Sind histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen worden, jedoch ein unauffälliger Befund in der Bildgebung der pelvinen LK, erfolgt eine Radiotherapie des kleinen Beckens (35). Liegen die o.g. Risikofaktoren vor und stellen sich die pelvinen LK radiologisch vergrößert dar, so kann eine laparoskopische (pelvine) Lymphonodektomie indiziert sein. Dieses operative Staging hat den Vorteil, tumorfreie pelvine LK zu erfassen und somit eine

Übertherapie durch adjuvante Bestrahlung des Beckens zu vermeiden (35). Eine Operation würde im Sinne eines Debulkings durchgeführt werden. Die Datenlage bezüglich des Vorgehens bei pelvinen Metastasen ist gering und es werden weitere Studien benötigt, um eine gesicherte Aussage zur bestmöglichen Therapie treffen können (103).

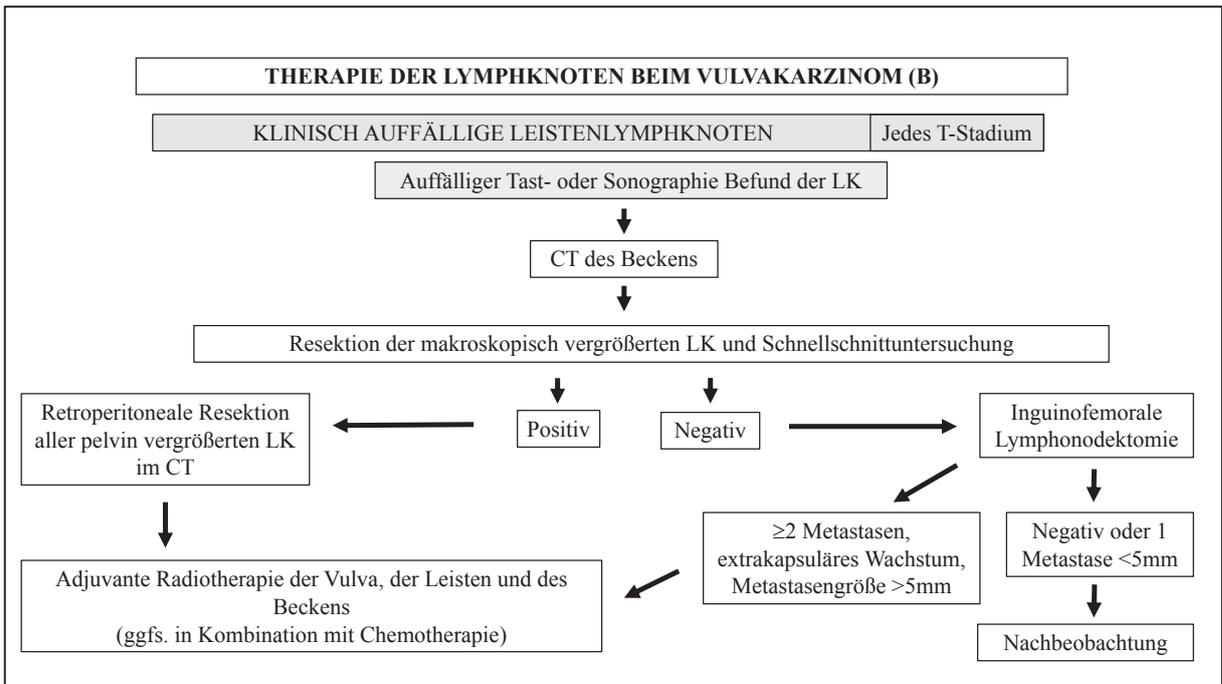


Abb. 6: Therapieschema bei klinisch suspekten Lymphknoten und Vorliegen eines Vulvakarzinoms (B) (13, 25, 35, 78)

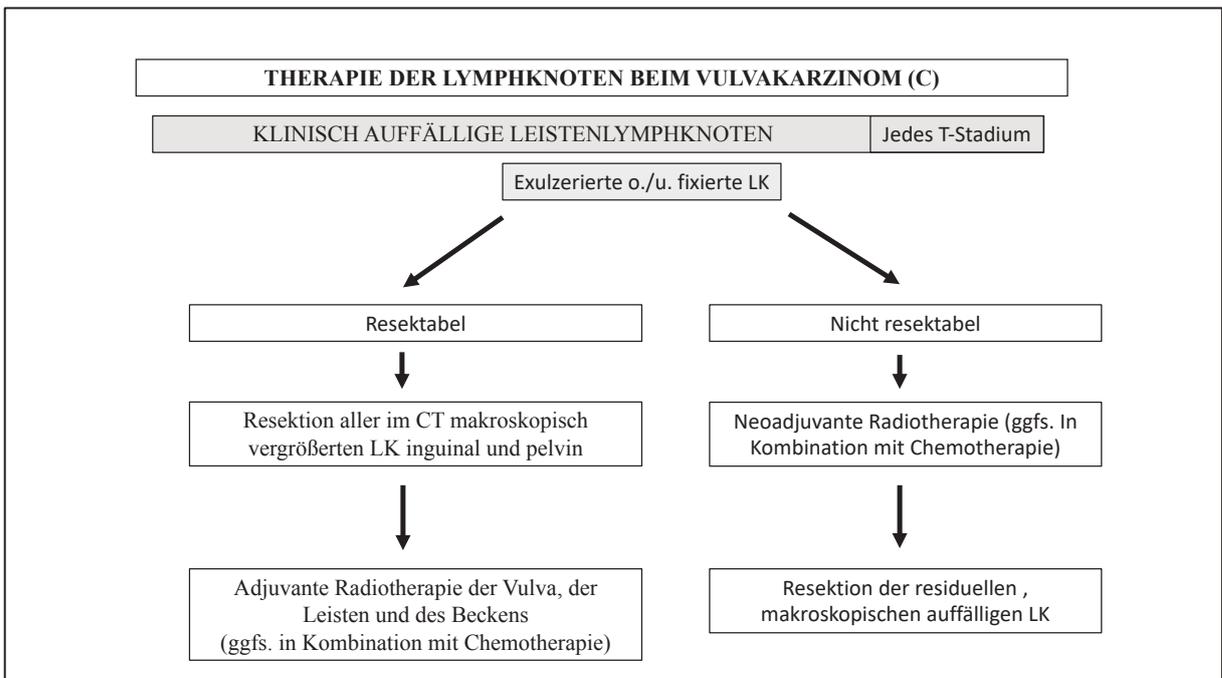


Abb. 7: Therapieschema bei klinisch eindeutig auffälligen Lymphknoten und Vorliegen eines Vulvakarzinoms (C) (13, 25, 35, 78)

1.3.3. *Zukünftige Therapieaussichten*

Die Herstellung monoklonaler Antikörper zur Therapie des Vulvakarzinoms befindet sich in der Entwicklung (35). Ein Beispiel sind Tyrosinkinase Inhibitoren wie Gefitinib und Erlotinib, welche den Wachstumsfaktor EGFR beeinflussen, der zu unkontrollierter Zellvermehrung im Tumor führt. In Kombination mit einem weiteren Wachstumsfaktor (Her2/neu) Blocker, z.B. Trastuzumab, konnte in menschlichen Vulvakarzinomzellen eine erhöhte Empfindlichkeit für einer Radiotherapie festgestellt werden (10) zit. nach (104, 105).

1.3.4. *postoperative Komplikationen*

Durch die Operation an der Vulva kann es abhängig vom Ausmaß der Resektion zu Beeinträchtigungen kommen. Es besteht stets ein Risiko für Wundheilungsstörungen, welches mit der Größe der Wunde und Komorbiditäten durch die Patientin selbst steigt. Des Weiteren können Organdysfunktionen, wie Miktions- und Defäkationsbeschwerden, Inkontinenz, eine sexuelle Funktions- und Körperschema-Störung resultieren (29, 92-94). Durch eine Bestrahlung des Tumorbetts können Vaginalstenosen, -Trockenheit und -Fibrose entstehen (29, 35).

Die Operation an den Leisten, insbesondere die inguinofemorale Lymphonodektomie (LNE), geht häufig (20-69%) mit Lymphödemen und chronischem Lymphstau der unteren Extremität einher, welches behandlungsbedürftig ist (93, 106, 107) zit. nach (27). Des Weiteren treten auch hier Wundheilungsstörungen (14-44% der Fälle) und Lymphozelen (30% der Fälle), bevorzugt nach LNE, auf (93) zit nach (27).

Die verwendeten Chemotherapeutika haben zum Teil ein hohes emetogenes Potenzial und können zu Unfruchtbarkeit und Zweitkarzinomen führen (35).

1.4. Prävention

Als primäre Prävention des HPV-induzierten Karzinoms lässt sich zum einen die bestmögliche Vermeidung genitaler HPV-Infektionen und zum anderen die eingeführte Vakzinierung gegen das Virus nennen. Die Impfung wird allen Jungen und Mädchen im Jugendalter empfohlen. Der aktuelle Impfstoff ist nonavalent und enthält die häufigsten Verursacher (HPV 16, 33, 18) der u-VIN und der invasiven Karzinome (29, 35, 36). Eine positive Wirkung durch Reduktion der Inzidenzen, wird stark vermutet und wird aktuell untersucht (20, 29, 36, 108, 109).

Ob eine konstante Therapie des LSA zur Primärprävention eines Teils der HPV-unabhängigen Karzinome führt, ist noch unklar (110).

Als Sekundärprävention ist die regelmäßige gynäkologische Vorsorge zu nennen (35). Dabei ist insbesondere bei jüngeren Frauen auch der Bereich zwischen der Urethra und der Klitoris zu inspizieren. Karzinome liegen hier oft verdeckt (27).

Als tertiäre Prävention gilt die zeitgerechte Therapie identifizierter präkanzeröser Läsionen (13). Alle u- und d-VIN Läsionen, sowie der LSA, sollten auch nach Beginn der Therapie regelmäßig kontrolliert, sowie großzügig Biopsien aus verdächtigen Herden entnommen und histologisch abgeklärt werden, um ein invasives Karzinom nicht zu übersehen (35).

1.5. Nachsorge

Im Anschluss an die Behandlung im Krankenhaus, sollte den Patientinnen eine medizinisch-onkologische Rehabilitation angeboten werden (35).

Es gilt bei allen Patientinnen eine regelmäßige Nachsorge der Primärtherapie anzuschließen, um ein mögliches Rezidiv früh zu erfassen. Gegenstand der Nachsorge ist eine krankheitsspezifische und symptombezogene Anamnese, sowie eine klinische Untersuchung. Eine Bildgebung wird lediglich bei gezielter Fragestellung durchgeführt (35). Die Kontroll-Intervalle sind in den ersten drei Jahren mit zwölfwöchigen, im Anschluss für weitere zwei Jahre in sechsmonatigen Abständen festgelegt. Mit Beginn des sechsten Jahres postoperativ kann die Nachsorge gemeinsam mit der regulären gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung alle zwölf Monate erfolgen (78).

1.6. Rezidive und Prognosen

Zu Veranschaulichung der Überlebensraten abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung bei Erstdiagnose (nach FIGO Klassifikation) dient die Tabelle 4.

Tabelle 4 Überlebensraten (%) in Abhängigkeit vom FIGO Stadium

Bemerkung zur Tabelle: Es handelt sich um die Überlebensraten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva (10) modifiziert nach (111)

FIGO Stadium	Anzahl der Patientinnen	Gesamtes Überleben (%)		
		1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
I	286	96,4	90,4	78,5
II	266	87,6	73,2	58,8
III	216	74,7	53,8	43,2
IV	71	35,3	16,9	13,0

Rekurrenente Läsionen werden zumeist bei Nachsorgeuntersuchungen entdeckt. Die Symptomatik beläuft sich, ähnlich wie beim Primärtumor, auf Schmerzen, Blutungen und knotige Tastbefunde (112). Es wird unterschieden zwischen lokalen an der Vulva gelegenen, regionalen Leistenlymphknoten- (LK), fernerer Beckenlymphknoten und weiter distal gelegenen Rezidiven. Bei Leisten- oder pelvinen Lymphknotenrezidiven sollte vor der Therapie eine Fernmetastasierung mittels Bildgebung, z.B. MRT und CT, ausgeschlossen werden (35). Verschiedene Rezidivrisikofaktoren und das Ausmaß ihres Einflusses sind umstritten. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) hat, basierend auf der aktuellen Studienlage und Expertenmeinungen, in der aktualisierten Leitlinie von 2015 eine Auflistung der wichtigsten Rezidivrisikofaktoren festgehalten (Tabelle 5) (113). Liegt ein Rezidiv vor, so erfolgt zunächst eine operative Therapie, wobei eine vollständige R0-Resektion angestrebt wird (35, 114). Bei operablen Leistenrezidiven wird adjuvant radiochemotherapiert. Gelingt dies, liegt die 5-Jahres Überlebensrate bei 29-60%. Liegt ein inoperables Rezidiv vor, so ist die Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie indiziert. War diese bereits Teil der primären Therapie, so wird von einer erneuten Bestrahlung Abstand genommen, da die Komplikationsrate deutlich erhöht und ein Vorteil nicht ausreichend untersucht ist. In diesem Fall gilt die Situation als palliativ und es erfolgt eine Therapie nach dem *best supportive care* Prinzip. Die Prognose von inoperablen inguinalen und pelvinen Rezidiven ist mit einer Überlebensrate von 5-27% schlecht (35). Liegt eine Fernmetastasierung vor, so ist unter strenger Indikationsstellung eine systemische Therapie mittels eines einzelnen Chemotherapeutikums möglich. Die 5-Jahres Überlebensrate bei M1-Situation oder multiplen Rezidiven ist sehr gering (0-8%) (35, 82).

Tabelle 5 Morphologische Prognosefaktoren für das invasive Vulvakarzinom >pT1b (35)

Name	Risiko-/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Tumorstadium	Ja	Ja
Lymphknoten (LK-) Status	Ja	Ja
Größe der inguinalen LK-Metastasen	Ja	Ja
Zahl metastatisch befallener inguinaler LK	Ja	Ja
Extrakapsuläre Ausbreitung inguinaler LK-Metastasen	Ja	Ja
Resektionsränder Residualtumorstatus (R-Klassifikation)	Ja	Ja
Invasionstiefe in mm	Ja	Nein
Histologischer Tumortyp	Ja	Ja (Lymphonodektomie ja/nein)
Multifokalität des Tumors	Unklar	Ja
Peritumorale VIN	Unklar	Ja
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	Unklar	Nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	Unklar	Nein
Veneninvasion (V-Status)	Unklar	Nein
Grading (G-Status)	Unklar	Nein
Dreidimensionale Tumorgroße (in cm)	Unklar	Nein
HPV Nachweis im Karzinom	Unklar	Nein
Invasionsmuster	Unklar	Nein
Ausmaß der Metastase im befallenen LK	Unklar	Nein
Ulzeration des Tumors	Nein	Nein
Bilateralität inguinaler LK-Metastasen	Nein	Nein
Immunhistochemisches Ultrastaging von LK auf Metastasen	Unklar	Unklar
Molekulare Marker	Nein	Nein

2. Motivation und Ziele dieser Arbeit

Aufgrund der insgesamt geringen Inzidenz des Vulvakarzinoms existieren nur wenige verlässliche, große Studien, welche Rezidivrisiko- und Prognosefaktoren, sowie die (Rezidiv-) Therapie und Nachsorge untersuchen (10).

Die Frauenklinik der Universität Düsseldorf verfügt über eine große Dysplasie-Einheit sodass die Anzahl der aufgrund eines Vulvakarzinoms behandelten Patientinnen vergleichsweise groß war und eine Analyse ermöglichte. Der beobachtete Anstieg der Neuerkrankungsrate, insbesondere die starke Zunahme jüngerer Frauen, sowie die zunehmende Betroffenheit der vorderen Kommissur verstärkte die Notwendigkeit für evidenzbasierte Leitlinien, die eine optimale Therapie ermöglichen (7, 115). Aufgrund der drohenden Gefährdung der Lebensqualität sowie Kontinenz dieser Frauen, sollte es zur Klitoridektomie oder Urethrateilresektion kommen, wurde in solchen Fällen, nach ausführlicher Aufklärung und Einverständnis der Frauen, auch reduzierte Resektionsrandabstände bei der primären Exzision des Karzinoms geduldet. Da der minimalste histopathologisch tumorfreie Resektionsrandabstand nach wie vor ein sehr umstrittener Prognosefaktor für (Lokal-) Rezidive ist, liegt Relevanz der Überprüfung dieser Annahme, insbesondere im Hinblick auf die neuen Umstände, auf der Hand (113). Es ist anzunehmen, dass eine gewebeschonende Operation, in Form von reduzierten Resektionsrändern mit einer höheren postoperativen Lebensqualität der Frauen, durch eine Reduktion der perioperativen Morbidität (Wundheilungsstörungen, Kontinenz Problematiken, sexuelle Dysfunktion) und geringeren Veränderung des äußeren Erscheinungsbildes, einhergeht (116, 117). Dabei sollte gleichzeitig die größtmögliche onkologische Sicherheit erreicht werden, da bei Eintreten eines Rezidivs die Überlebenswahrscheinlichkeit bekanntlich deutlich eingeschränkt ist (112). Um der Antwort auf diese Frage näher zu kommen wird in dieser Studie die Assoziation zwischen Resektionsrandgrößen und den verschiedenen Rezidivraten, sowie der krankheitsfreien Überlebensrate (Disease-free Survival, DFS) überprüft. Die Arbeitshypothese lautet, dass eine Reduzierung der Resektionsrandabstände weder zu vermehrten Rezidiven, noch zu einer Erniedrigung des DFS führt. Um Verzerrungen zu minimieren und die Genese der Lokal- und Leistenlymphknotenrezidive detaillierter zu verstehen wird simultan der Einfluss weiterer klinischer und pathologischer Rezidivrisiko- und Prognosefaktoren analysiert.

Material und Methoden

1. Patientinnenkollektiv

In dieser Studie wurden 150 Patientinnen, welche an einem Plattenepithelkarzinom der Vulva litten, untersucht. Der eingeschlossene Zeitraum umfasste durchgeführte Operationen zwischen 10.02.2004 - 09.12.2014. Das mittlere Patientinnenalter betrug $60,28 \pm 16,39$ Jahre.

Die Mehrheit, 140 Patientinnen, wurde in der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf therapiert. Bei zehn Patientinnen fand die primäre Operation an der Vulva extern statt. In jedem Fall lag ein histopathologischer Befund mit der Angabe über die Resektionsrandgröße (in mm), ein Nachweis über die Entität des (Plattenepithel-) Karzinoms der Vulva, sowie das Ergebnis über das histopathologische Leistenlymphknoten-Staging und die Nachsorgebefunde vor.

Andere Neoplasien der Vulva, wie maligne Melanome, Adenokarzinome, Morbus Paget, Basalzellkarzinome und Sarkome, sowie *Carcinoma in situ* (CIS) und mikroinvasive Karzinome (pT1a) wurden ausgeschlossen und lediglich makroinvasive Plattenepithelkarzinome der Vulva (\geq pT1b) berücksichtigt.

2. Datenerhebung und Studiendesign

Es handelte sich um eine unizentrische und retrospektive Studie, welche an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums in Düsseldorf (UKD) durchgeführt wurde.

Die klinischen Daten der Patientinnen, die histopathologischen Merkmale der diagnostizierten Vulvakarzinome und die Informationen über erfolgte Therapien und Nachsorgen, wurden den Patientinnenakten, dem Krankenhausinformationssystem *Medico*, sowie einem spezifischen Fragebogen entnommen.

Dabei wurden folgende Parameter erhoben: Alter bei Erstdiagnose, führende Symptomatik, Tumorlokalisation, -größe und -infiltrationstiefe, Tumorformel/Stadium inklusive Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status, benachbarte VIN- oder Lichen sclerosus et atrophicus-Läsionen, HPV-DNA; Operationsdatum, Art der Vulva-Operation, postoperative Komplikationen, adjuvante Therapiemaßnahmen; Befunde der Nachsorgeuntersuchungen und gegebenenfalls Informationen über ein Rezidiv, dessen Lokalisation und Therapie, sowie die Mortalität. Zur Vervollständigung der Daten, insbesondere hinsichtlich der Nachsorge und Details möglicher Rezidive, wurde 2018 nach Erhalt des positiven Ethikvotums ein o.g. eigens erstellter Fragebogen an alle Patientinnen versandt (s.u.).

Gesammelt wurden die Daten in *Microsoft Excel* Tabellen in pseudonymisierter Form mittels arabischer Zahlen-Nummerierung. Für die Bearbeitung der pseudonymisierten Daten wurde unter anderem die *Microsoft Excel for Mac* (Version 16.16.5) verwendet. Zum Verfassen dieser Dissertation wurde *Microsoft Word for Mac* (Version 16.16.5) genutzt.

2.1. Operative Versorgung

Alle in diese Auswertung eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine operative Therapie des Vulvakarzinoms, sowie ein invasives Staging der Leistenlymphknoten. Dieses erfolgte zumeist mittels Sentinel-Lymphonodektomie oder bei klinischem Verdacht auf eine stattgehabte Metastasierung mittels inguinofemorale Leistenlymphknotendissektion. Durchgeführt wurde die operative Therapie des Vulvakarzinoms am Universitätsklinikum Düsseldorf zumeist von Frau Prof. Dr. Monika Hampl.

Die Vulvakarzinome wurden, je nach Ausmaß der Befunde, mittels radikaler lokaler Exzision, Hemivulvektomie oder kompletter Vulvektomie in Drei-Schnitt-Technik reseziert. Bei kleinen Tumoren in der Nähe kritischer Strukturen (v.a. Klitoris, Urethra oder Anus) wurde entsprechend der Leitlinie den Frauen eine Tumorsektion mit eingeschränkter Radikalität angeboten und auf den herkömmlichen Randabstand von >8 mm verzichtet (27, 118). Dabei wurden Randabstände von 3-4 mm zum Vorteil eines Organerhalts (v.a. Klitoris/Urethra) toleriert. Dies stellte insbesondere bei jungen Patientinnen ohne Risikofaktoren, guter Compliance und kleinen Karzinomen eine Option dar. Präoperativ fand eine detaillierte Aufklärung bezüglich eines möglicherweise erhöhten Rezidivrisikos statt (27). Aufgrund dieser Vorgehensweise konnten einige Fälle mit geringeren Resektionsrandabständen dokumentiert werden.

Ziel dieser Studie ist es, der Frage nachzugehen, ob bei diesen reduzierten Randabständen in unserem Krankengut eine erhöhte Rezidivrate und/oder ein reduziertes krankheitsfreies Überleben zu verzeichnen ist.

2.2. Bestimmung des Resektionsrandabstands

Die formalinfixierten und paraffineingebetteten Tumorpräparate wurden nach Hämatoxylin-Eosin Färbung vom pathologischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf intraoperativ per Schnellschnittverfahren und postoperativ vollständig mikroskopisch untersucht. Der jeweilige histologische Befund, inklusive pathologischer Tumorformel, -größe, -infiltrationstiefe und dem minimalsten, tumorfreien Resektionsrandabstand (in mm) zum Präparaterand (an vier Stellen), war anschließend im *Medico* System der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf einsehbar.

2.3. Postoperativer Verlauf und Nachsorge

Der Primäroperation schloss sich ein festgelegtes engmaschiges Nachbeobachtungsschema an, sodass ein mögliches Rezidiv früh erkannt werden konnte (27). Den Patientinnen wurde empfohlen die ersten zwei Jahre nach der Primäroperation alle drei Monate und weitere drei Jahre lang alle sechs Monate eine Nachsorgeuntersuchung in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf oder bei der niedergelassenen Gynäkologin/dem niedergelassenen Gynäkologen durchführen zu lassen. Sollte es zwischen diesen Intervallen zu Auffälligkeiten oder Komplikationen kommen, wurde den Patientinnen angeraten jederzeit vorstellig zu werden.

3. Fragebogen

Um weitere Informationen, insbesondere über ein mögliches Rezidiv und dessen Diagnosezeitpunkt, einzuholen, wurde ein Fragebogen erstellt und an alle Patientinnen versendet. Der Zeitpunkt der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung oder der Antwort auf den Fragebogen stellte das Ende der Nachbeobachtungszeit dar. Es wurden außerdem allgemeine Aspekte (Beruf, Nationalität, Name des Frauenarztes), eine gynäkologische Anamnese (LSA, HPV, gyn. Infektionen, Nachsorge Intervalle, gyn. Karzinome), ursprünglich führende Symptomatik beim Vulvakarzinom (Brennen, Schmerzen), Lebensqualität nach der Behandlung im Vergleich zur präoperativen Situation und etwaige Einschränkungen (Ödeme, Inkontinenz, sexuelle Dysfunktion) im postoperativen Verlauf, abgefragt. Der Fragebogen befindet sich zur Einsicht im Anhang.

4. Statistische Auswertung

Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde *IBM SPSS Statistics* (Version 25) eingesetzt. Der deskriptive Teil der Statistik wurde mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, sowie Mittelwerten und Standardabweichungen, beschrieben.

Der Einfluss klinisch-pathologischer Prognosefaktoren (unabhängige Variablen) auf die Rezidivraten (abhängige Variablen) wurde zunächst univariat analysiert. Lagen nominalskalierte Variablen und ein Gruppenvergleich (z.B. die Nodal-Gruppen) vor, wurde der normale Pearson-Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) und, bei 2x2 Tabellen, der exakte Fischer Test verwendet. Handelte es sich um intervallskalierte Daten (mm, Jahre) und eine ausreichend große Stichprobengröße ($n > 30$), wurde, laut dem zentralen Grenzwertsatz der Statistik, eine asymptotische Normalverteilung vorausgesetzt. Daher wurden in diesem Fall verteilungsunabhängig parametrische Tests eingesetzt (Mittelwerte). Dazu wurde regelmäßig der T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen.

Univariat identifizierte, signifikante Faktoren (bezüglich der Rezidivraten) wurden anschließend schrittweise zwecks multivariater Analyse einer logistischen Regression (Methode vorwärts bedingt) zugeführt. Im Falle der Disease-free Survival Raten wurde der Faktoreinfluss univariat mittels Kaplan-Meier Methode und multivariat mittels Cox Regression bestimmt.

Alle p-Werte waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde jeweils für ein alpha-Niveau von $\leq 0,05$ festgelegt. Dies entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$, die Nullhypothese fälschlich zu verwerfen.

5. Begriffsdefinitionen

Gesamte Kohorte, nodal-negative und nodal-positive Gruppe

Die gesamte Kohorte umfasst alle in diese Studie einbezogenen Patientinnen. Teilweise ist eine weitere Unterteilung der Betroffenen in eine primär nodal-negative und nodal-positive Gruppe sinnvoll. Diese beschreibt ihren Nodalstatus bei Erstdiagnose, wobei nodal-negativ für histopathologisch nachgewiesene tumorfreie Leistenlymphknoten und nodal-positiv für tumorös infiltrierte Lymphknoten der Leiste oder gar des kleinen Beckens steht.

Minimaler tumorfreier Resektionsrand

Bei dieser Angabe handelt es sich um die kleinste Resektionsrandgröße zwischen Tumor- und Präparaterand. Bei Exzision eines Vulvakarzinoms wird an das Malignom angrenzendes (gesundes) Gewebe mit exzidiert. Dieser Sicherheits- oder Resektionsrandabstand zum Tumor soll eine vollständige (R0) Resektion garantieren und ein mögliches Rezidivrisiko reduzieren. Die tumorfreien Resektionsrandabstände werden nach Formalinfixation und Hämatoxylin-Eosin-Färbung des Tumorpräparats durch einen Histopathologen mikroskopisch ausgemessen. Dabei wird auf absolute Tumorfreiheit in allen Präparateenden geachtet und die Größen der Randabstände nach lateral und basal in mm angegeben. Beim minimalsten tumorfreien Resektionsrandabstand handelt es sich um die kleinste, im Präparat vorliegende Randgröße.

Infiltrationstiefe

Es handelt sich um die Invasionstiefe des Karzinoms in Millimeter. Gemessen wird sie zwischen der Basalmembran des Plattenepithels und dem tiefsten vom Tumor infiltrierte Punkt im Gewebe.

Rezidivrate (allg./lokal/LK-RR)

Diese Größe wird zumeist in Prozent angegeben und beschreibt die Häufigkeit mit der ein Rezidiv in einer definierten Gruppe eingetreten ist. In dieser Arbeit umfasst die allgemeine Rezidivrate (RR) jegliche Art der Rezidive, während die lokale RR sich primär auf die Vulva und die LK-RR sich auf die Leistenlymphknotenrezidive bezieht.

Disease-free Survival (DFS)

Bei diesem Begriff handelt sich um eine statistisch ermittelte Anzahl an Monaten, welche die Dauer des krankheitsfreien, also rezidivfreien, Überlebens nach einer primären Tumoroperation angibt. Der Endpunkt ist entweder das Eintreten eines Tumorrezidivs jeglicher Art, das Todesdatum oder der Zeitpunkt des letzten dokumentierten Kontakts zu der Patientin. Dieser Kontakt fand entweder im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen im UKD oder bei niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen statt. Im zweiten Fall wurde die Information diesbezüglich über einen an die Patientinnen verschickten Fragebogen erhoben.

6. Ethikvotum

Ein Ethikantrag wurde gestellt und mittels positivem Ethikvotum am 26.04.2017 durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Studennummer 5433).

Ergebnisse

1. Deskriptive Statistik

1.1. Klinische Charakteristiken

1.1.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 150 Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Vulva in diese Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug $60,28 \pm 16,39$ Jahre.

1.1.2. Vorerkrankungen/Präkanzerosen

Die Angabe über einen vulvären Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) lag bei 149 von 150 Patientinnen vor, wovon 31 (20,8%) Patientinnen an einem LSA litten.

Die Dokumentation des Befundes des Humanen Papilloma Virus (HPV) Abstrichs lag insgesamt bei 54% der Patientinnen vor und war in 20 (24,7%) Fällen positiv.

Die Information über die Testung auf das HPV im Tumorresektat war bei 49,3% der Patientinnen vorliegend und 28 (37,8%) waren nachweislich erkrankt.

Die Inzidenz von vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) in der Kohorte war mit acht Fällen (5,4%) insgesamt sehr gering. Eine unzureichende Dokumentation simultaner VIN ist anzunehmen.

1.2. Pathologische Charakteristiken/Prognosefaktoren

1.2.1. Tumorcharakteristiken

Die mittlere Tumorgröße betrug $24,47 \pm 17,4$ mm in der gesamten Kohorte. Insgesamt waren die Hälfte aller Tumore bei Erstdiagnose ≤ 2 cm (48,7%) und die andere Hälfte größer als 2 cm (51,3%). Die mittlere Tumordinfiltrationstiefe betrug $6,16 \pm 5,8$ mm.

Das verhornte Vulvakarzinom (92,4%) war im Vergleich zum unverhornten Typ (7,6%) deutlich häufiger vertreten.

Das häufigste vom Karzinom betroffene Areal der Vulva war die vordere Kommissur mit 115 Fällen (76,7%), gefolgt von lateralen Anteilen, wie den Labien in 33 (22%) und schließlich der hinteren Kommissur in 19 (12,7%) Fällen. Einige Tumore waren bei Erstdiagnose bereits sehr groß, sodass sie mehrere Anteile der Vulva einnahmen oder primär eine Multifokalität vorlag. Letzteres kam in 19 (12,7%) Fällen vor.

Die Mehrheit der Vulvakarzinome, 128 (85,3%) Fälle, wurde im T1 Stadium diagnostiziert, bevor es zu einem Nachbarorganbefall kam. Ein T2-Stadium lag bei 22 (14,7%) und ein T3 bei keiner der Patientinnen vor. Waren primär Nachbarorgane bereits infiltriert so war vor

allein die Klitoris in 36 Fällen (24%) und die Urethra in 15 (10%) Fällen betroffen. Eine Anusinfiltration lag bei 2 (1,3%) und eine Vaginalinfiltration bei 7 (4,7%) der Patientinnen vor.

Eine Infiltration der Lymphgefäßbahnen konnte bei 21 (14,9%) und eine Blutgefäßinvasion bei einer einzigen Patientin histopathologisch nachgewiesen werden. Eine Invasion der Perineuralscheide lag in 9 (6,5%) Fällen vor.

Die absolute Mehrheit (96,6%) der Karzinome war mittelgradig differenziert (G2). Lediglich vier (2,7%) Patientinnen wiesen einen G1- und eine Patientin (0,7%) einen G3-Tumor vor.

1.2.2. Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose

1.2.2.1. Leistenlymphknoten

In 45 (30%) Fällen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die regionären Leistenlymphknoten metastatisch befallen (nodal-positiv). 12 (26,66 %) Patientinnen litten bereits an mehr als zwei Metastasen. Die durchschnittliche Größe der inguinalen Lymphknotenmetastasen betrug $3,2 \pm 8,65$ mm. Ein extrakapsuläres Wachstum lag bei 23 der 99 resezierten Lymphknoten in der Kohorte vor.

1.2.2.2. Pelvine Lymphknoten

Drei Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an Metastasen der Leistenlymphknoten litten, wiesen auch pelvine Lymphknotenmetastasen auf, davon eine sogar beidseits. Bei zweien der drei lag der Tumor an der vorderen Kommissur, im dritten Fall war das Karzinom im lateralen Vulva Bereich gelegen. Die Tumorgrößen betrugen 3,6-8,6 cm. Die Infiltrationstiefen waren zwischen 9-10 mm. Bei einem Tumor lag die Angabe zur Infiltrationstiefe nicht vor. Keine Patientin litt an Femmetastasen anderer Lokalisation.

1.2.3. Operationsmethoden

1.2.3.1. Vulva

Die häufigste, in 116 Fällen (77,3%), gewählte Operationsmethode war die partielle Vulvektomie, gefolgt von der radikalen Variante bei 23 (15,3%) und lokalen Exzision bei 11 (7,3%) Patientinnen. Eine Lappenplastik wurde in 36 Fällen (24 %) durchgeführt. Diese kam zum Tragen, sobald es größere Hautdefekte zu decken galt oder die Funktionalität bzw. Ästhetik der Vulva mit der Lappenplastik verbessert werden konnte.

1.2.3.2. Lymphknoten

Bei zwei Patientinnen lag zwar der histopathologisch bestätigte N-Status, aber nicht die Information über die Art der Leistenoperation, vor. Die insgesamt häufigste Operationsmethode zum invasiven Staging der Lymphknoten war die primäre Sentinel-Lymphonodektomie, gefolgt von der inguinofemorale Lymphonodektomie (75 Fälle, 50,7%

vs. 37,18%, 55 Fälle). In 18 Fällen (12,17%) musste nach primärer SLNE im Anschluss eine LNE durchgeführt werden.

1.2.4. Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie der Vulva erhielten insgesamt 25 (16,7%) Patientinnen. Dabei wurden lokale Nachresektionen (12 Fälle), eine adjuvante Radiotherapie (14 Fälle) und eine kombinierte Radiochemotherapie (7 Fälle) mitberücksichtigt.

In der nodal-positiven Gruppe wurde außerdem eine adjuvante Radiotherapie der Leisten bei 21 (46,7%) und eine adjuvante Radiochemotherapie bei 8 (17,8%) Patientinnen vorgenommen.

1.2.5. Resektionsrandabstand

1.2.5.1. R-Status

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen (146, 97,3%) wurde das Karzinom primär *in sano* reseziert (R0). Bei vier Patientinnen, jeweils zwei aus der nodal-positiven und aus der nodal-negativen Gruppe, konnte der Tumor bei der ersten Operation nicht gänzlich entfernt werden (R1-Situation). In einem Fall wurde eine Nachresektion durchgeführt und die Patientin erlitt ein Jahr postoperativ bei bekannter LSA Erkrankung ein Lokalrezidiv. Eine weitere Patientin erhielt postoperativ eine Radiochemotherapie. Hier lag primär eine Urethra- und eine Klitorisinfiltration vor, sodass eine weitere Resektion das Risiko einer Organdysfunktion erhöht hätte. Sie blieb während der Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren rezidivfrei. Eine weitere Patientin erhielt eine Nachresektion und blieb ebenfalls rezidivfrei. Die vierte Patientin wurde aufgrund ihres Alters (85 Jahre) nicht weiter therapiert und erlitt im Verlauf ein Rezidiv.

1.2.5.2. Minimaler tumorfreier Resektionsrand

Die mittlere Größe des minimalsten tumorfreien histopathologischen Resektionsrandabstandes betrug $4,02 \pm 2,52$ [1-14] mm. Es lag überwiegend ein 2-4 mm großer Abstand vor (51 Fälle, 34%), gefolgt von Abständen in der Größe 0-2 mm (46 Fälle, 30,7%), 4-6 mm (30 Fälle, 20%), 6-8 mm (15 Fälle, 10%) und >8 mm (8 Fälle, 5,3%).

1.3. Rezidive und Rezidivtherapie

In der gesamten Kohorte kam es bei 41 Patientinnen (27,3%) im Laufe der Nachbeobachtungszeit zu einem Rezidiv. 30 (20%) Patientinnen erlitten ein Lokal-/Vulva-, 24 (16,3%) ein Leistenlymphknoten-, 4 (2,7%) ein Becken- und 8 (5,3%) ein distales Rezidiv bzw. Fernmetastasen. Dabei traten in 17 (11,3%) Fällen die Rezidive multipel auf.

Insgesamt wurden mehr als die Hälfte (65,85%) aller Rezidive in den ersten zwei Jahren postoperativ diagnostiziert. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv betrug $19,81 \pm 20,29$ Monate.

In vier von 12 Todesfällen während der Nachbeobachtung stellte das Vulvakarzinom die Ursache dar. Die Zeitspanne von der Diagnose des ersten Rezidivs bis zum Zeitpunkt des Todes streute, auch aufgrund der geringen Fallzahl, erheblich. Sie variierte zwischen 0 bis 14,72 Monaten.

Alle Patientinnen erhielten eine Therapie des Rezidivs. Die überwiegende Mehrheit (38, 92,68%) wurde operiert, in drei Fällen eine Radiochemotherapie indiziert. Bei den operativ versorgten Patientinnen schloss sich bei 26 (68,42%) eine Radio- oder eine Radiochemotherapie an.

1.4. Disease-free Survival (DFS) nach 2 bzw. 5 Jahren

Das DFS entspricht im Deutschen dem „rezidiv- oder krankheitsfreien Überleben“. Ein Rezidiv jeglicher Lokalisation oder ein Versterben aufgrund des Karzinoms wurde als Ereignis dokumentiert und stellte den Endzeitpunkt des DFS dar.

Zwei Jahre postoperativ litten 27 Patientinnen (18%) an einem Rezidiv (jeglicher Lokalisation). Die rezidivfrei Überlebenden bildeten demnach 82%.

Fünf Jahre postoperativ waren 38 Patientinnen (25,33%) betroffen und die rezidivfrei Überlebenden umfassten 74,67% der Kohorte.

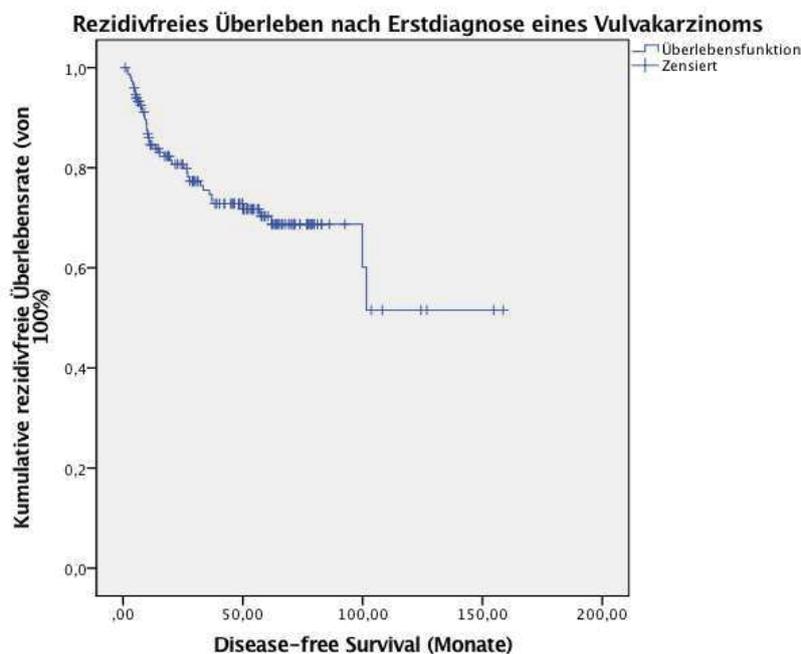


Abbildung 8: Rezidivfreie Überlebensrate nach Primärtherapie eines Vulvakarzinoms

Bemerkung: Es handelt sich um das DFS der untersuchten Kohorte, welche die Grundlage dieser Studie darstellte.

1.5. Tod

Insgesamt verstarben 12 der 150 Patientinnen (8%) im Laufe der Nachbeobachtung. Davon war in vier Fällen (2,7%) das Vulvakarzinom ursächlich beteiligt.

1.6. Nachbeobachtungszeit

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug in der gesamten Kohorte 49,4 (+/- 31,17) Monate.

1.7. Postoperative Beschwerden

Insgesamt klagten 85 Patientinnen, mehr als die Hälfte (56,7%), postoperativ über Beschwerden. Häufige Gründe waren Wundheilungsstörungen (31 Fälle, 20,7%), Lymphödem (42 Fälle, 28%), sowie Harninkontinenz (8 Fälle, 5,3%) oder andere Beschwerden wie Erysipel, Fieber, Hämatome, Lymphozelen, Granulationspolypen und Harnwegsinfekte.

Die Assoziation zwischen den verschiedenen Vulva- sowie Leisten-OP-Methoden und den aufgetretenen postoperativen Beschwerden wurden untersucht. Konnte eine Vulva Operation ohne adjuvante Therapie durchgeführt werden, erging es den Patientinnen signifikant besser als nach adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie (52% vs. 68.8% vs. 100%; $p=0,04$; Exakter Test nach Fischer).

Bezüglich der Leistenoperation ließ sich eine deutliche Steigerung der Beschwerden, sowie Einschränkungen postoperativ, bei Durchführung einer primären LNE und primären SLNE mit sekundärer LNE im Vergleich zu einer primären SLNE feststellen (78,2% und 72,2% vs. 38,7%; $p<0,001$; χ^2 -Test).

Ein postoperatives Lymphödem trat in der primär SLNE operierten Gruppe kaum und in der primären LNE sowie primären SLNE mit sekundärer LNE dagegen sehr häufig auf (9,3% vs. 47,3% vs. 50%; $p<0,001$; χ^2 -Test).

1.8. Vergleich der Nodal-Gruppen

Die Patientinnen, welche bei Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen aufwiesen (nodal-positiv, $n=50$ Frauen), waren signifikant jünger als der Durchschnitt der nodal-negativen Gruppe ($54,78\pm 17,3$ vs. $62,64\pm 15,5$; $p=0.007$; T-Test). Zudem ließ sich bei den nodal-positiven Patientinnen ein Trend zu häufigeren Tumorlokalisationen an lateralen als an zentralen Vulva-Bereichen ausmachen ($p=0,06$; Exakter Test nach Fischer).

Die nodal-positiven Patientinnen zeigten im Vergleich zur nodal-negativen Gruppe insgesamt ein weiter fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, welches sich anhand

verschiedener Tumorcharakteristiken darstellte. Die Tumorgröße war signifikant größer ($p < 0,001$; T-Test). Der Durchschnitt betrug $35,11 \pm 21,24$ mm in der nodal-positiven Gruppe und $19,87 \pm 13,11$ mm in der nodal-negativen Gruppe. Auch die mittlere Infiltrationstiefe des Tumors war signifikant erhöht ($8,341 \pm 5,54$ mm vs. $5,27 \pm 5,7$ mm; $p = 0,004$; T-Test) und es wurde öfter eine Lymphgefäßinvasion nachgewiesen ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fischer). Ein (Nachbar-) Organbefall der Klitoris und Urethra trat ebenfalls häufiger in der nodal-positiven Gruppe auf ($p = 0,01$ und $p = 0,01$; Exakter Test nach Fischer).

Therapeutisch wurde vermehrt eine radikale Vulvektomie durchgeführt, wobei das Ergebnis nicht zur Signifikanz reichte ($p = 0,051$; Exakter Test nach Fischer). Die Indikation zur Lappenplastik wurde ebenfalls öfter in der nodal-positiven Gruppe gestellt ($p = 0,01$; Exakter Test nach Fischer).

Des Weiteren war in der nodal-positiven Gruppe öfter eine adjuvante Therapie notwendig. Es wurden signifikant häufiger lokale Nachresektionen (10 Fälle, 22,2%), adjuvante Radiotherapien (14 Fälle; 31,1%) oder kombinierte Radiochemotherapien (7 Fälle, 15,6%) der Vulva ($p < 0,001$; Exakter Test nach Fischer) sowie adjuvante Radiotherapien der Leisten (21 Fälle; 46,7%) oder eine adjuvante Radiochemotherapie der Leisten (8 Fälle; 17,8%) durchgeführt.

Die Nodalgruppen waren vergleichbar bezüglich der Häufigkeit einer simultanen LSA Erkrankung ($p = 0,19$; Exakter Test nach Fischer), der Multifokalität ($p = 0,11$; Exakter Test nach Fischer), des R(0)-Status ($p = 0,16$; Exakter Test nach Fischer), der Resektionsrandgrößen ($p = 0,15$; nichtparametrischer Mann-Whitney-U-Test) und der Nachbeobachtungszeit ($p = 0,29$; T-Test). Für den Tumortypen, das T-Stadium, den Pn-, V- und G-Status (nach TNM Klassifikation) konnten keine Vergleiche angeführt werden, da die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zu klein waren. Gleiches galt für die Anzahl der durch ein Vulvakarzinom bedingten Todesfälle.

Ein Einfluss des Nodal-Status auf die allgemeine-, die Lokal-, sowie Leisten-Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, konnte in der univariaten Analyse nicht nachgewiesen werden ($p = 0,55$ und $p > 0,999$ und $p = 0,7$; Exakter Test nach Fischer; $p = 0,19$; Log-Rank Test). Bezüglich des Auftretens und der Verteilung auf die unterschiedlichen Rezidiv-Lokalisationen herrschte zwischen den Nodal-Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,53$ und $p = 0,26$; χ^2 -Test und $p > 0,999$ und $p = 0,7$; Exakter Test nach Fischer). Die mittlere rezidivfreie Zeit war in der nodal-positiven Gruppe signifikant kürzer ($10 \pm 8,87$ vs. $25,09 \pm 22,78$ Monate; $p = 0,05$; T-Test). Betrachtet man die ersten zwei Jahre postoperativ, so traten in der nodal-negativen Gruppe 12 der insgesamt 27 Rezidive (44,44%) und in der nodal-positiven Gruppe 13 der 14 Rezidive (92,86%) auf.

2. Univariate Analyse

Es wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die allgemeine, die Lokal-, sowie die Leistenlymphknoten-Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben untersucht.

Aufgrund der o.g. Vergleichbarkeit der Nodal-Gruppen hinsichtlich ihrer Rezidivaten (Gesamt, Lokal, LK), wurden die Ergebnisse der univariaten Analyse ohne Einteilung der Patientinnen nach dem Nodalstatus (positiv/negativ) aufgeführt. Des Weiteren schränkten die geringen Fallzahlen die Aussagekraft nicht signifikanter Ergebnisse stark ein, was ebenfalls einer Unterteilung entgegensprach. Dies galt v.a. für die Einflüsse auf die Lokal- und LK-Rezidivrate in der nodal-positiven Gruppe. Mangels aussagekräftiger Ergebnisse in dieser Kohorte und vergleichbarer Ergebnisse bezüglich der Einflüsse auf die verschiedenen Raten in der gesamten Kohorte und der nodal-negativen Gruppe, wurden im Folgenden alle Patientinnen dieser Studie zusammengefasst.

2.1. Einflussfaktoren auf die allgemeine Rezidivrate

Die allgemeine Rezidivrate beinhaltet alle aufgetretenen Rezidive jeglicher Lokalisation und umfasste in der gesamten Kohorte 27,3% (41 Patientinnen).

Einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate hatte die Resektionsrandgröße, die Anzahl an Metastasen bei Erstdiagnose, die Tumordinfiltrationstiefe, die LSA Erkrankung, die VIN Erkrankung sowie die Vulva- und Leistenlymphknoten-Operationsart (Tabelle 6).

2.1.1. Resektionsrandgröße

Die Patientinnen wurden nach der Größe der minimalsten, tumorfreien, histopathologisch gemessenen Resektionsränder in fünf Gruppen eingeteilt (0-2 mm, 2-4 mm, 4-6 mm, 6-8 mm, >8 mm). Mittels χ^2 -Test wurde der Einfluss des Resektionsrandabstandes auf die Rezidivrate untersucht. In der gesamten Kohorte war ein signifikanter Unterschied ($p=0,047$) zwischen den verschiedenen Resektionsrandgrößen zu verzeichnen. Unerwarteterweise zeigte sich, dass ein größerer Randabstand im Verlauf häufiger mit dem Auftreten eines Rezidivs vergesellschaftet war.

2.1.2. Anzahl der LK-Metastasen

Es zeigte sich zwar kein Unterschied bezüglich der allgemeinen Rezidivrate zwischen der nodal-negativen und der nodal-positiven Gruppe ($p=0,55$; Exakter Test nach Fischer), unterteilt nach Metastasenanzahl bei Erstdiagnose, ≤ 2 und > 2 , ließ sich jedoch ein Unterschied in der Rezidivrate verzeichnen ($p=0,04$; χ^2 -Test). Jene war in der > 2 Metastasen Gruppe stark erhöht (58,3% vs. 24,6%).

2.1.3. Tumorinfiltrationstiefe

Es zeigte sich deskriptiv eine kleinere Rezidivrate bei Infiltrationstiefen bis 2 mm (11,4%). Die Fälle mit größeren Infiltrationstiefen wiesen ähnliche Rezidivraten auf (28,7%, 29%, 30,8%). Der Unterschied reichte nicht zur Signifikanz ($p=0,19$; χ^2 -Test).

Insgesamt deutete sich an, dass eine Infiltrationstiefe von >2 mm einen Cut-off darstellen könnte, bei dem die Rezidivrate sichtlich erhöht ist. Aufgrund dieser Annahme wurde eine weitere Analyse durchgeführt, die Patientinnen nach der Infiltrationstiefe in die Gruppen ≤ 2 mm und >2 mm einteilte. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Rezidivrate bei Patientinnen der >2 mm Kohorte (11,4% vs. 29,9%; $p=0,04$; Exakter Test nach Fischer).

2.1.4. LSA

Insgesamt waren 31 Patientinnen an einem Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) erkrankt, wovon fast die Hälfte (14 Fälle, 45,2%) im Verlauf ein Rezidiv erlitt. Der exakte Test nach Fischer ergab eine signifikante Erhöhung der allgemeinen Rezidivrate im Vergleich zu Patientinnen ohne LSA Erkrankung ($p=0,02$).

2.1.5. VIN

Eine simultane vulväre intraepitheliale Neoplasie (nicht näher differenziert) lag bei acht Patientinnen bei Erstdiagnose ebenfalls vor. Fünf der Patientinnen (62,5%) erlitten im Verlauf ein Rezidiv. Der Unterschied zur Rezidivrate der VIN-freien Patientinnen war signifikant ($p=0,04$; Exakter Test nach Fischer).

2.1.6. Vulva-Operationsart

Die Therapie der lokalen Exzision hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate ($p>0,999$; Exakter Test nach Fischer), wohingegen eine Hemi-Vulvektomie mit einer erniedrigten Rezidivrate assoziiert war ($p<0,001$; Exakter Test nach Fischer). Patientinnen, die eine radikale Vulvektomie erhielten, erlitten dagegen signifikant häufiger Rezidive ($p<0,001$; Exakter Test nach Fischer).

2.1.7. Primäre Operationsmethode der LK

Die primäre SLNE mit sekundärer LNE wies die signifikant kleinste Rezidivrate auf. Darauf folgte die primäre SLNE und dann die primäre LNE (5,6% und 25,3% und 36,4%; $p=0,03$; χ^2 -Test).

2.1.8. Tumorlokalisation

Es konnte ein Trend hinsichtlich der Tumorlokalisation festgestellt werden. Das Ergebnis reicht nicht zur Signifikanz ($p=0,06$; Exakter Test nach Fischer). Es zeigte sich, dass bei lateraler Lage im Verlauf mehr Rezidive auftraten (36,2% vs. 21,7%).

2.1.9. Nicht signifikante/ weitere Ergebnisse

Folgende Faktoren wurden ebenfalls untersucht, aber kein signifikanter Einfluss auf die allgemeine Rezidivrate nachgewiesen:

Die Tumorgrößen wurden in ≤ 2 cm und >2 cm eingeteilt. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate in Bezug auf die unterschiedlichen Tumorgrößen verzeichnen ($p=0,58$; Exakter Test nach Fischer).

Das T-Stadium (T), eine Multifokalität des Primärtumors oder Lymphgefäßinvasion (L) hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate ($p=0,13$ und $p=0,17$ und $p=0,29$; Exakter Test nach Fischer). Eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate ($p=0,38$ und $p>0,999$; Exakter Test nach Fischer). Auch die Abwesenheit einer adjuvanten Therapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate ($p=0,33$; Exakter Test nach Fischer).

Bezüglich der Tumortypen (verhornt/unverhornt), des Perineuralscheiden- (Pn), des Blutgefäßinvasion- (V) und des Differenzierungsgrad-(G) Status konnte kein Einfluss untersucht werden, da die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zu klein waren und ein nicht signifikantes Ergebnis lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft hätte.

Tabelle 6: Übersicht klinischer und pathologischer Einflussfaktoren auf die Rezidivrate

Bemerkung: Es handelt sich um eine univariate Analyse die allgemeine/gesamte Rezidivrate betreffend. Die Angaben zu den verschiedenen Faktoren stellen den Status bei Erstdiagnose des Vulvakarzinoms dar.

Einflussfaktoren	Signifikanz/p-Wert
Größere Resektionsrandabstände	p=0,047
Nodal-positiv vs. nodal-negativ	p=0,55
>2 LK-Metastasen	p=0,04
Tumordinfiltrationstiefe >2 mm	p=0,04
LSA	p=0,02
VIN	p=0,04
Radikale Vulvektomie	p<0,001
Primäre LNE	p=0,03
Tumorklassifikation lateral vs. zentral	p=0,06
Tumorgröße ≤2 und >2 cm	p=0,58
T-Stadium	p=0,13
Multifokalität des Primärtumors	p=0,17
L1 histopathologisch	p=0,29
Adjuvante Radiatio	p=0,38
Adjuvante Radiochemotherapie	p>0,999

2.2. Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate

Die Lokalrezidivrate umfasste jegliche Karzinome, welche nach der Primäroperation bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit an der Vulva auftraten. Einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate hatte die Resektionsrandgröße, die Anzahl an Metastasen bei Erstdiagnose, die LSA Erkrankung und die VIN Erkrankung (Tabelle 7).

2.2.1. Resektionsrandgröße

Die Ergebnisse für die Lokalrezidivrate verhielten sich wie bei der allgemeinen Rezidivrate. Es kam bei größeren Randabständen vermehrt zu Lokalrezidiven ($p=0,02$; X^2 -Test). Patientinnen, welche im Verlauf ein Lokalrezidiv entwickelten hatten primär einen signifikant größeren Resektionsrandabstand, als Patientinnen ohne Lokalrezidiv ($5,13\pm 3,18$ mm vs. $3,74\pm 2,26$ mm; $p=0,03$; T-Test).

2.2.2. Anzahl der LK-Metastasen

Es zeigte sich zunächst kein Effekt von Lymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose auf die Lokalrezidivrate ($p>0,999$; Exakter Test nach Fischer). Wurden die Fälle unterteilt nach der Anzahl der Metastasen bei Erstdiagnose, war, gemäß der allgemeinen Rezidivrate, eine signifikante Erhöhung in der >2 im Vergleich zur ≤ 2 Metastasen-Gruppe zu verzeichnen ($16,66\%$ vs. $58,33\%$; $p=0,002$; X^2 -Test).

2.2.3. LSA

Analog zur allgemeinen Rezidivrate konnte ein signifikanter Einfluss des LSA auf die Lokalrezidivrate festgestellt werden ($p=0,002$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.4. VIN

Vereinbar mit den Ergebnissen für die allgemeine Rezidivrate konnte ebenfalls ein signifikanter Einfluss der VIN auf die Lokalrezidivrate festgestellt werden ($p=0,01$; Exakter Test nach Fischer). Die Anzahl dokumentierter VIN Erkrankungen in der gesamten Kohorte umfasste acht Fälle. Davon erlitten fünf Patientinnen ein Lokalrezidiv. Dies entsprach $62,5\%$ der VIN Fälle in der gesamten Kohorte (vier davon in der nodal-negativen Gruppe).

2.2.5. Vulva-Operationsart

Es konnte kein signifikanter Unterschied bei einer Therapie mittels radikaler lokaler Exzision nachgewiesen werden ($p>0,999$; Exakter Test nach Fischer). Bei den Patientinnen, welche eine Hemivulvektomie erhielten, kam es signifikant seltener zu Lokalrezidiven ($p=0,001$; Exakter Test nach Fischer).

Bei den Patientinnen, welche radikal vulvektomiert wurden, kam es signifikant häufiger zu Lokalrezidiven ($p<0,001$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.6. LK-OP-Art

Es zeigten sich, je nach gewählter Methode, signifikante Unterschiede bezüglich der Lokalrezidivrate, ($p=0,02$; χ^2 -Test). In der gesamten Kohorte war, wie bei der allgemeinen Rezidivrate, das Risiko am höchsten, wenn primär eine LNE durchgeführt wurde. Darauf folgte die primäre SLNE und als sicherste Methode galt die SLNE mit anschließender LNE (30,9% vs. 14,7% und 5,6%).

2.2.7. Adjuvante Therapie der Vulva

Es lagen Trends vor, dass eine adjuvante Bestrahlung und eine adjuvante Radiochemotherapie der Vulva mit erhöhten Lokalrezidivrate einhergingen. Dieses Ergebnis reichte nicht zur Signifikanz ($p=0,09$ und $p=0,63$; Exakter Test nach Fischer). Es war zudem kein Einfluss durch den Verzicht einer adjuvanten Behandlung auf die Lokalrezidivrate zu verzeichnen ($p=0,11$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.8. Tumorinfiltrationstiefe

In der gesamten Kohorte zeigte sich deskriptiv eine kleinere Lokalrezidivrate (11,4%) bei Infiltrationstiefen <2 mm. Bei größeren Infiltrationstiefen (2-4 mm, 4-6 mm, >6 mm) verhielten sich diese ähnlich (18,9% und 19,6% und 20,5%; $p=0,74$; χ^2 -Test). Auch nach Einteilung in Infiltrationstiefe-Gruppen >2 mm und ≤ 2 mm konnte kein signifikanter Einfluss auf die Lokalrezidivrate festgestellt werden ($p=0,32$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.9. Multifokalität des Tumors

Eine Multifokalität des Primärtumors hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate, allerdings ließ sich ein Trend diesbezüglich feststellen. Es traten häufiger Lokalrezidive auf, wenn der Primärtumor multifokal war ($p=0,07$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.10. Lokalisation Zentral (vs. Nicht-zentral/lateral)

In der gesamten Kohorte zeigten sich deskriptiv häufiger Lokalrezidive bei lateraler als bei zentraler Lage des Primärtumors (27,6% vs. 15,2%). Dieses Ergebnis reichte nicht zur Signifikanz ($p=0,09$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.11. T-Stadium (1/2/3)

In der gesamten Kohorte lagen lediglich T1 – und T2 Tumorstadien vor. Deskriptiv zeigte sich, dass die Patientinnen mit einem T2-Primärtumor häufiger Lokalrezidive erlitten, als die Fälle mit T1-Tumoren, wobei der Unterschied nicht zur Signifikanz reichte (31,8% vs. 18%; $p=0,15$; Exakter Test nach Fischer).

2.2.12. Nicht signifikante/Weitere Ergebnisse

Die Tumorgröße, eingeteilt in Gruppen ≤ 2 cm und >2 cm, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate ($p=0,57$; χ^2 -Test).

Bezüglich der Tumortypen (verhornt/unverhornt), des L-, Pn-, V- und des G-Status (TNM Klassifikation) konnte kein Einfluss untersucht werden, da die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zu klein waren und ein nicht signifikantes Ergebnis lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft hätte.

Tabelle 7: Übersicht klinischer und pathologischer Einflussfaktoren auf die Lokalrezidivrate

Bemerkung: Es handelt sich um eine univariate Analyse die Lokalrezidivrate betreffend. Die Angaben zu den verschiedenen Faktoren stellen den Status bei Erstdiagnose des Vulvakarzinoms dar.

Einflussfaktoren	Signifikanz/p-Wert
Größere Resektionsrandabstände	p=0,02
Nodal-positiv vs. nodal-negativ	p>0,999
>2 LK-Metastasen	p=0,002
Tumorinfiltrationstiefe >2 mm	p=0,32
LSA	p=0,002
VIN	p=0,01
Radikale Vulvektomie	p<0,001
Primäre LNE	p=0,02
Tumorlokalisation lateral vs. zentral	p=0,09
Tumorgröße ≤2 und >2 cm	p=0,57
T-Stadium	p=0,15
Multifokalität des Primärtumors	p=0,07
Adjuvante Radiatio	p=0,09
Adjuvante Radiochemotherapie	p=0,63

2.3. Einflussfaktoren auf die Leistenlymphknoten Rezidivrate

Die Leistenlymphknoten (LK) Rezidivrate beruhte auf allen tumorösen Infiltrationen der regionären (inguinofemorale) Leistenlymphknoten, welche dem Plattenepithelkarzinom der Vulva zugeordnet werden konnten. Als signifikante Einflussfaktoren erwiesen sich die Tumordinfiltrationstiefe und der G3 Tumordifferenzierungsgrad (Tabelle 8).

2.3.1. Tumordinfiltrationstiefe

Es zeigte sich eine signifikant erniedrigte Leistenrezidivrate bei kleineren Infiltrationstiefen ($p=0,02$; X^2 -Test). Eingeteilt nach der Infiltrationstiefe in die Gruppen ≤ 2 mm und > 2 mm einteilt, konnte hier ebenfalls eine Steigerung der Leistenrezidivzahlen bei Tumoren mit > 2 mm Infiltrationstiefe festgestellt werden ($p=0,001$; Exakter Test nach Fischer).

2.3.2. Differenzierungsgrad des Tumors (1/2/3)

In der gesamten Kohorte zeigte sich eine signifikant erhöhte Leistenrezidivrate bei G3-Tumoren ($p=0,05$, X^2 -Test). Dies ist besonders aussagekräftig, da es trotz niedriger Fallzahlen zu einem signifikanten Ergebnis kam.

2.3.3. In Bezug auf das N-Stadium

Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Leistenrezidivrate zwischen der nodal-negativen und nodal-positiven Gruppe ($p=0,7$; Exakter Test nach Fischer). Auch nach Unterteilung in Fälle mit > 2 im Vergleich zu ≤ 2 Metastasen bei Erstdiagnose, zeigte sich zwar deskriptiv eine Erhöhung der Leistenrezidivrate, aber das Ergebnis reichte nicht zur Signifikanz (33,33% vs. 14,49%; $p=0,214$; X^2 -Test).

2.3.4. T-Stadium (1/2/3)

Deskriptiv schien die Leistenrezidivrate bei T2-, im Vergleich zu T1-Tumoren erhöht (22,7% vs. 14,8%). Das Ergebnis reichte nicht zur Signifikanz ($p=0,35$; Exakter Fischer Test).

2.3.5. Nicht signifikante/Weitere Ergebnisse

Folgende Parameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Leistenrezidivrate: Resektionsrandgröße eingeteilt in Gruppen (0-2, 2-4, 4-6, > 6 mm; $p=0,65$; X^2 -Test); die Tumorgößen, eingeteilt in ≤ 2 cm und > 2 cm ($p=0,1$, X^2 -Test); die Lokalisation des Primärtumors (zentral vs. Nicht-zentral/lateral; $p=0,26$; Exakter Test nach Fischer); die Art der primären Leistenoperation (primär SLNE vs. primär LNE vs. primär SLNE mit sekundärer LNE; $p=0,35$; X^2 -Test); die LSA Erkrankung ($p>0,999$; Exakter Test nach Fischer); die VIN-Erkrankung ($p=0,36$; Exakter Test nach Fischer); die Multifokalität ($p=0,51$; Exakter Test nach Fischer); eine adjuvante Radiotherapie der Vulva ($p=0,14$; Exakter Test nach Fischer) sowie der Verzicht auf eine adjuvante Therapie der Vulva ($p=0,13$; Exakter Test nach Fischer).

Bezüglich der Tumortypen (verhornt/unverhornt), des L-, Pn- und des V- Status (TNM Klassifikation), einer adjuvanten Radiochemotherapie der Vulva sowie einer adjuvanten Radiotherapie der Leisten konnte kein Einfluss untersucht werden, da die Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zu klein waren und ein nicht signifikantes Ergebnis lediglich eine eingeschränkte Aussagekraft hätte.

Tabelle 8: Übersicht klinischer und pathologischer Einflussfaktoren auf die Leistenlymphknoten-Rezidivrate

Bemerkung: Es handelt sich um eine univariate Analyse die Leistenlymphknoten-Rezidivrate betreffend. Die Angaben zu den verschiedenen Faktoren stellen den Status bei Erstdiagnose des Vulvakarzinoms dar.

Einflussfaktoren	p-Wert
Größere Resektionsrandabstände	p=0,65
>2 LK-Metastasen	p=0,214
Tumordinfiltrationstiefe >2 mm	p=0,001
LSA	p>0,999
VIN	p=0,36
Primäre LNE	p=0,35
Tumorlokalisation lateral vs. zentral	p=0,26
Tumorgröße ≤2 und >2 cm	p=0,1
T-Stadium	p=0,35
Multifokalität des Primärtumors	p=0,51
Adjuvante Radiatio	p=0,14
G3-Differenzierungsgrad des Tumors	p=0,05

2.4. Einflussfaktoren auf die Disease-free Survival Rate

Krankheitsfrei überlebten insgesamt 72,7% der Patientinnen. Als signifikante Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben (DFS, in Monaten) haben sich die Resektionsrandgröße, die Anzahl der LK-Metastasen bei Erstdiagnose, die radikale Vulvektomie als Operationsart sowie die Tumordinfiltrationstiefe erwiesen. Die Tumorgöße hatte keinen signifikanten Einfluss ($p=0,15$; Log-Rank-Test). Zur Übersicht dient Tabelle 9.

Tabelle 9: Klinische und pathologische Einflussfaktoren auf die krankheitsfreie Überlebensrate

Bemerkung: Es handelt sich um eine univariate Analyse die krankheitsfreie Überlebensrate (Disease-free Survival, DFS) betreffend. Die Angaben zu den verschiedenen Faktoren stellen den Status bei Erstdiagnose des Vulvakarzinoms dar.

Einflussfaktoren	p-Wert
Resektionsrandabstand ≥ 6 mm	$p=0,03$
Nodal-positiv vs. nodal-negativ	$p=0,19$
>2 LK-Metastasen	$p=0,003$
Tumordinfiltrationstiefe >2 mm	$p=0,04$
LSA	$p=0,03$
VIN	$p=0,1$
Tumorgöße ≤ 2 und >2 cm	$p=0,15$
G3-Differenzierungsgrad des Tumors	$p=0,06$

2.4.1. Resektionsrandgröße

Nach Einteilung in mehrere Gruppen (Abb. 9) zeigte sich deskriptiv ein besseres Überleben für Patientinnen mit einer Randgröße <6 mm (circa 73,3-80,4%) als >6 mm (37,5-53,5%). Das Ergebnis reichte nicht zur Signifikanz ($p=0,19$; Log-Rank-Test).

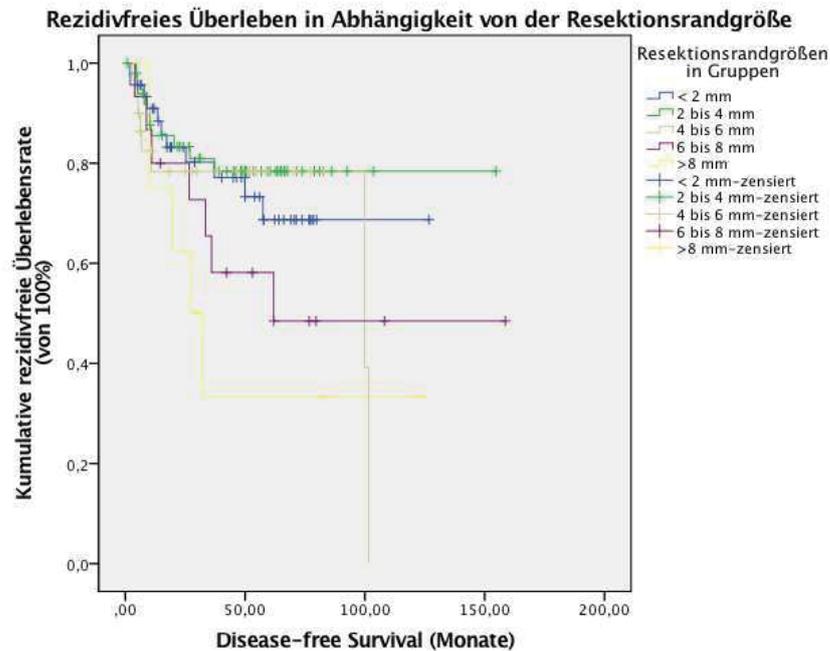


Abbildung 9 DFS-Raten in Abhängigkeit von Resektionsrandgröße (in Gruppen)

Bemerkung: Resektionsrandabstände eingeteilt in vier Größengruppen ($p=0,19$; Log-Rank-Test).

Nach einer erneuten Einteilung der Kohorte in die Gruppen <6 mm und ≥ 6 mm tumorfreien Randabstand war ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (Abb. 10). Die Patientinnen, welche mit einem größeren Randabstand operiert worden waren, wiesen signifikant geringere rezidivfreie Überlebensraten auf, als Patientinnen mit einem schmalen Randabstand (47,8% vs. 77,2%; $p=0,03$; Log-Rank Test).

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen bezüglich der allgemeinen Rezidivraten.

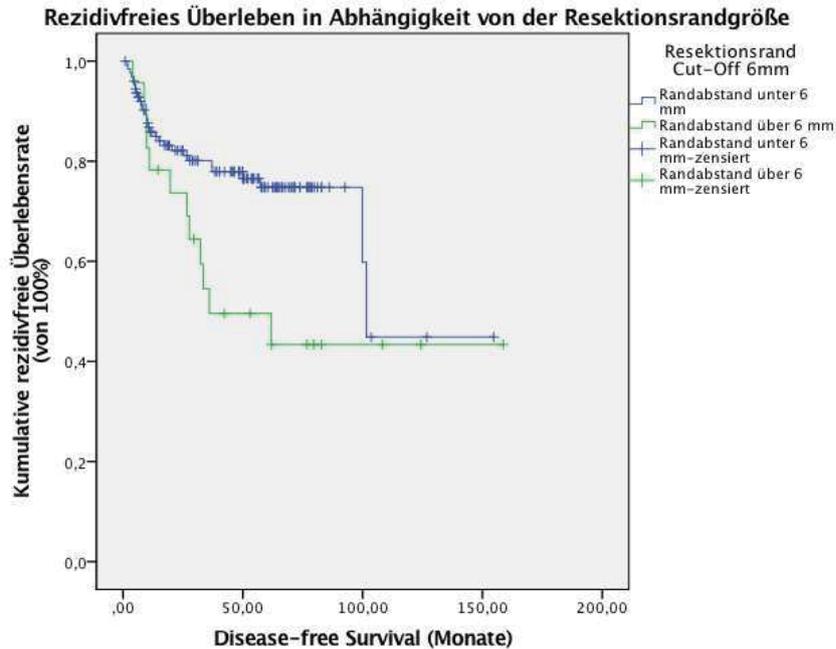


Abbildung 10 DFS-Raten in Abhängigkeit von der Resektionsrandgröße (Cut-Off $>/< 6$ mm)

Bemerkung: Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben ($p=0,03$; Log-Rank Test).

2.4.2. Nodal-Status bei Erstdiagnose

In der nodal-negativen Gruppe überlebten 74,3% und in der nodal-positiven Gruppe 68,9% krankheitsfrei. Der Nodalstatus bei Erstdiagnose schien keinen signifikanten Einfluss auf die DFS-Rate zu haben ($p=0,19$; Log-Rank Test; Abb. 11) Unterteilt nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten bei Erstdiagnose, ≤ 2 und > 2 Metastasen, konnte anschließend ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,003$; Log-Rank-Test). Die Gruppe mit weniger Metastasen wies eine höhere DFS Rate von 75,4% (109,47 \pm 8,26 Monate) und die Gruppe mit $>$ zwei Metastasen eine niedrigere Rate mit 41,7% (38,88 \pm 9,79 Monate) auf (Abb. 12).

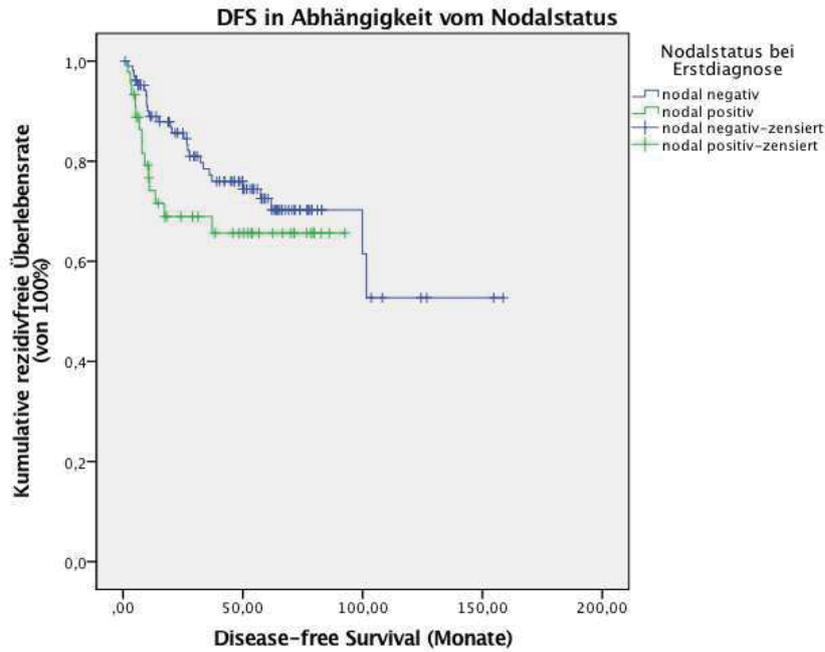


Abbildung 11 DFS Raten in Abhängigkeit vom Leistenlymphknotenstatus

Bemerkung: LK-Status bei Erstdiagnose; Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben (p=0,19; Log-Rank Test).

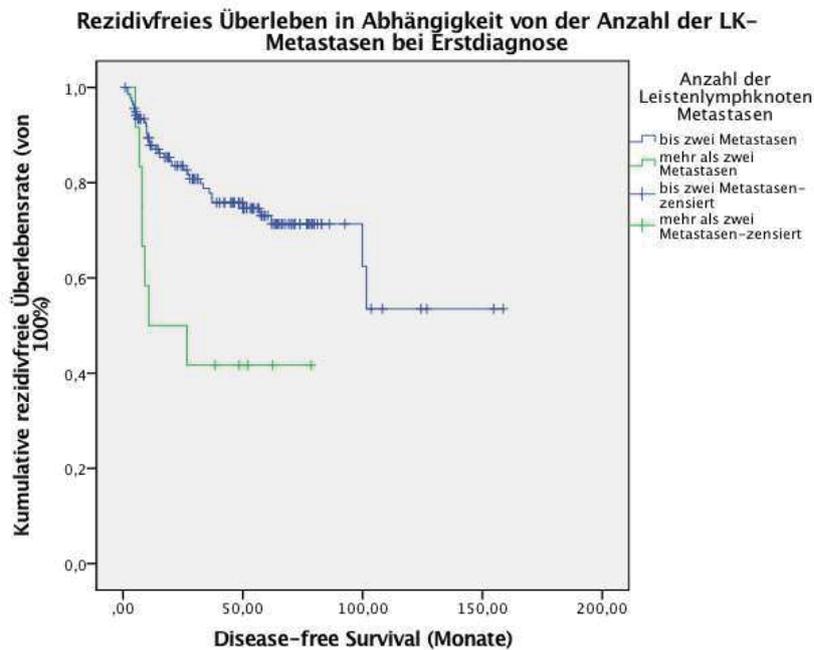


Abbildung 12 DFS-Raten in Abhängigkeit von der Anzahl tumorbefallener Lymphknoten

Bemerkung: Lymphknotenanzahl > und ≤2 bei Erstdiagnose; Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben (p=0,003; Log-Rank-Test).

2.4.3. Tumorinfiltrationstiefe

Die Tumorinfiltrationstiefe hatte einen signifikanten Einfluss auf die DFS-Rate in der gesamten Kohorte ($p=0,04$; Log-Rank-Test). Bei ≤ 2 mm tief infiltrierenden Tumoren war das rezidivfreie Überleben, gegenüber den >2 mm tief infiltrierenden Tumoren, deutlich erhöht (88,6% vs. 70,1%; s. Abb. 13)

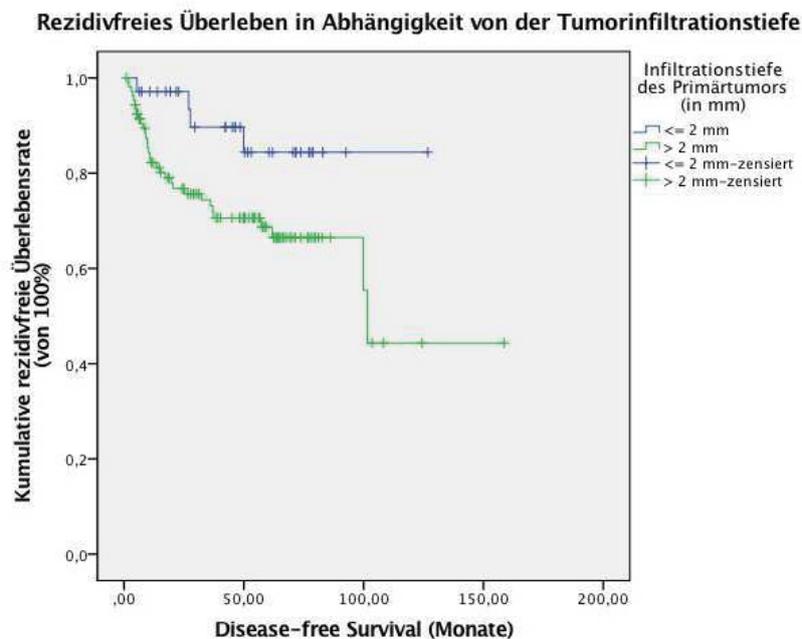


Abbildung 13 DFS-Raten in Abhängigkeit von der Tumorinfiltrationstiefe

Bemerkung: Infiltrationstiefe des Vulvakarzinoms bei Erstdiagnose; Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben ($p=0,04$; Log-Rank-Test).

2.4.4. LSA

Das Vorliegen einer LSA-Erkrankung bei Erstdiagnose des Vulvakarzinoms hatte einen signifikanten Einfluss auf die DFS-Rate in der gesamten Kohorte ($p=0,03$; Log-Rank-Test). Waren die Patientinnen simultan erkrankt war das rezidivfreie Überleben, gegenüber der LSA-negativen Kohorte deutlich erniedrigt (54,8% vs. 77,1%; s. Abb. 14).

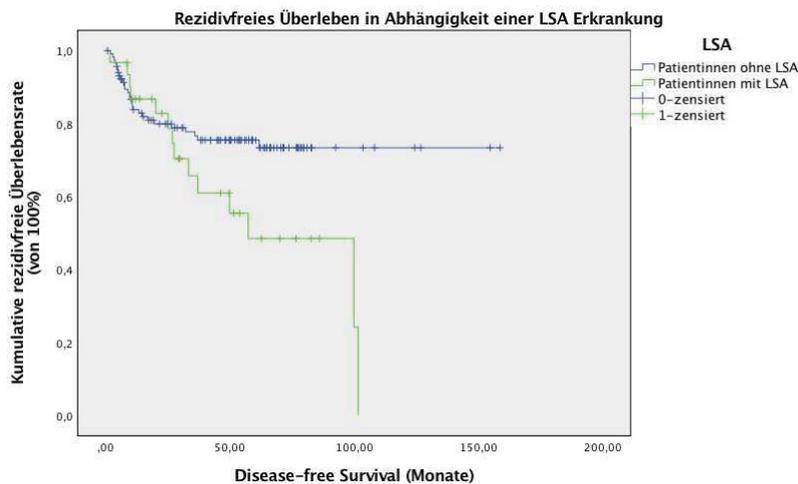


Abbildung 14: DFS-Raten in Abhängigkeit von dem Vorliegen eines LSA
 Bemerkung: Das Vorliegen des Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) bezieht sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des Vulvakarzinoms. Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben (p=0,03; Log-Rank-Test).

2.4.5. VIN

Das Vorliegen vulvärer intraepithelialer Neoplasien (VIN) bei Erstdiagnose des Vulvakarzinoms hatte keinen signifikanten Einfluss auf die DFS-Rate in der gesamten Kohorte (p=0,1; Log-Rank-Test). Deskriptiv war das rezidivfreie Überleben bei simultaner VIN, gegenüber der VIN-negativen Kohorte deutlich erniedrigt (37,5,8% vs. 74,3%; s. Abb. 15).

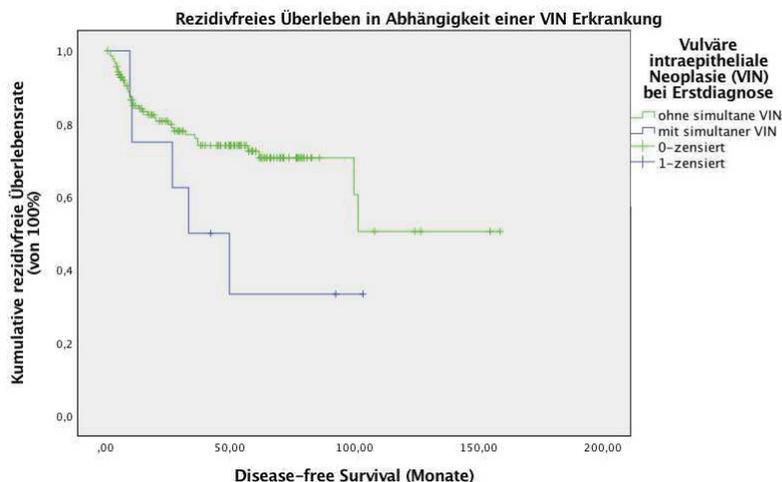


Abbildung 15: DFS-Raten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer VIN
 Bemerkung: Das Vorliegen der vulvären intraepithelialen Neoplasien bezieht sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose des Vulvakarzinoms. Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben (p=0,1; Log-Rank-Test).

2.4.6. Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad des Primärtumors zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die DFS-Rate ($p=0,06$; Log-Rank-Test). Deskriptiv war jene jedoch deutlich erniedrigt bei G3-Status, im Vergleich zu G1- und G2-Tumoren (0,0% und 100% und 72,9%; s. Abb. 16)

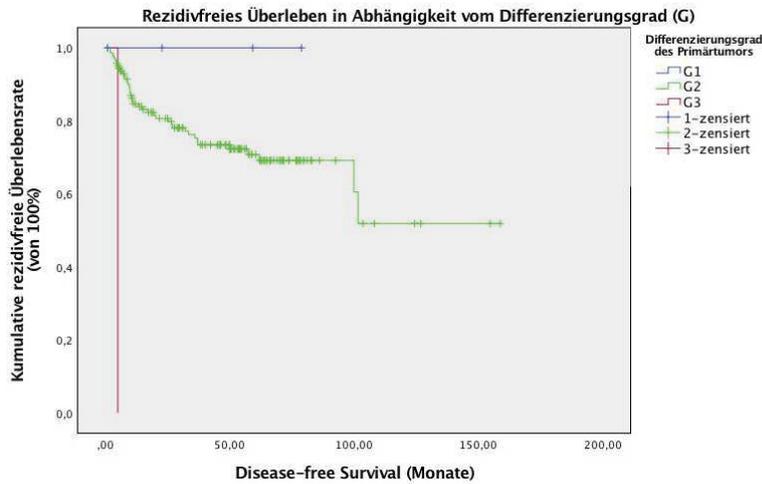


Abbildung 16: DFS-Raten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Primärtumors

Bemerkung: Die Differenzierungsgrade beziehen sich auf die Tumorbilogie des primären Vulvakarzinoms. Disease-free Survival (DFS) = rezidivfreies Überleben ($p=0,056$; Log-Rank-Test).

2.4.7. Tumorgroße

Die Tumorgroße, eingeteilt in ≤ 2 cm und >2 cm Gruppen, zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die DFS-Rate (75,3% und 70,1%; $p=0,15$; Log-Rank-Test).

3. Multivariate Analyse für die Rezidivrate und das DFS

3.1. Allgemeine Rezidivrate

Die allgemeine Rezidivrate schließt alle aufgetretenen Rezidive jeglicher Lokalisation ein. Mittels logistischer Regression ermittelte unabhängige Variablen, welche Einfluss auf die allgemeine Rezidivrate nahmen, waren folgende: LSA, minimalster tumorfreier Resektionsrandabstand und die Tumordinfiltrationstiefe (Tabelle 10).

Patientinnen, welche simultan eine LSA Erkrankung aufwiesen, hatten ein 3,28-fach höheres Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, als Patientinnen ohne LSA $\{p=0,013; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=3,275 \text{ [KI 95\%: (1,28; 8,37)]}\}$.

Auch der minimalste tumorfreie Resektionsrandabstand zeigte, stetig analysiert, ein 1,22-fach erhöhtes Risiko für jeden weiteren Millimeter Randabstand $\{p=0,02; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=1,22 \text{ [KI 95\%: (1,04; 1,42)]}\}$.

Mit jedem Millimeter, welchen der Tumor tiefer infiltrierte, stieg das Rezidivrisiko auf das 1,08-fache $\{p=0,035; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=1,08 \text{ [KI 95\%: (1,01; 1,15)]}\}$.

Der R-Quadrat Wert nach Nagelkerke besagte, dass die o.g. Variablen insgesamt 13,7% der gesamten Varianz der Rezidivrate erklären. Dies bedeutete, dass 86,3% der Gesamtvarianz der Rezidivrate durch andere (unbekannte) Variablen beeinflusst wurden.

3.2. Lokalrezidivrate

Mittels logistischer Regression ermittelte unabhängige Variablen, welche Einfluss auf die Lokalrezidivrate nahmen, waren folgende: LSA, minimalster tumorfreier Resektionsrandabstand, Tumordinfiltrationstiefe und LK-Metastasenanzahl >2 bei Erstdiagnose (Tabelle 10).

Die LSA Erkrankung erhöhte die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv auf das 9-fache $\{p<0,001; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=9,02 \text{ [KI 95\%: (2,83; 28,78)]}\}$.

Jeder weitere Millimeter Resektionsrandabstand erhöhte das Risiko auf das 1,36-fache $\{p=0,002; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=1,36 \text{ [KI 95\%: (1,12; 1,66)]}\}$ und jeder weitere Millimeter Infiltrationstiefe auf das 1,1-fache $\{p=0,013; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=1,1 \text{ [KI 95\%: (1,02; 1,19)]}\}$.

Die Metastasenanzahl >2 erhöhte das Risiko ein Lokalrezidiv zu erleiden um das 8,18-fache $\{p=0,01; \text{Odds-Ratio/Exp(B)}=8,18 \text{ [KI 95\%: (1,64; 40,71)]}\}$.

Der R-Quadrat Wert nach Nagelkerke besagte, dass die o.g. Variablen insgesamt 31,1 % der gesamten Varianz der Lokalrezidivrate erklärten. Dies bedeutet, dass 68,9% der Gesamtvarianz der Lokalrezidivrate durch andere (unbekannte) Variablen beeinflusst wurden.

3.3. LK-Rezidivrate

Mittels logistischer Regression konnte keine unabhängige Variable mit Einfluss auf die LK-Rezidivrate ermittelt werden.

3.4. DFS

Mittels Cox-Regression ermittelte unabhängige Variablen, welche das DFS beeinflussten, waren folgende: Tumordinfiltrationstiefe, minimalster tumorfreier Resektionsrandabstand, LSA (Tabelle 10). Jeder weitere Millimeter Infiltrationstiefe verkürzte das rezidivfreie Intervall um das 1,06-fache $\{p=0,04; \text{Hazard-Ratio/Exp(B)}=1,06 \text{ [KI 95\%: (1,003; 1,12)]}\}$, jeder weitere Millimeter Resektionsrandabstand um das 1,14-fache $\{p=0,029; \text{Hazard-Ratio/Exp(B)}=1,14 \text{ [KI 95\%: (1,01; 1,29)]}\}$ und eine LSA Erkrankung reduzierte die Zeit um das 2,34-fache $\{p=0,022; \text{Hazard-Ratio/Exp(B)}=2,36 \text{ [KI 95\%: (1,13; 4,91)]}\}$.

Tabelle 10: Übersicht unabhängig signifikanter Rezidivrisikofaktoren

Bemerkung: Multivariat analysierte signifikante Faktoren und deren Einflussgröße als Odds- und Hazard Ratio auf die allgemeine und lokale Rezidivrate (RR) und das Disease-free Survival (DFS)

	Allgemeine RR	Lokale RR	DFS
LSA	3,28	9	2,34
Je mm mehr Tumordinfiltrationstiefe	1,08	1,1	1,06
LK Metastasen >2	-	8,18	-
Jeder mm mehr Resektionsrand	1,22	1,36	1,14

Diskussion und Schlussfolgerungen

Um Patientinnen, welche an einem Vulvakarzinom erkranken, bestmöglich zu therapieren, ist die Kenntnis der Risikofaktoren für ein Rezidiv von hoher Relevanz. Die Abhängigkeit der rezidiv- und krankheitsfreien Überlebensraten von den verschiedenen Risikofaktoren, insbesondere der Größe des Resektionsrandabstandes, wurde in dieser retrospektiven Arbeit untersucht.

1. Primäres Vulvakarzinom

1.1. Patientinnen

Die Veränderung in den letzten Jahrzehnten bezüglich des Lebensalters bei Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms spiegelte sich auch in den vorliegenden Ergebnissen wider. Die Patientinnen waren deutlich jünger. Das durchschnittliche Lebensalter in der Kohorte belief sich auf $60,28 \pm 16,39$ Jahre, im Vergleich zu >70 Jahren in früheren Jahrzehnten (4, 7, 89, 119, 120).

1.2. Tumorcharakteristiken

Des Weiteren ist ein vermehrtes Auftreten an der vorderen Kommissur zu beobachten. In dieser Arbeit waren 76,7% der Karzinome zentral vorne lokalisiert. Auch dies wurde zuletzt vermehrt beobachtet (7). Die häufigsten infiltrierten Organe waren, aufgrund ihrer Nähe zum Tumor, Klitoris (24%) und Urethra (10%). Anus (1,3%) und Vagina (4,7%) waren seltener betroffen. Analog zu Ergebnissen des Robert-Koch-Instituts handelte es sich meist um die Entität eines verhornten Plattenepithelkarzinoms (92,4%) von mittelgradiger Differenzierung (96,6%) und einer durchschnittlichen Infiltrationstiefe von $6,16 \pm 5,8$ Millimetern (121). Insgesamt scheinen die Karzinome an der vorderen Kommissur in der Regel früher detektiert zu werden. Der Großteil (85,3%) wies ein T1 Stadium vor. Auch dies wurde zuletzt vermehrt beobachtet (3, 7). Die Tumore waren im Durchmesser $24,47 \pm 17,4$ mm groß. Leistenlymphknoten-(LK)-Metastasen (nodal-positiv) waren in 30% der Fälle vorhanden, 26,66 % davon litten an mehr als zwei Leisten-LK-Metastasen, aber nur drei Patientinnen wiesen auch Fernmetastasen im kleinen Becken vor. Es lag demnach in den meisten Fällen ein FIGO \leq II Stadium vor. Eine Lymphgefäß-, Blutgefäß oder Perineuralscheideninvasion konnte histopathologisch nur selten nachgewiesen werden (14,9% vs. 0,7% vs. 6,5%). Dies scheint beim Vulvakarzinom insgesamt nicht häufig der Fall oder schlecht dokumentiert zu sein. Bezüglich der präkanzerösen Läsionen, lag eine begleitende LSA Erkrankung bei 20,8% und eine simultane d-/u-VIN-Erkrankung bei 5,4% der Patientinnen vor. Es wird davon ausgegangen, dass die Dokumentation der VIN mit

lediglich acht Fällen in der gesamten Kohorte unvollständig war. Sie wird dennoch aufgezählt, da, trotz kleiner Fallzahl, signifikante Ergebnisse in der univariaten Analyse bezüglich einer Assoziation mit den Rezidivraten erzielt werden konnten.

Bezüglich der Untersuchung einer HPV-Infektion wurden circa bei der Hälfte der Frauen in dieser Kohorte HPV-Abstriche und/oder eine Untersuchung des Tumorresektats durchgeführt. Da eine molekulargenetische Untersuchung für HPV in dieser Studie nicht vorlag konnte keine Aussage über eine Assoziation zwischen den Karzinomen und dem Virus getroffen werden, sodass die Daten über HPV-Infektionen vernachlässigt und nicht in die multivariate Analyse miteinbezogen wurden. Der außen vor gebliebene Faktor einer zugrundeliegenden HPV-Infektion könnte demnach einen möglichen Confounder in dieser Studie darstellen.

1.3. Therapien

Alle Patientinnen erhielten primär eine Operation des Vulvakarzinoms mit invasivem Staging der Leistenlymphknoten und anschließender histopathologischer Begutachtung beider Präparate. In 77,3% der Fälle wurde eine partielle (vordere) Vulvektomie durchgeführt, seltener kam es zu sehr umfangreichen oder sehr kleinen Operationen (15,3% vs. 7,3%). Bei 24% der Patientinnen wurde die Technik der Lappenplastiken für eine spannungsfreie Adaptation der Wundränder und ein nachweislich besseres kosmetisches Ergebnis angewandt (122). In der Hälfte der Kohorte (50,7%) ließ sich primär ein Leistenlymphknoten Staging mittels Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) durchführen. Dies ist kongruent zu den vielen Tumoren im Frühstadium und den primär nur 30% nodal-positiven Patientinnen. Bei klinisch bereits auffälligen oder in der SNLE detektierten metastatisch befallenen Leistenlymphknoten (nodal-positiv) wurde eine (sekundäre) inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt (37,18% vs. 12,17%). Bei 25 Patientinnen (16%) wurde die Vulva auch adjuvant therapiert. Davon überwiegend mittels Nachresektion oder auch Radiotherapie bei histopathologisch knappen Resektionsrändern (1-3 mm). In der Nodal-positiven Gruppe erhielten circa 60% der Patientinnen eine Bestrahlung der Leisten, teils auch in Kombination mit einer Chemotherapie (17,8%). Die geringe Rate an adjuvant radiotherapierten Patientinnen ist auf die damals gültige Leitlinie zurückzuführen. Diese empfahl eine Bestrahlung erst ab ≥ 3 befallenen Leisten-LK. Aktuell ist diese bereits ab einer >5 mm LK-Metastase vorgesehen. Die postoperativen Beschwerden waren in dieser Kohorte wie zu erwarten weitaus höher, wenn adjuvant bestrahlt (68,8-100%; $p=0,04$) oder primär radikaler lymphonodektomiert (komplette inguinofemorale LNE) wurde (72,2%; $p<0,001$). Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines konservativen, gleichzeitig onkologisch sicheren Therapieverfahrens, sodass möglichst auch von einer adjuvanten Behandlung Abstand genommen werden kann. In der

untersuchten Kohorte konnte der minimalste tumorfreie Resektionsrandabstand vom Pathologen auf durchschnittlich $4,02 \pm 2,52$ [1-14] mm bemessen werden. 64,7% der Patientinnen wiesen eine Randgröße zwischen 0-4 mm, gefolgt von 4-6 mm und >6 mm Größe in 20% vs. 10% der Fälle auf. Lediglich in drei Fällen war Tumorgewebe im Rand nachweisbar (R1), die meisten Patientinnen konnten *in sano* operiert werden (R0 in 97,3%). Die insgesamt knappen Resektionsrandabstände in dieser Kohorte wurden zumeist aufgrund der Nähe des Tumors zu Klitoris und Urethra gewählt.

2. Rezidive und Überleben

Die allgemeine Rezidivrate, lokale und Leistenrezidive inkludiert, fiel mit 27,3% und einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 49,4 (+/- 31,17) Monaten in dieser Kohorte nicht höher aus als in anderen vergleichbaren Studien. Die 2016 veröffentlichte, multizentrische, deutsche AGO-CaRE-1 Studie (n=1618) von Woelber et al. beschrieb ein Rezidivvorkommen bei 15,9% und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 35,1 Monaten (119). In anderen Studien und Reviews lagen teils auch höhere Rezidivraten vor (Grootenhuis et al. 2016: 37%; Cheng et al. 2009: 34%; Arvas et al. 2017: 46%; Maggino et al. 2000: 37%) (114, 123, 124). Jedoch konnte hier vergleichsweise länger nachbeobachtet werden (Grootenhuis 2016: 101 Monate; Cheng 2009: 54 Monate; Arvas 2017: 69 Monate) (123-125). Dies zeigt, dass die Länge der Nachbeobachtungszeit nicht außer Acht gelassen werden darf, da vor allem lokale Rezidive noch viele Jahre nach der primären Operation auftreten können (126). Ähnlich verhielt es sich in der untersuchten Kohorte: 34,15% aller Rezidive traten erst nach 24 Monaten auf. Die Rate für das krankheitsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS) betrug zwei Jahre postoperativ 82% und fünf Jahre später 74,67%. Die vergleichsweise kürzere Nachbeobachtungszeit in unserer Studie und bei Woelber et al. 2016 stellt somit wahrscheinlich eine Verzerrung hinsichtlich der niedrigeren Rezidivraten dar. Ein weiterer Grund für die Heterogenität der Raten sind die inhomogenen Einschlusskriterien, beispielsweise Tumorstadien und Therapiemethoden, der zugrundeliegenden retrospektiven Studien.

Bezüglich der Rezidivlokalisierung zeigte sich, analog zu vergleichbaren Arbeiten, die Vulva (20%), gefolgt von den Leistenlymphknoten (16,3%), als häufigste betroffene Regionen. Ferne Organe (2,7%) waren seltener betroffen (113, 123, 127). Elf Prozent aller Patientinnen erlitten multiple Rezidive. Die meisten Rezidive (90%) konnten operativ therapiert werden. Bereits in früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten eines einzelnen Rezidivs, vor allem an der Vulva, das Risiko für weitere rezidivante Läsionen stark erhöht (119). Diese multiplen Rezidive sind in den Prozentzahlen für die

einzelnen Lokalisationen einberechnet. Es handelt sich also nicht ausschließlich um das erste Rezidiv. Dennoch stellt die Vulva die häufigste betroffene Region dar.

3. Rezidivrate in Abhängigkeit vom Resektionsrandabstand

Die Größe des histopathologischen Randabstands ist häufig Anhaltspunkt bei der Beratung über die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. Die durchschnittlich reduzierte Größe des Randabstands in dieser Kohorte ($4,02 \pm 2,52$ mm) bei vergleichbarer allgemeiner Rezidivrate (27,3%) ließ darauf schließen, dass jener keinen (negativen) Einfluss zu haben scheint. Dies steht im Widerspruch zu vielen vorherigen Studien, welche eine Assoziation nachgewiesen haben. Vor allem in älteren Studien wurde ein großer Randabstand mit größerer onkologischer Sicherheit verknüpft. Allen voran beschrieb Heaps et al. 1990 in einer kleinen ($n=135$) univariaten Studie, dass bei einer Randabstandsgröße von <8 mm die Lokalrezidivrate mit 50% signifikant höher sei als bei Patientinnen mit >8 mm Werten (0%). Es wurde ein makroskopischer Abstand von einem Zentimeter zum Tumor intraoperativ empfohlen (128). Eine Arbeit von de Hullu et al. 2002 zeigte ebenfalls nur Rezidive bei Randabstandsgrößen von <8 mm (22,5%) und unterstützte somit die vorherrschende These. Um, auch nach Gewebeschrumpfung durch Formalinfixation, zuverlässig einen histopathologischen Rand von 8 mm zu erreichen, wurde intraoperativ sogar ein Abstand von 2cm empfohlen (89). Auch Chan et al. 2007 zeigten einen deutlichen Unterschied in der Rezidivrate bei einem Cut-Off Wert von 8 mm (<8 mm: 23%, >8 mm: 0%) (127). Beim Studieren der Arbeiten fällt auf, dass die Höhe der Rezidivraten in den verschiedenen Studien stark schwankten und viele relevante Verzerrungen vorlagen. Alle drei Studien verfügten lediglich über kleine Kohorten und basierten auf monozytrischen, retrospektiven Datenerhebungen. Verzerrungen/Confounder wie R1-Resektionen, weit fortgeschrittene Tumorstadien (\geq FIGO III) mit primär nodal-positiven Fällen, sowie verschiedene Therapieschemata und adjuvante Behandlungen lagen vermehrt vor und fanden in den statistischen Analysen, auch aufgrund der ohnehin kleinen Kohorten, keine Berücksichtigung (89, 127, 128).

Eine Tumorexzision mit Einhaltung eines histopathologischen Randabstands von 8 mm geht in der Praxis mit großen Wundflächen und postoperativen Beschwerden, sowie einer Beeinträchtigung des Körperschemas für die Patientinnen einher (117, 129). Im Gegensatz zu den Ergebnissen älterer Arbeiten wies der Großteil neuerer Studien keinen Einfluss der Randgröße auf die Rezidivraten nach (120, 126, 130-134). Zwei Arbeiten empfahlen niedrigere Cut-off Werte von 2 mm und 5 mm histopathologisch einzuhalten (123, 135). Es lagen erneut überwiegend kleine, monozytrische und retrospektive Studien vor, bis Woelber et al. 2016 die AGO-CaRE-1 Studie mit 1618 Patientinnen veröffentlichte. Es

handelt sich um eine große, multizentrische, retrospektive Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die allgemeine Rezidivrate (alle Rezidive beinhaltend), die lokale Rezidivrate, sowie das DFS. Um Verzerrungen zu minimieren wurden nur Patientinnen inkludiert, welche primär eine operative Therapie der Vulva, sowie ein operatives Staging der Leistenlymphknoten erhalten hatten. Aus dieser Kohorte wurde eine Subgruppe gebildet mit Fällen ohne Leistenlymphknotenmetastasen (N0, nodal-negativ) bei Erstdiagnose und ohne adjuvante Therapie. Im Anschluss folgte auch eine separate Analyse für die Gruppe mit nodal-positiven und adjuvant behandelten Patientinnen. Es handelt sich um die bislang größte und wahrscheinlich homogenste Studie hinsichtlich dieser Fragestellung. Bezüglich des Einflussfaktors Resektionsrand zeigten die Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rezidivraten oder dem krankheitsfreien Überleben (DFS). Dies galt in der uni- sowie in der multivariaten Analyse. In der primär nodal-positiven Gruppe fielen die Ergebnisse vergleichbar aus (119). Ein Kritikpunkt an dieser Arbeit ist die fehlende Dokumentation und Einberechnung zugrundeliegender bzw. begleitender präkanzeröser Hautläsionen wie der d- und u-VIN, sowie des LSA, als Rezidivrisikofaktoren.

Um den Einfluss des Randabstandes in der vorliegenden Kohorte am Uniklinikum Düsseldorf näher zu analysieren, führten wir ebenfalls eine uni- und multivariate Analyse durch. Diese beinhaltete ebenfalls viele weitere Rezidivrisikofaktoren. Analog zu Woelber et al. 2016 konnte, weder uni- noch multivariat analysiert, eine Assoziation zwischen kleineren Resektionsrandgrößen und höheren Rezidivraten nachgewiesen werden. Im Gegenteil traten im Verlauf allgemein und lokal mehr Rezidive auf, wenn primär mit einem größeren Resektionsrandabstand operiert worden war ($p=0,047$ vs. $p=0,02$). Dies galt vor allem an der Vulva. Dort war die durchschnittliche Größe des Randabstands bei Rezidivfällen größer als bei Patientinnen, welche im Verlauf rezidivfrei blieben ($5,13 \pm 3,18$ mm vs. $3,74 \pm 2,26$ mm; $p=0,03$). Auch die Rate des krankheitsfreien Überlebens (Disease-free Survival, DFS) war bei >6 mm gegenüber <6 mm Randabstandsgröße ebenfalls multivariat analysiert unabhängig signifikant erniedrigt ($47,8\%$ vs. $77,2\%$; $p=0,03$). Auch auf die Leistenlymphknoten-Rezidivrate hatte der Resektionsrand keinen signifikanten Einfluss ($p=0,65$).

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass sich die Rezidivrate unabhängig von der Größe des Resektionsrandabstands verhält. Stattdessen sind Verzerrungen durch weitere wichtige Einflussfaktoren anzunehmen. Dies lassen auch die R-Quadrat Werte nach Nagelkerke aus den multivariaten Analysen dieser Studie vermuten. Durch die als unabhängig signifikant identifizierten Variablen, wie zB. den Randabstand, konnten 13,7% bzw. 31,1% der Varianz der Einflüsse auf die allgemeine und lokale Rezidivrate erklärt

werden. Dies bedeutet, dass 86,3% bzw. 69,9% der Gesamtvarianz durch andere, unbekannte Variablen beeinflusst werden.

Mögliche Einflussfaktoren auf die Rezidivraten, welche auch mit radikaleren Resektionen einhergehen, könnten angrenzende, präkanzeröse Läsionen sein. Dabei sind die d-/u-VIN, sowie die LSA Erkrankung zu nennen, welche bereits als Rezidivrisikofaktoren beschrieben wurden (136, 137). Lagen präkanzeröse Läsionen simultan vor, könnte dies zum Wählen eines größeren Resektionsrandes geführt haben, um jene mitzuresezieren. War diese Resektion unvollständig oder fand keine Nachsorge der betroffenen Patientinnen statt, könnte dies Grund für die vermehrten Lokalrezidive trotz größerer Resektionsränder sein. Das Vorliegen von u- oder d-VIN war in dieser Kohorte unvollständig dokumentiert, sodass sich nicht ausreichend nachvollziehen lässt, ob eine Korrelation zwischen VIN und Resektionsrandgröße vorlag. Trotz kleiner Fallzahlen konnte eine Assoziation mit erhöhten Rezidivraten bei VIN festgestellt werden. Auch die LSA Erkrankung zeigte einen signifikanten Einfluss. Auf diese Ergebnisse wird an späterer Stelle detaillierter eingegangen.

Weitere, bereits etablierte Rezidivrisikofaktoren, die ebenfalls zu Verzerrungen bei einer solchen Studie führen können, sind der Nodalstatus, die Tumorgröße und die Infiltrationstiefe bei Erstdiagnose (114, 119, 120, 125, 127, 135, 138-140). Fallen die Werte der o.g. Faktoren größer aus, wie dies bei einem fortgeschrittenen Tumorleiden der Fall ist, führen sie mitunter zum Wählen eines vergrößerten Randabstandes, um sicherzugehen, dass eine R0-Resektion in jedem Fall erreicht wird. Somit würde nicht der vergrößerte Resektionsrand selbst den Rezidivrisikofaktor darstellen, sondern das einhergehende fortgeschrittene Tumorstadium. Tatsächlich bestätigte sich in den Analysen dieser Studie der Einfluss steigender Infiltrationstiefen und Anzahl betroffener Leistenlymphknoten bei Erstdiagnose.

In der vorliegenden langen Nachbeobachtungsperiode dieser Studie fällt allerdings auf, dass einige Rezidive auch erst nach über fünf Jahren aufzutreten scheinen. Dieses Phänomen wird auch von Autoren vergleichbarer Studien bezüglich der Resektionsrandgröße und der Rezidivraten beschrieben (119, 126, 134). Es besteht der Verdacht, dass Tumore an der Vulva, welche >2 Jahre postoperativ und/oder mit mehreren Zentimeter Abstand ipsilateral oder gar kontralateral in Bezug zum Primärtumorbett auftreten, eher als Zweitkarzinome zu betrachten sind (13, 16, 126, 131, 141). Dies würde einen sehr relevanten Confounder darstellen, da sie bislang fälschlicherweise in die Rezidivraten einbezogen werden. Unterstützt wird diese These durch die unterschiedlich gute Prognose je nach Lokalrezidiv, Lokalisation und Zeitpunkt. Patientinnen mit einem Rezidiv >20 Monate nach Primäroperation haben eine bessere 5-Jahres-Überlebensrate (Overall Survival, OS) als Patientinnen mit einem kürzeren rezidivfreien Intervall (68% vs.

28%) (35) zit. nach (141). Die Überlebensrate ist bei den späten Lokalrezidiven vergleichbar mit der 5-Jahres Überlebensrate bei Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms im FIGO Stadium I oder II (78,5% und 58,8%) (10) zit. nach (111). Ähnliche Beobachtungen konnten bei kontralateral gelegenen „Rezidiven“ gemacht werden. Diese gehen ebenfalls mit einer besseren Prognose einher als Rezidive, welche ipsilateral im Bezug zum Primärtumor auftreten (133, 141). Auch Grootenhuis et al. konnte 2016 in der großen (n=377) GROINSS-V-I Studie festhalten, dass die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate (Disease-specific Survival, DSS) bei Patientinnen mit frühen Rezidiven, bis 2 Jahre postoperativ, deutlich niedriger war, als bei Rezidivfällen, die sich erst nach 24 Monaten ereigneten (53,1% vs. 76,1%; p=0,05) (124).

Es besteht Grund zur Annahme, dass es sich bei diesen späten und/oder primärtumorfernen Rezidiven eher um Zweittumore handelt, auf die ein bestimmter Resektionsrandabstand in der Primäroperation keinen Einfluss hat (126, 132). Bezüglich der Definition der lokalen „wahren“ Rezidive und möglichen Zweittumoren herrscht aktuell kein internationaler Konsens. Dies führt weiterhin zu Verzerrungen der Rezidivraten aufgrund von Fehlklassifikation (16, 126, 133).

Bei HPV-abhängigen und HPV-unabhängigen Plattenepithelkarzinomen des Mund- und Rachenraumes wird eine Differenzierung rekurrenter Läsionen bereits durchgeführt. Dort unterscheidet man zwischen „wahren“ Lokalrezidiven mit unmittelbarer Nähe zum Primärtumor und Lokalrezidiven mit >2 cm Abstand, welche als *de novo* Tumore klassifiziert werden. Bei Letzteren wird zudem unterschieden zwischen *second field tumours*, welche genetisch verwandt und *second primary tumours*, welche keinen Bezug zum Primärtumor vorweisen (16) zit.nach (142, 143). Es wird vermutet, dass die *de novo* Tumore aus Abschnitten genetisch verändertem, präneoplastischen Epitheliums hervorgehen, welche mit dem Primärtumor zusammenhängen, daran angrenzen und im Verlauf ebenfalls maligne entarten können „*field cancerization*“ (144).

Mögliche Biomarker, welche diese Areale mit ihren genetischen und epigenetischen Mutationen frühzeitig erkennen lassen, sind Gegenstand der aktuellen Forschung (144).

Eine solch detaillierte molekularbiologische Untersuchung der Rezidive könnte in Zukunft Aufschluss über die Genese der rekurrenten Läsionen geben und eine eindeutige Klassifikation ermöglichen, bis dahin bleiben die wahren Rezidivraten ungewiss (16, 126, 144). Daraufhin wäre eine erneute Untersuchung der Rezidivraten in Abhängigkeit von der Resektionsrandgröße (und anderen Risikofaktoren) möglich und von Interesse.

4. Rezidivrate in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Der regionäre Nodalstatus bei Erstdiagnose, auch als Maß für die Ausprägung der Erkrankung, spielt beim Vulvakarzinom bekanntlich prognostisch eine wichtige Rolle (35). Zur Untersuchung des Einflusses von Leistenlymphknotenmetastasen auf die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS), wurde die vorliegende Kohorte in die Gruppen mit primär nodal-negativen (N0) und primär nodal-positiven ($>N1$) Patientinnen eingeteilt. Es wurden verschiedene klinische und pathologische Charakteristika der Patientinnen und des Tumors untersucht und anschließend die Gruppen untereinander verglichen, um signifikante Differenzen festzuhalten. Zunächst fiel auf, dass nodal-positive Patientinnen durchschnittlich circa acht Jahre jünger waren ($54,78 \pm 17,3$ vs. $62,64 \pm 15,5$; $p=0,007$). Des Weiteren zeigte sich, anhand verschiedener Charakteristika, eine insgesamt fortgeschrittene Erkrankung in der nodal-positiven Gruppe (Tumorgröße: $p<0,001$; Infiltrationstiefe: $p=0,004$; Klitoris- und Urethrabefall: $p=0,01$; radikale Vulvektomien: $p=0,051$; mehr Lappenplastiken: $p=0,01$; häufiger adjuvante Therapien von Vulva und Leisten: $p<0,001$ und $p<0,001$). Es konnte auch eine häufigere laterale Tumorlokalisation beobachtet werden. Das Ergebnis reichte jedoch nicht zur Signifikanz ($p=0,06$). Dies würde einhergehen mit den in früheren Jahrzehnten häufiger seitlich auftretenden Karzinomen, die sich bei Erstdiagnose, im Vergleich zu Tumoren der vorderen Kommissur, eher in fortgeschrittenen Stadien befanden (7, 115). In dieser Kohorte zeigte sich zudem ein Trend zu vermehrten Rezidiven bei lateraler Lokalisation, was zum fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ($\geq N1$) passen würde. Das Ergebnis reichte allerdings ebenfalls nicht zur Signifikanz ($p=0,06$).

Vergleichbar häufig trat in den Nodal-Gruppen die LSA-Erkrankung, sowie eine Multifokalität auf. Dies macht es unwahrscheinlich, dass es sich in der nodal-positiven Gruppe um vorwiegend LSA-induzierte Karzinome handelt. Mangels vollständiger Dokumentation hinsichtlich der VIN und der HPV-Infektionen fehlen zwei wichtige Risikofaktoren für das Karzinom, welche sich in den Nodal-Gruppen unterschiedlich verhalten könnten. Möglich ist es, dass in den nodal-positiven Gruppen zum Beispiel die d-VIN erhöht war, welche häufiger mit aggressiveren Tumorentwicklungen einhergeht (38, 40).

Die Größe des Resektionsrands sowie die Länge der Nachbeobachtungszeit fiel in den Nodal-Gruppen ähnlich groß aus ($p=0,15$ und $p=0,29$), sodass diese Faktoren hinsichtlich der im folgenden Teil beschriebenen Rezidivraten keine Verzerrungen darstellen.

In dieser Studie fiel der durchschnittlich kürzere Zeitraum bis zum Eintreten von Rezidiven in der nodal-positiven Gruppe im Vergleich zur nodal-negativen Gruppen auf ($10 \pm 8,87$ vs. $25,09 \pm 22,78$ Monate; $p=0,05$). Annähernd alle Rezidive traten in den ersten zwei Jahren

postoperativ auf, wohingegen sich Rezidive in der nodal-negativen Gruppe zur Hälfte noch mehrere Jahre später ereigneten (92,86% vs. 44,44%). Auch dies konnte in anderen Arbeiten gehäuft beobachtet werden (114, 145).

Die Verteilung der Rezidive auf die verschiedenen Lokalisationen war in den beiden Nodal-Gruppen ähnlich ($p=0,26-0,99$), wobei in anderen Arbeiten ein besonderes Risiko für Lokalrezidive bei primär nodal-positiven Patientinnen beobachtet werden konnte (127, 145, 146). Dies konnte in der vorliegenden Studie lediglich für die Untergruppe von Patientinnen mit >2 Metastasen im Vergleich zu Fällen mit 1-2 Metastasen festgestellt werden (58,33% vs. 16,66%; $p=0,002$).

Trotz früherer Rezidive bei den nodal-positiven Patientinnen in dieser Kohorte verhielten sich die Rezidivraten (allgemein, lokal- und LK) und das DFS in dieser Studie ähnlich wie in der nodal-negativen Gruppe ($p=0,55$ und $p>0,999$ und $p=0,7$ und $p=0,19$). Auch in anderen Arbeiten, u.a. der AGO-CaRE-1-Studie, konnte eine vergleichbare Rezidivrate zwischen den Nodal-Gruppen festgestellt werden (119, 124, 132, 134, 147, 148). Weitere Studien lieferten gegensätzliche Ergebnisse. Eine Erhöhung der Lokalrezidivrate sowie ein erhöhtes Risiko für multiple, sowie distale Rezidive für die N1-Gruppe wurden festgestellt (35, 113, 114, 146). Auch hier ist die mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch heterogenen Studienaufbau und Einschlusskriterien hinzunehmen und eine eindeutige Aussage nicht möglich.

Andere Arbeiten, welche zusätzlich das Überleben nodal-positiver Patientinnen untersuchten, konnten jedoch eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu N0-Patientinnen feststellen (125, 138, 140, 145, 146, 149-151). Aufgrund der Diskrepanz zwischen den schlechteren Überlebensraten und unklarem Einfluss auf die Rezidivraten ist ein Unterschied in der Art der Rezidive und einhergehender Prognose anzunehmen.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde, besteht der Verdacht, dass es sich bei frühen, primärtumornahen Rezidiven (≤ 2 Jahre postoperativ) um „wahre“ Rezidive handelt, wohingegen späte, primärtumorferne Rezidive (>2 Jahre postoperativ) eher als Zeitkarzinome gewertet werden. Letztere gehen bekanntlich mit einer besseren Prognose einher. Da in der nodal-positiven Gruppe die Rezidive fast alle in den ersten zwei Jahren postoperativ auftraten, wäre dies eine mögliche Erklärung für das schlechtere Überleben in dieser Gruppe. Demnach werden die späten Lokalrezidive, alias Zweittumore, fälschlicherweise zu der Gruppe der Rezidive gezählt. Unterstützt wird diese These von den Beobachtungen bei Burger et al. 1995, die eine Risikoerhöhung für frühe „wahre“ Rezidive, aber nicht für späte Rezidive, wie sie gehäuft bei N0-Patientinnen auftreten, in der nodal-positiven Gruppe feststellen konnten (145).

Die „wahren“ Rezidivraten, vor allem die Lokalrezidivraten, lassen sich folglich nicht genau bestimmen und sind in dieser Kohorte wahrscheinlich niedriger, als die Ergebnisse

vermuten lassen. Demnach würden, vor allem in der nodal-negativen Gruppe, in der 55,56% der „Rezidive“ nach 2 Jahren auftreten, die Rezidivraten sinken, wenn die Zweitkarzinome nicht miteinbezogen würden. Möglich wäre, dass die nodal-positive Gruppe daraufhin vergleichsweise höhere Raten aufwies, was zu dem insgesamt fortgeschrittenen Erkrankungsbild und der schlechteren Prognose passen würde.

Eindeutiger und als relevant gilt, wie oben bereits angemerkt, der Einfluss einer erhöhten Anzahl befallener regionärer Lymphknoten bei Erstdiagnose. Nach Einteilung nodal-positiver Patientinnen in Gruppen mit ≤ 2 Metastasen und >2 zeigte sich, univariat analysiert, eine signifikant erhöhte allgemeine und lokale Rezidivrate in Fällen mit >2 Metastasen ($p=0,04$ und $p=0,002$). Auf die LK-Rezidivrate konnte kein Einfluss festgestellt werden ($p=0,214$). Für die lokale Rezidivrate galt dieser allerdings auch multivariat analysiert, und das Risiko war um das 8,18-fache erhöht, sobald mehr als 2 Metastasen vorlagen ($p=0,01$). Vergleichbare Ergebnisse lieferten auch andere Veröffentlichungen, u.a. die große AGO-CaRE-1 Studie (127, 139, 146, 152). Das DFS war ebenfalls signifikant erniedrigt im Vergleich zu Fällen mit einer Anzahl von ≤ 2 (41,7% vs. 75,4%; $p=0,003$). Dieses Ergebnis kann als zuverlässig eingestuft werden, da die Rezidive vorwiegend in den ersten zwei Jahren nach Primäroperation auftraten und es sich somit höchstwahrscheinlich um „wahre“ Rezidive handelt. Auch die AGO-Leitlinie von 2015 hebt die Relevanz dieses Faktors eindeutig hervor (35).

Unklar bleiben demnach die Werte der „wahren“ Rezidivraten von nodal-negativen und Patientinnen mit 1-2 LK-Metastasen bei Erstdiagnose. Ein Vergleich, bei Vorliegen der „wahren Raten“ der beiden Gruppen zur klinischen Risikoeinschätzung, wäre ebenfalls von Interesse. Solange die Tumorbilogie von Primärtumoren und „Rezidiven“ nicht bestimmt werden kann, um „wahre“ Rezidive von Zweitkarzinomen zu differenzieren, bleibt die genaue Höhe des Risikos und der „wahren“ Rezidivraten auch für den Risikofaktor „Nodal-positiv“, sowie für die Resektionsrandgröße, unklar.

5. Weitere Rezidivrisikofaktoren

Neben der Anzahl der LK-Metastasen konnten in den statistischen Analysen dieser Kohorte weitere signifikante Risikofaktoren für ein Rezidiv ermittelt werden. Als besonders relevant stellte sich die Tumordinfiltrationstiefe und die LSA Erkrankung sowie die VIN und der Grad der Differenzierung dar.

Interessanterweise war statt der Tumorgöße in dieser Studie die **Tumordinfiltrationstiefe** mit erhöhten Rezidivraten assoziiert. Letztere zeigte, univariat analysiert, bei einem Cut-Off

Wert von >2 mm einen signifikanten Einfluss auf die allgemeine und Leistenlymphknoten- (LK-)-Rezidivrate sowie auf die krankheitsfreie Überlebensrate (Disease-free Survival, DFS), ($p=0,04$ und $p=0,001$ und $p=0,04$). Für die Lokalrezidivrate konnte univariat kein signifikanter Unterschied bei >2 mm Infiltrationstiefe festgestellt werden ($p=0,32$). Im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren multivariat getestet, zeigte sie hingegen (stetig analysiert) einen signifikanten Einfluss auf die allgemeine und lokale Rezidivrate, sowie auf das DFS ($p=0,035$ und $p=0,013$ und $p=0,04$). Jeder Millimeter, den der Tumor tiefer infiltriert, erhöht das Risiko, im Verlauf ein Rezidiv zu entwickeln, um das 1,06-1,1 fache. Für die LK-Rezidivrate verlor der Faktor bei der multivariaten Auswertung seine Signifikanz. In der AGO-Leitlinie von 2015 wird die Tiefe der Tumordinfiltration bereits als Faktor für die Wahrscheinlichkeit von Leistenlymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose verstanden und insgesamt als Prognosefaktor für das Vulvakarzinom beschrieben (35). Ein Einfluss der Infiltrationstiefe auch auf LK-Rezidive ist denkbar.

Die Studienlage bezüglich der Infiltrationstiefe als Risiko- und Prognosefaktor ist bislang uneinheitlich. In einigen, kleineren Studien konnte kein Einfluss auf die Rezidivraten nachgewiesen werden (127, 132). Häufig wurde lediglich ein Einfluss auf die allgemeine oder lokale Rezidivrate untersucht. Einige größere Arbeiten zeigten dabei einen auch in multivariaten Analysen signifikanten Zusammenhang (114, 119, 123, 139). Zum Teil wurden Schwellenwerte definiert, bei denen das Rezidivrisiko erhöht zu sein schien. Die Angaben bezüglich der Größe der Cut-Offs schwanken stark (2 mm; 2,5 mm; 4 mm; 9 mm) (123, 128, 148, 153).

In einigen Arbeiten konnten, auch multivariat analysiert, signifikant erhöhte allgemeine Rezidivraten oder eine schlechtere Prognose/erniedrigte krankheitsspezifisches Überlebensraten bei tieferer Tumordinfiltration, ohne Erhöhung der Lokalrezidivraten, festgestellt werden (119, 127, 154). Dies könnte ein Hinweis auf einen möglichen Einfluss steigender Infiltrationstiefen auch auf die LK-Rezidivrate sein. Infrage käme ansonsten nur eine Beeinflussung der distalen Rezidive als Grund für die Erhöhung der allgemeinen Rezidivraten in diesen Fällen. Dies ist aufgrund der insgesamt geringen Inzidenz eher unwahrscheinlich.

Bogani et al. (2017) analysierte auch die LK-Rezidivrate separat und ermittelte, analog zu den Ergebnissen dieser Studie, eine Erhöhung, je tiefer der Tumor infiltrierte (148).

Aufgrund der mangelnden Studien bezüglich der Einflüsse auf die LK-Rezidivraten kann an dieser Stelle jedoch keine eindeutige Aussage gemacht werden.

Bezüglich des in dieser Kohorte beschriebenen Schwellenwertes von >2 mm Infiltrationstiefe muss erwähnt werden, dass dies auf fast alle Karzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zutrifft. In dieser Arbeit betrug die mittlere Infiltrationstiefe beispielsweise 6,16

$\pm 5,8$ mm. Somit wird eine Risikoeinteilung der Patientinnen anhand dieses Schwellenwertes eher selten möglich sein.

Die meisten Tumore wiesen histopathologisch eine G2-**Differenzierung** auf (96,6%). Trotz geringer Fallzahlen konnte univariat ein signifikanter Einfluss eines (schlecht differenzierten) G3-Tumors auf die Leistenlymphknotenrezidivrate festgestellt werden ($p=0,05$). Multivariat getestet, verlor der Differenzierungsgrad als Risikofaktor für Rezidive und die DFS seine Signifikanz. Auf die Lokalrezidivrate hatte der G-Status keinen Einfluss. Dieses nicht signifikante Ergebnis ist aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen allerdings als nicht aussagekräftig zu werten.

Die meisten vorherigen Studien beschäftigten sich lediglich mit der Lokalrezidivrate und konnten ebenfalls keinen Einfluss durch den Differenzierungsgrad nachweisen (113). Chan et al. zeigten 2007, dass das krankheitsspezifische Überleben (Disease-specific Survival, DSS) bei schlechter Differenzierung (multivariat analysiert unabhängig signifikant) erniedrigt war (127). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in diesen Fällen im Verlauf häufiger (Leistenlymphknoten-)Rezidive auftraten, welche bekanntlich mit einer schlechteren Prognose einhergehen (146).

Weitere univariat signifikante Ergebnisse lagen bezüglich der Assoziation von **Operationsarten** und Lokalrezidivraten sowie krankheitsfreier Überlebensraten (Disease-free Survival, DFS) vor. Dazu gehörten die radikale Vulvektomie und die adjuvante Vulvatherapie. Insgesamt zeigte sich, je radikaler therapiert wurde, desto häufiger kam es zu Rezidiven und desto niedriger war die DFS-Rate. Dieses Ergebnis ist vermutlich, wie die Resektionsrandgrößen, durch den Confounder bedingt, dass bei primär fortgeschrittener Erkrankung und/oder simultan vorhandenen ausgeprägten VIN- oder LSA Erkrankungen eine umfassendere Operation durchgeführt wurde. Auch eine von Arvas et al. 2017 veröffentlichte Studie konnte erhöhte Rezidivraten nach adjuvanter Radio(-chemo-)therapie feststellen (123). Es fiel allerdings auf, dass die Kohorte viele Patientinnen mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (FIGO III, IV) einbezog. Die Risikoerhöhung würde demnach nicht durch die Art der Operation, sondern von anderen Risikofaktoren, welche in einem solchen (FIGO)-Stadium vorliegen, beeinflusst werden. Erhöhte FIGO-Stadien gehen bekanntlich mit einem höherem Rezidivrisiko einher (114, 123, 152). Unterstützt wird die These, dass die Operationsart keinen Einfluss auf die Rezidivraten hat, durch die Ergebnisse mehrerer, vorheriger Studien, die diese Hypothese ebenfalls ablehnen (113, 123). Wichtig ist allerdings, dass ein R0-Status angestrebt wird. Woelber et al. 2019 konnten eine multivariat signifikante Risikoerhöhung bei unvollständiger Tumorresektion nachweisen (146).

Bezüglich der Leistenoperationsart zeigte sich eine Assoziation von erhöhten Rezidivraten (allgemein und lokal) bei primärer inguinofemorale Lymphonodektomie (LNE), im Vergleich zur Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) und SLNE mit sekundärer LNE. Dieses Ergebnis ist ebenso einer Verzerrung durch das Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums zuzuschreiben, welches bei primärer LNE Indikation oft vorliegt. Zudem zeigt es, dass die SLNE eine sichere Alternative zur LNE darstellt. Auch in dieser Kohorte zeigten sich vermehrt postoperative Beschwerden bei einer primären LNE im Vergleich zur SLNE-Methode ($p < 0,0019$). Ein Lymphödem trat in der primär SLNE operierten Gruppe kaum, in der radikaler operierten Kohorte (LNE, SLNE mit sekundärer LNE) dagegen sehr häufig auf (9,3% vs. 47,3% vs. 50%; $p < 0,001$).

Die Empfehlung zur adjuvanten Behandlung beim Vulvakarzinom bleibt umstritten. Die Indikation sollte streng gestellt werden, da die Morbidität hoch und die Datenlage bezüglich des Nutzens schmal und uneindeutig ist (113, 126, 134, 155).

Das **Alter** wurde in die multivariate Testung miteinbezogen und zeigte keinen signifikanten Einfluss. Andere Studien konnten einen Einfluss belegen. Es wird jedoch diskutiert, ob die erhöhten Rezidivraten und die schlechtere Prognose bei fortgeschrittenem Lebensalter durch die oft modifizierte, konservativere Therapie bedingt wird (123, 125, 146) .

Einige Faktoren wurden getestet, zeigten allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivraten oder die krankheitsfreie Überlebensrate (Disease-free Survival, DFS): **Tumortyp, Tumorgöße, T-Stadium, V1-Status, Pn1-Status, L1-Status, Tumorlokalisierung, Multifokalität, adjuvante Therapie der Vulva**. In den Subgruppen lagen teils sehr kleine Fallzahlen vor. Dadurch müssen die Ergebnisse mit fehlender Signifikanz als nicht aussagekräftig gewertet werden.

Für das **T-Stadium** konnte in vielen anderen Arbeiten ein signifikanter Einfluss auf die Rezidivraten, teils sogar multivariat getestet, nachgewiesen werden (127, 146). Die **Tumorgöße** (in cm) als Risikofaktor dagegen ist umstritten (113, 119, 123, 132, 134, 139, 153). Möglich wäre, dass wichtiger als die Tumorgöße in Zentimeter eine Infiltration von Vagina und/oder Urethra und/oder weiterer Organe (T2/3-Stadium) das Risiko erhöht.

Der Einfluss einer **lymphovaskulären Invasion** war lange Zeit umstritten, aber neuere Studien konnten immer öfter einen relevanten Einfluss auf die Rezidivraten nachweisen (113, 139, 156). Die prognostische Relevanz für das Vorliegen einer **Perineuralscheiden- und Blutgefäßinvasion** ist, auch aufgrund der schmalen Datenlage, unklar (35). Neuere Daten von Ferrari et al. 2019 weisen auf ein aggressiveres Verhalten bei Tumoren mit Perineuralscheideninvasion bei Erstdiagnose hin und empfehlen, diesen Faktor in die adjuvante Therapieplanung miteinzubeziehen(157).

Für die **Tumorlokalisierung** (zentral vs. lateral) konnte in vorherigen Studien kein Unterschied in der Rezidivrate festgestellt werden (113). Die neuere HPV-induzierte Entität des Vulvakarzinoms, welche überwiegend an der vorderen Kommissur auftritt (zentral), zeigte sich weniger aggressiv im Verlauf, rezidiert seltener und geht folglich mit einer besseren Prognose als das HPV-unabhängige Karzinom einher (126, 158). Letzteres hat lange Zeit den Großteil der Vulvakarzinome ausgemacht und trat bevorzugt im Bereich der großen Schamlippen auf (7). Demnach wäre wahrscheinlich die Tumorlokalisierung an sich kein Risikofaktor für ein Rezidiv, sondern vielmehr die zugrundeliegende Epithelveränderung und deren Ursache.

Insgesamt kristallisiert sich zunehmend die Relevanz der präkanzerösen Epithelläsionen auf die lokale Rezidivrate heraus.

Die **Lichen sclerosus et atrophicus (LSA)** Erkrankung korrelierte, auch multivariat, signifikant mit einer erhöhten allgemeinen und lokalen Rezidivrate ($p=0,013$ und $p<0,001$). Fast die Hälfte aller LSA-Erkrankten erlitt ein Rezidiv, welches stets an der Vulva lokalisiert war (45,2%). Auch die Zeit bis zum Rezidiv war verkürzt (Disease-free Survival-Rate; $p=0,022$). Das spricht für die Aggressivität bzw. das hohe karzinogene Risiko, welches von der LSA-Erkrankung bzw. d-VIN ausgeht (40, 55, 159) Bei Vorliegen eines LSA bei Erstdiagnose erhöhte sich das Risiko für ein Lokalrezidiv neunfach. Auch in anderen Studien konnte LSA bereits als Rezidivrisikofaktor identifiziert werden (136, 158, 160). Die Expertinnen und Experten, welche die AGO-Leitlinie 2015 verfassten, sind sich ebenfalls einig, dass eine LSA-Erkrankung, welche bereits ein Risiko zur Entstehung eines primären Karzinoms darstellt, die Rezidivwahrscheinlichkeit sowie das Risiko für Zweitumore beim Vulvakarzinom, maßgeblich erhöht (35). Eine lebenslange Kontrolle wird empfohlen (35). Eine simultane **VIN**-Erkrankung bei Erstdiagnose wurde in den vorliegenden Daten unvollständig dokumentiert, und es wurde nicht näher zwischen einer undifferenzierten (u-) oder differenzierten(d-) Form unterschieden. Da die d-VIN als eine der Hauptrisikofaktoren und präkanzeröse Läsion des Plattenepithelkarzinoms der Vulva gilt, ist anzunehmen, dass weitaus mehr (d-)VIN Läsionen vorlagen als in den Akten dokumentiert waren. Dennoch kann eine Aussage getroffen werden. Trotz einer kleinen Fallzahl von acht betroffenen Patientinnen zeigte sich univariat ein signifikanter Einfluss auf die allgemeine und lokale Rezidivrate ($p=0,04$ und $p=0,01$). 62,5% der betroffenen Patientinnen erlitten ein Rezidiv, vorwiegend an der Vulva. Multivariat analysiert, zeigte sich deskriptiv eine Erniedrigung der rezidivfreien Überlebensrate bei Vorliegen von VIN Läsionen (37,5,8% vs. 74,3%). Das Ergebnis reichte nicht zur Signifikanz, was auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein könnte. Die Erkenntnis eines erhöhten Rezidivrisikos

bei (verbleibender) VIN, vor allem bei d-VIN Läsionen, konnten auch andere Studien feststellen (136, 160). Auch die AGO-Leitlinie beschreibt eine peritumorale VIN zwar als noch prognostisch unklaren Risikofaktor, empfiehlt aber bereits eine Therapie der Läsionen (35). Eine Differenzierung der d- und u-VIN Läsionen ist, hinsichtlich ihres unterschiedlichen Entartungsrisikos, unbedingt zu empfehlen.

Diese **präkanzerösen Läsionen**, d-/u-VIN und LSA, werden immer häufiger in Untersuchungen möglicher Rezidivrisikofaktoren miteinbezogen, und der Einfluss wird zunehmend als relevanter als der Resektionsrand diskutiert. Es wirkt immer wahrscheinlicher, dass die Resektionsrandgröße selbst, solange R0 therapiert wurde, keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate hat. Wichtiger scheinen die Vorstufen, wie die u-VIN und vor allem die d-VIN und Risikoläsionen wie LSA. Sollten diese nach Primäroperation angrenzend an das ehemalige Tumorbett verbleiben, wird eine engmaschige Kontrolle und Therapie empfohlen (13, 16, 25). Sie erhöhen das Risiko für Zweitkarzinome im Verlauf, besonders die d-VIN gilt als relevant (16, 160). Es ist möglich, dass diese Läsionen einen Teil der (rekurrenten) Vulva Tumore bedingen, welche in den letzten Jahrzehnten pauschal als Lokalrezidive zusammengefasst wurden (13). Unterstützt wird diese These durch die Beobachtung von Tantipalakorn et al. 2009. Eingeschlossen in diese Studie wurden FIGO I und II Patientinnen, und es wurde ein Randabstand Schwellenwert von $>/<8$ mm gewählt, um die jeweiligen Rezidivraten miteinander zu vergleichen. Es fiel auf, dass Rezidive, welche kontralateral zum primären Tumor auftraten, zu 63,6% mit einer LSA Erkrankung assoziiert waren, während dies für ipsilaterale Rezidive lediglich bei 27,2% der Fall war (131). Die ipsilateralen Läsionen wären demnach als „wahre“ Rezidive und die kontralateralen eher als Zweitkarzinome auf dem Boden eines LSA einzuordnen. Bislang bleibt dies aufgrund mangelnder Beweisbarkeit jedoch eine Hypothese.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Kohorte ist es wahrscheinlich, dass LSA und (d-/u)-VIN ein Grund für die erhöhten Rezidivraten bei den radikalen Operationen und größeren Resektionsrändern in dieser Studie waren. Möglicherweise haben sie zur Erweiterung des Resektionsrandabstands durch den Operateur geführt. Wurden diese allerdings nicht gänzlich entfernt und sorgsam nachtherapiert, könnten sie erneut zu einer erneuten Karzinogenese geführt haben und somit die Erklärung für die erhöhten lokalen Rezidivraten bei radikaler Operation darstellen.

6. Stärken und Limitationen dieser Arbeit

Eine Einschränkung dieser Arbeit ist sicherlich der retrospektive und monozentrische Aufbau der Studie. Die Größe der Kohorte (150 Patientinnen) war ausreichend groß, um viele wichtige Rezidivrisikofaktoren und den Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS) zu untersuchen. Einzelne Faktoren konnten aufgrund kleiner Fallzahlen jedoch nicht berücksichtigt werden und stellen somit mögliche Confounder dar. Dies gilt auch für Einflussfaktoren auf die Leistenlymphknoten- (LK-) Rezidivrate, da die Inzidenz der Rezidive hier ohnehin gering ausfiel, welches die Fallzahlen weiter reduzierte. Somit kam es hier lediglich univariat zu signifikanten Rezidivrisikofaktoren. Aufgrund der glücklicherweise geringen Todesfälle in dieser Kohorte konnte zudem keine allgemeine und krankheitsspezifische Überlebensrate (OS, DSS) berechnet werden. Eine weitere Limitation ist eine gewisse Inhomogenität der Kohorte. Vier R1- resezierte Fälle wurden in die Analyse einbezogen. Drei dieser Patientinnen erhielten eine adjuvante Behandlung in Form von Nachresektion und/oder Radiochemotherapie. Eine Dame lehnte im Alter von 85 Jahren einen Folgeeingriff bzw. erneute Therapie ab. Zudem waren die Therapiemethoden, vor allem das Vorliegen einer adjuvanten Therapie zwischen der nodal-negativen und nodal-positiven Gruppe, unterschiedlich. Vor allem in der nodal-positiven Gruppe war aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung oft eine adjuvante Therapie der Vulva oder Leisten notwendig (10 Nachresektionen, 19 Bestrahlungen). Die Nachresektionen stellen einen möglichen Confounder dar, da unklar ist, ob die notierten, knappen Randabstände von 1-3 mm den Status vor – oder nach Re-Resektion beschreiben. Da die Randgröße in dieser Kohorte allerdings nicht nur keinen, sondern einen gegenteiligen Effekt auf die Rezidivraten und das DFS erzielte, ist die Tragweite dieses Confounders, insbesondere auch hinsichtlich der kleinen Anzahl, als gering zu erachten. Weitere Verzerrungen sind durch die mangelnde Information über die Genese der Karzinome sowie mangelnde Differenzierung begleitender, angrenzender Epithelveränderungen (HPV induzierte u-VIN/d-VIN) und die fehlende Unterscheidung zwischen Rezidiven und Zweittumoren zu erwarten.

Faktoren, welche die Kohorte homogener gestalteten, waren einheitliche wichtige Einschlusskriterien, z.B. dass alle Patientinnen primär eine Operation des Vulvatumors und ein invasives LK-Staging erhielten. Zwar war die Kohorte bezüglich des Tumorstadiums primär heterogen angelegt, da alle Fälle mit Karzinomen \geq pT1b eingeschlossen wurden, allerdings traten in der Kohorte vorwiegend Tumore im T1 Stadium (85,3%), G2 differenziert (96,6%) und ohne Fernmetastasierung (98%) auf. Durch die Subanalyse nodal-negativer (70%) und -positiver (30%) Patientinnen war besonders die nodal-negative Gruppe (mit nur 6 Nachresektionen und 2 adjuvanten Bestrahlungen) vergleichsweise homogen, was die

Verzerrungen durch Therapie und Nodalstatus reduzierte. Des Weiteren konnte (univariat) eine separate Analyse für die LK-Rezidivrate durchgeführt werden, welche signifikante Einflussfaktoren identifizierte. Die Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich vier Jahren war für die Erfassung der Rezidivraten ausreichend lang und betrug sogar ein Jahr länger als jene der multizentrischen großen AGO-CaRE-1 Studie von 2016. Eine weitere Stärke dieser Studie stellt die Untersuchung einer großen Anzahl verschiedener klinisch-pathologischer Faktoren und die abschließend durchgeführte multivariate Analyse dar. Es konnten unabhängig signifikante Risikofaktoren für die lokale Rezidivrate und das DFS ermittelt werden, deren Einfluss als aussagekräftig zu erachten ist.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

- I. Ein reduzierter Resektionsrandabstand hat, laut Ergebnissen dieser Studie, keinen (negativen) Einfluss auf die Rezidivrate oder das krankheitsfreie Überleben (DFS). Insgesamt ist eine reduzierte Radikalität bei der operativen lokalen Therapie der Vulva möglich und zu empfehlen. Ein solches Vorgehen würde die postoperative Morbidität reduzieren, des Öfteren den Organerhalt von Klitoris und Urethra bedeuten und somit betroffenen Frauen postoperativ einen Erhalt der Lebensqualität gewähren (134).
- II. Bezüglich der lokalen Rezidivrate:
 - a. Während die Tumorgöße selbst keinen Einfluss auf die Rezidivrate zu haben scheint, erhöht eine steigende Infiltrationstiefe dagegen unabhängig signifikant die Rate an lokalen Rezidiven. Auch ist bei tief infiltrierenden Primärtumoren das Zeitintervall bis zum Rezidiv (DFS) deutlich verkürzt.
 - b. Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits mehr als zwei LK-Metastasen aufweisen, haben ein unabhängig signifikant höheres Risiko für Lokalrezidive im Verlauf. Diese treten zudem vorwiegend innerhalb der ersten zwei Jahren nach der primären Operation auf.
 - c. Der Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) hat einen unabhängig signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Lokalrezidiven und wahrscheinlich auch Zweittumoren. Zudem reduziert ein Vorliegen deutlich die Zeit bis zum Eintreten eines Lokalrezidivs.
 - d. Die (u-/d-) vulvären intraepithelialen Neoplasien korrelierten univariat trotz sehr kleiner Fallzahl hochsignifikant mit dem Entstehen von frühen Lokalrezidiven, was einen Einfluss sehr wahrscheinlich macht.
- III. Bezüglich der LK-Rezidivrate:

- a. Die Leisten-LK-Rezidivrate ist univariat signifikant abhängig vom Differenzierungsgrad und von der Infiltrationstiefe des primären Vulvakarzinoms.
- IV. Auch Patientinnen ohne Leistenlymphknotenmetastasen bei Erstdiagnose sollten länger nachbeobachtet werden, da knapp über die Hälfte der Rezidive erst nach 24 Monaten postoperativ auftreten. Hier könnte es sich auch um Zweimalignome handeln.

Geeignet für eine weitere Forschung wäre ein:

- multizentrisches, prospektives, randomisiertes Studiendesign mit ausreichend langer Nachbeobachtungsperiode,
- sowie standardisierter, vollständiger Dokumentation aller bekannter Rezidivrisikofaktoren. Inkludiert werden sollten unbedingt die präkanzerösen Epithelveränderungen (LSA, d-VIN, u-VIN). Auch sollte zwischen HPV-induzierten und HPV-unabhängigen Tumoren molekulargenetisch unterschieden werden.
- Des Weiteren sollten Lokal- und Leisten-LK-Rezidivarten einzeln betrachtet werden.
- Ggf. molekularbiologisch abzugrenzen sind in Zukunft hoffentlich die Zweitkarzinome, somit wären die wahren Lokalrezidivraten ermittelbar.

So könnte in Zukunft eine genauere Einschätzung der Prognose und folglich Einteilung der Vulvakarzinome anhand ihres Rezidiv- und Letalitätsrisikos in Hoch- und Niedrigrisiko-Fälle vorgenommen werden. Daraus würde eine individuellere Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit der hoffentlich kleinstmöglichen zusätzlichen Morbidität durch die Tumorbehandlung resultieren.

Ein wichtiger Faktor in der Bekämpfung des immer häufiger auftretenden Vulvakarzinoms ist nebst optimierter Therapie die Prävention. Bezüglich des HPV-induzierten Vulvakarzinoms bietet sich der nonavalente Impfstoff gegen die häufigsten onkogenen Subtypen des Virus an, welcher erfreulicherweise eine gute Effektivität in der Reduktion virusinduzierter Karzinome zeigt (29, 161, 162). Des Weiteren gilt es, die Behandlung und Erkrankung des LSA und der d-VIN weiter zu erforschen. Auch hier zeigt sich bereits eine Reduktion der Karzinome im Verlauf durch stete Therapie und regelmäßige Kontrollen (34, 163).

Literaturverzeichnis

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Cancer of the Vulva. 12.04.2019 [zitiert am 15. Aug. 2019]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. 2019.
2. Robert Koch Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs der Vulva (Vulvakarzinom). 08.04.2019. Zitiert am 15.08.2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs_node.html. 2019.
3. Holleczeck B, Sehouli J, Barinoff J. Vulvar cancer in Germany: increase in incidence and change in tumour biological characteristics from 1974 to 2013. *Acta Oncol.* 2018;57(3):324-30.
4. Buttman-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A, Holleczeck B, Heitz F, du Bois A, et al. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128073.
5. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstetrics & Gynecology.* 1995;86(1):51-4.
6. Joura E, Lösch A, Haider-Angeler M, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med.* 2000;45(8):613-5.
7. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol.* 2008;109(3):340-5.
8. van der Velden J, van Lindert ACM, Gimbrere CHF, Oosting H, Heintz APM. Epidemiologic Data on Vulvar Cancer: Comparison of Hospital with Population-Based Data. *Gynecologic Oncology.* 1996;62(3):379-83.
9. Medeiros F, Nascimento AF, Crum CP. Early Vulvar Squamous Neoplasia: Advances in Classification, Diagnosis, and Differential Diagnosis. *Advances in Anatomic Pathology.* 2005;12(1):20-6.
10. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015;7:305-13.
11. del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2013;62(1):161-75.
12. <krebs_in_deutschland_2017.pdf>.
13. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:4-13.
14. Horn L-C, Klostermann K, Hautmann S, Höhn AK, Beckmann MW, Mehlhorn G. HPV-assoziierte Veränderungen an Vulva und Vagina. *Pathologe.* 2011;32(6):467.
15. Ngan HY, Tsao SW, Liu SS, Stanley M. Abnormal expression and mutation of p53 in cervical cancer--a study at protein, RNA and DNA levels. *Genitourin Med.* 1997;73(1):54-8.
16. Yap J, O'Neill D, Nagenthiran S, Dawson CW, Luesley DM. Current insights into the aetiology, pathobiology, and management of local disease recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *BJOG.* 2017;124(6):946-54.
17. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2014;28(7):1051-62.
18. Hampl M, Ramp U, Bender HG, Kueppers V. A case of a pT3, HPV 52-positive vulvar carcinoma in an 18-year-old woman. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):530-3.
19. Kagie MJ, Kenter GG, Zomerdijk-Nooijen Y, Hermans J, Schuurin E, Timmers PJ, et al. Human Papillomavirus Infection in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva, in Various Synchronous Epithelial Changes and in Normal Vulvar Skin. *Gynecologic Oncology.* 1997;67(2):178-83.
20. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of Human Papillomavirus Vaccines on Vulvar, Vaginal, and Anal Intraepithelial Lesions and Vulvar Cancer. *Obstetrics & Gynecology.* 2006;108(6):1361-8.
21. Hørding U. Human papillomavirus in epithelial neoplasia of the vulva and the uterine cervix. On the prevalence and possible significance of some genital HPV infections. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 1995;74(6):489-91.
22. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on early stage invasive vulvar carcinoma. *Cancer.* 1997;80(3):505-13.
23. Crum C. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):448-54.
24. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 1998;48(1):6-29.

25. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 2:S76-83.
26. Reuschenbach M, Roos J, Panayotopoulos D, Baldus SE, Schnürch HG, Berger A, et al. Characterization of squamous cell cancers of the vulvar anterior fourchette by human papillomavirus, p16INK4a, and p53. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):289-97.
27. Hampl M, Kürzl R. Operative Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Der Onkologe.* 2014;20(4):338-47.
28. Schütt C. Standardtherapie des Vulvakarzinoms- Gehört die Sentinellymphonodektomie dazu? 2019.
29. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1352-6.
30. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two Distinct Pathways to Development of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Journal of Skin Cancer.* 2010;2011.
31. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016;48(4):291--302.
32. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):264-8.
33. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. PubMed comprises more than 29 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. 2005;50(11):807--10.
34. Ayala M, Fatehi M. *Vulvar Intraepithelial Neoplasia: StatPearls Publishing; 2019 2019/06/04/.*
35. Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No.015/059, August2015). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>.
36. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoordt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017;141(6):1161-9.
37. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, Saco A, Quirós B, Lloveras B, et al. 'Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1,594 cases'. *Int J Cancer.* 2017;141(12):2517--27.
38. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Luesley DM. Differentiated-Type Vulval Intraepithelial Neoplasia Has a High-Risk Association With Vulval Squamous Cell Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):741-4.
39. van de Nieuwenhof HP, Massuger LFAG, van der Avoort IAM, Bekkers RLM, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):851--6.
40. Jin C, Liang S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(6):768-71.
41. Leonard B, Kridelka F, Delbecq K, Goffin F, Demoulin S, Doyen J, et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma acuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:480573.
42. Wight E. Kondylome, Dysplasien, Karzinome - Krankheiten der Vulva • [allgemeinarzt-online](http://www.allgemeinarzt-online.de). 2019.
43. Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):312-5.
44. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—Population-based case–control study in Denmark. *Int J Cancer.* 2008;122(12):2827--34.
45. Allbritton JI. Vulvar Neoplasms, Benign and Malignant. *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2017;44(3):339--52.
46. <Vulvar Intraepithelial Neoplasia - StatPearls - NCBI Bookshelf.pdf>.
47. Hart WR. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Historical Aspects and Current Status. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2001;20(1):16-30.
48. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450--61.

49. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MIE. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: A review of the current literature. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(1):143--57.
50. Nooij LS, ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit VTHBM, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(22):6781-9.
51. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecologic Oncology*. 2005;97(2):645--51.
52. Grimm D, Prieske K, Mathey S, Kuerti S, Burandt E, Schmalfeldt B, et al. Superficially invasive stage IA vulvar squamous cell carcinoma—therapy and prognosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(3):466--73.
53. Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):1--6.
54. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *The Lancet*. 1999;353(9166):1777-83.
55. Nair PA. Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus. *J Midlife Health*. 2017;8(2):55-62.
56. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(3):393--416.
57. Wallace H. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc*. 1971;57(1):9--30.
58. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1998-2002.
59. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(4):672--82.
60. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2003;28(2):128--33.
61. Li Y-Z, Wu Y, Zhang Q-H, Wang Y, Zhen J-H, Li S-L. Hypoxia-ischaemia is involved in the pathogenesis of vulvar lichen sclerosus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009;34(8):e531--e6.
62. Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9(2):89--97.
63. Jach R, Dyduch G, Radon-Pokracka M, Przybylska P, Mika M, Dulinska-Litewka J, et al. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(4):530--9.
64. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, Carter JJ, Wipf GC, Beckmann AM, et al. Cofactors With Human Papillomavirus in a Population-Based Study of Vulvar Cancer. *JNCI*. 1997;89(20):1516--23.
65. Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, Exeter M, Rowan D. Clinically Identifying Women With Vulvar Lichen Sclerosus at Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2005;60(2):98-9.
66. Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Aktualisierung am 25.06.2009. Zitiert am 15.08.2019. URL: <https://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/vulva-vagina/>.
67. Schnürch HG, Hampf M. Diagnostik und Therapie der Lymphknoten bei Tumoren von Vagina und Vulva. *Der Onkologe*. 2009;15(1):40-7.
68. Prieske K, Haeringer N, Grimm D, Trillsch F, Eulenburg C, Burandt E, et al. Patterns of distant metastases in vulvar cancer. PubMed comprises more than 30 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. 2016;142(3):427--34.
69. Way S. The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation for carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 1948;3(4):187--209.
70. Sohaib SAA, Richards PS, Ind T, Jeyarajah AR, Shepherd JH, Jacobs IJ, et al. MR Imaging of Carcinoma of the Vulva. *American Journal of Roentgenology*. 2012.
71. Robertson N, Hricak H, Sonoda Y, Sosa R, Benz M, Lyons G, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecologic oncology*. 2016;140(3):420.

72. Rakislova N, Saco A, Sierra A, Del Pino M, Ordi J. Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. PubMed comprises more than 29 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. 2017;24(4):201--14.
73. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, et al. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(1):92--120.
74. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(4):832--7.
75. Saito T, Tabata T, Ikushima H, Yanai H, Tashiro H, Niikura H, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. Int J Clin Oncol. 2018;23(2):201--34.
76. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. PubMed comprises more than 30 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. 2017;15(1):121--8.
77. Micheletti L, Preti M. Surgery of the vulva in vulvar cancer. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2014;28(7):1074--87.
78. Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar Cancer. Obstet Gynecol Clin North Am. 2019;46(1):125-35.
79. Beriwal S, Coon D, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, et al. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. Gynecologic Oncology. 2008;109(2):291--5.
80. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary Radiation, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Advanced Squamous Carcinoma of the Vulva. Gynecologic Oncology. 1997;66(2):258--61.
81. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, et al. Concurrent Preoperative Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Mitomycin C and Radiotherapy (FUMIR) Followed by Limited Surgery in Locally Advanced and Recurrent Vulvar Carcinoma. Gynecologic Oncology. 1996;61(3):321--7.
82. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, Fontanelli R, Paladini D, Kenda R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma: A pilot study. Cancer. 1996;77(8):1472--8.
83. Moore DH, Ali S, Koh W-J, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. Gynecologic Oncology. 2012;124(3):529--33.
84. Hampl M, Langkamp B, Lux J, Kueppers V, Janni W, Müller-Mattheis V. The risk of urinary incontinence after partial urethral resection in patients with anterior vulvar cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011;154(1):108--12.
85. Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: Improved local control. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. 1997;38(2):381--9.
86. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2012;30(31):3786-91.
87. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(1):121--8.
88. Hacker N, Leuchter R, Berek J, Castaldo T, Lagasse L. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. Obstet Gynecol. 1981;58(5):574--9.
89. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. Cancer. 2002;95(11):2331-8.
90. Helm CW, Hatch K, Austin JM, Partridge EE, Soong S-J, Elder JE, et al. A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. Gynecologic Oncology. 1992;46(2):150--6.
91. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. 2019. p. 155--62.
92. Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. Gynecologic Oncology. 1992;47(1):80--6.

93. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, Agous I, Amant F, Peters AAW, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):522--7.
94. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1279-87.
95. de Hullu JA, Doting E, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39(8):1381--5.
96. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-9.
97. Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*. 1994;74(9):2491--6.
98. Van Der Velden J, Van Lindert ACM, Lammes FB, Kate FJWT, Sie-Go DMDS, Oosting H, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer*. 1995;75(12):2885--90.
99. Fons G, Groenen SMA, Oonk MHM, Ansink AC, van der Zee AGJ, Burger MPM, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(2):343--5.
100. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, Velden JVD. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes—nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):154--8.
101. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2000;48(4):1007--13.
102. Homesley H, Bundy B, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol*. 1986;68(6):733--40.
103. Klemm P, Marnitz S, Kohler C, Braig U, Schneider A. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol*. 2005;99(1):101-5.
104. Fukutome M, Maebayashi K, Nasu S, Seki K, Mitsuhashi N. Enhancement of radiosensitivity by dual inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin"). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2006;66(2):528--36.
105. Henson ES, Gibson SB. Surviving cell death through epidermal growth factor (EGF) signal transduction pathways: implications for cancer therapy. *Cell Signal*. 2006;18(12):2089-97.
106. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;43(2):148-51.
107. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, Agous I, Amant F, Peters AAW, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2003;13(4):522.
108. Hansen BT, Campbell S, Nygård M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019005.
109. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 2009;124(7):1626-36.
110. Eva LJ. Screening and follow up of vulval skin disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(2):175-88.
111. BELLER U, QUINN M, BENEDET J, CREASMAN W, NGAN H, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the Vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95(S1):S7-S27.
112. Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H, Mourits MJ, Pras E, Wymenga AN, et al. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2003;98(12):2624-9.
113. Te Grootenhuis NC, Pouver AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):622-31.
114. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2000;89(1):116--22.
115. Baumann KH, Muller O, Naujok HB, Mann E, Barth P, Wagner U. Small-area analysis of incidence and localisation of vulvar cancer. *J Oncol*. 2010;2010:512032.

116. Andersen BL, Hacker NF. Psychosexual adjustment after vulvar surgery. *Obstetrics and gynecology*. 1983;62(4):457-62.
117. Gunther V, Malchow B, Schubert M, Andresen L, Jochens A, Jonat W, et al. Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer—a retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):875-82.
118. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen; Herausgegeben von der Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.; Erstellungsdatum 10/1999, Aktualisierungen 2001,03/2004; Letzte Überarbeitung 06/2008.
119. Woelber L, Griebel L-F, Eulenburg C, Sehouli J, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer—a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *European Journal of Cancer*. 2016;69:180-8.
120. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(13):3811-8.
121. Krebsregister 2014
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c51_vulva.pdf?__blob=publicationFile.
122. Weikel W, Hofmann M, Steiner E, Knapstein PG, Koelbl H. Reconstructive surgery following resection of primary vulvar cancers. *Gynecol Oncol*. 2005;99(1):92-100.
123. Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, Turan H, Sozen I, Ilvan S, et al. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):623-31.
124. Te Grootenhuis NC, van der Zee AGJ, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecologic Oncology*. 2016;140(1):8--14.
125. Cheng X, Zang R, Wu X, Li Z, Cai S, Zhang Z. Recurrence Patterns and Prognostic Factors in Chinese Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva Treated With Primary Surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(1):158.
126. Nooij LS vdSM, Dekkers OM, Stijnen T, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: does distance really matter? *Eur J Cancer* 2016. 2016;65::139-49.
127. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):636-41.
128. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 1990;38(3):309-14.
129. Palaia I, Bellati F, Calcagno M, Musella A, Perniola G, Panici PB. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;114(2):120-3.
130. Woelber L, Mahner S, Voelker K, Zu Eulenburg C, Giesecking F, Choschzick M, et al. Clinicopathological Prognostic Factors and Patterns of Recurrence in Vulvar Cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(2):545–52.
131. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, Gebiski V, Hacker NF. Outcome and Patterns of Recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Stages I and II Squamous Cell Vulvar Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(4):895-901.
132. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):869-73.
133. Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, Corvetto E, Privitera S, Palmese E, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(5):e61.
134. Baiocchi G, Mantoan H, de Brot L, Badiglian-Filho L, Kumagai LY, Faloppa CC, et al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1653-8.
135. Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2013;130(3):545-9.

136. Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2000;88(8):1869-76.
137. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):420-6.
138. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruell A, Petersen C, Giesecking F, et al. Prognostic Role of Lymph Node Metastases in Vulvar Cancer and Implications for Adjuvant Treatment. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2012;22(3):503-8.
139. Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, Alcoba EB. An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: Is tumor size significance being underrated? *Gynecologic Oncology*. 2014;132(3):643-8.
140. Gadducci A, Ferrero A, Tana R, Fabrini MG, Modaffari P, Fanucchi A, et al. Prognostic value of lymph node status and number of removed nodes in patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with modified radical vulvectomy and inguinal-femoral lymphadenectomy. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2012;33(6):640-3.
141. Rouzier R, Haddad B, Plantier F, Dubois P, Pelisse M, Paniel B-J. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: Incidence and prognostic value. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(6):1159-67.
142. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-8.
143. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *Oncologist* 2005;10:493-500.
144. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int*. 2007;7(1):1-12.
145. Burger MPM, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The Importance of the Groin Node Status for the Survival of T1 and T2 Vulval Carcinoma Patients. *Gynecologic Oncology*. 1995;57(3):327-34.
146. Woelber L, Eulenburg C, Kosse J, Neuser P, Heiss C, Hantschmann P, et al. Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer – A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecologic Oncology*.
147. Sznurkowski JJ, Emerich J. Characteristic features of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Ginekologia Polska*. 2010;81(1).
148. Bogani G, Cromi A, Serati M, Uccella S, Donato VD, Casarin J, et al. Predictors and Patterns of Local, Regional, and Distant Failure in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(3):235-40.
149. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 2006;102(2):333-7.
150. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;60(3):227-41.
151. Landrum LM, Lanneau GS, Skaggs VJ, Gould N, Walker JL, McMeekin DS, et al. Gynecologic Oncology Group risk groups for vulvar carcinoma: Improvement in survival in the modern era. *Gynecologic Oncology*. 2007;106(3):521-5.
152. Fonseca-Moutinho J, Coelho M, Silva D. Vulvar squamous cell carcinoma. Prognostic factors for local recurrence after primary en bloc radical vulvectomy and bilateral groin dissection. *J Reprod Med*. 2000;45(8):672-8.
153. Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, Hernandez A, De Santiago J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(3):242-8.
154. Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA, Davy MJ, van der Zee AGJ, Mourits MJE. Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 2006;103(1):293-9.
155. Woelber L, Kock L, Giesecking F, Petersen C, Trillsch F, Choschzick M, et al. Clinical management of primary vulvar cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2315-21.
156. Lubos Minar AUMFAUMCAUFZAUJB-V. Vulvar cancer recurrence — an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group. Vulvar cancer recurrence — an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group. 2018;89(8):425-32-32.

157. Ferrari F, Forte S, Ardighieri L, Bonetti E, Fernando B, Sartori E, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in primary squamous cell vulvar cancer: The role of perineural invasion in recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(11):2115-9.
158. Yap JKW, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2016;142(3):420-6.
159. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(7):2061-7.
160. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Malik S, Luesley DM. Vulval squamous cell carcinoma occurring on a background of differentiated vulval intraepithelial neoplasia is more likely to recur: a review of 154 cases. *J Reprod Med*. 2008;53(6):397-401.
161. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018;142(10):2186–7.
162. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1340-8.
163. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1061-7.

Universitätsklinikum Düsseldorf AöR • Moorenstraße 5 • 40225 Düsseldorf
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Fragebogen zur Erkrankung und Behandlung des Vulvakarzinoms

(Alle Datenangaben sind ausreichend in mm/ijjj –Form)

Definition

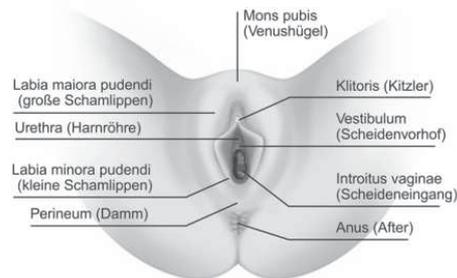
Vulva: die äußeren weiblichen

Geschlechtsorgane

Rezidiv: Wiederauftreten der Erkrankung

Lichen sclerosus et

atrophicus: Hauterkrankung im Bereich des Scheideneingangs



Bitte kreuzen Sie

Zutreffendes wie folgt an:

oder , wenn Sie sich

vertan haben, kreisen Sie bitte die richtige Antwort zusätzlich ein. Z.B.: ja nein

Datum:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Nationalität:

Beruf:

Allgemeine Angaben

- Sind Sie vor der Diagnose zur Vorsorge beim Frauenarzt gegangen?
 ja nein
- Wurde dabei ein Abstrich von Ihrem Gebärmutterhals durchgeführt?
 ja nein
- War dieser jemals auffällig?
 ja nein weiß ich nicht
- Hatten Sie einmal eine Infektion mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV)?
 ja nein weiß ich nicht
a. Handelte es sich um den „High Risk“- oder „Low Risk“-Typ?
 high risk low risk weiß ich nicht
- Hatten Sie schon mal eine infektiöse Geschlechtskrankheit? (z.B. Herpes genitalis/Chlamydien)
 ja nein weiß ich nicht

Zertifiziert nach:



Direktorin der Frauenklinik:

Prof. Dr. med. T. Fehm

Sekretariat Frau Lehoux
Telefon 0211 81-17501
Fax 0211 81-18483
direktion.frauenklinik@med.uni-duesseldorf.de

Stv. Direktor:

Prof. Dr. med. E. Ruckhäberle

Leitende Oberärztin:

Prof. Dr. med. M. Hampf

Geschäftsführende Oberärztin:

PD Dr. med. I. Beyer

Senior Gynäkologe:

Prof. Dr. med. W. Meier

Oberärzte

Dr. med. P. Balan
Prof. Dr. med. A. Biefeld
Dr. med. G. Bizjak
Dr. med. B. Burghardt
Dr. med. D. Ganter
Dr. med. C. Hagenbeck
Dr. med. T. Kaleta
PD Dr. med. B. Karbowski
Dr. med. N. Krawczyk
Prof. Dr. med. J. S. Krüssel
Dr. med. J. Lux
Dr. med. F. Martignoni
Dr. med. S. Mohrmann
Dr. med. A.-S. Vesper
Dr. med. A.K. Volkmer

Ambulante Terminvergabe/

OP-Vorstellung

Telefon 0211 81-16092

Befundabfrage via Faxanfrage:

Allgemeine Ambulanz 0211 81-19843
Privatambulanz 0211 81-04652

Rekonstruktive Gynäkologie und Senologie

OA Dr. med. J. Hoffmann
Terminvergabe: 0211 81-16092

Brustzentrum

Dr. med. J. Hoffmann
Dr. med. S. Mohrmann
Leitstelle/Terminvergabe 0211 81-16644
Sekretariat Brustzentrum 0211 81-19090

Konservative Gynäkologische Onkologie

Prof. Dr. med. E. Ruckhäberle
Sekretariat 0211 81-08087

Studienzentrale

Telefon 0211 81-17550

Mutter-Kind-Zentrum

Dr. med. P. Balan
Dr. med. G. Bizjak
Dr. med. C. Hagenbeck
Leitstelle Kreisssaal 0211 81-19830
Pränatalmedizin 0211 81-17546

Reproduktionszentrum UniKiD

Prof. Dr. med. J. S. Krüssel
Leitstelle 0211 81-04060

Webseiten der Frauenklinik

www.uniklinik-duesseldorf.de/frauenklinik

5. Leiden Sie an einer Autoimmunerkrankung (z.B. Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Lupus erythematodes)?
 ja nein weiß ich nicht
6. Haben Sie bei sich jemals eine Hautveränderung im Geschlechtsbereich bemerkt?
 ja nein weiß ich nicht
- a. Leiden Sie unter einem Lichen sclerosus et atrophicus/ruber?
 ja nein weiß ich nicht
7. Gibt es Krebserkrankungen in Ihrer Familie?

Wer?	Alter bei Diagnose	Krebsart	Mütterlicherseits	Väterlicherseits

8. Rauchen Sie
 a. Aktuell
 ja _____ Zigaretten/Tag oder _____ /Woche nein
 b. Früher
 ja _____ Zigaretten/Tag _____ Jahre lang nein
9. Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt ihrer ersten Regelblutung?
 _____ Jahre
10. Haben Sie jemals Hormonpräparate genommen?
 zur Verhütung _____ Jahre lang
 während der Wechseljahre _____ Jahre lang
 nein

Vulvakarzinom

Erkrankungsbeginn

1. Hatten eines oder mehrere dieser Symptome
 Juckreiz
 Schmerzen im Geschlechtsbereich
 Blutung
 Brennen beim Wasserlassen
2. Konnten Sie den Tumor ertasten?
 ja nein

Therapie

- Wurde im Rahmen der Operation eine Hautlappenverpflanzung durchgeführt?
 ja nein

Nachbehandlung

1. Wie oft gehen Sie zur Nachsorge?
 vierteljährlich halbjährlich jährlich
2. In welcher Klinik oder Praxis findet Ihre Nachsorge statt?

3. Wurde bei der Nachsorge etwas Auffälliges an Ihrer Vulva festgestellt?
 ja nein
- a. Wurde daraus eine Gewebeprobe entnommen?
 ja nein
- b. War diese wieder bösartig?
 ja nein
4. Wie lange befinden Sie sich schon in der Nachbeobachtungszeit (nach der ersten Operation)? _____ Monate

Rezidive (bitte nur ausfüllen, wenn Sie an einem Rezidiv erkrankt sind)

Rezidiv an der Vulva

1. Wie viele Monate nach der ersten Operation war das Rezidiv? _____ Monate
2. Wodurch ist es erstmals aufgefallen?
 Juckreiz
 Schmerzen
 Brennen beim Wasserlassen
 Blutung
 Im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung
 Durch Ertasten
 Sonstiges

Rezidiv in der Leiste (z.B. an den Lymphknoten)

1. Wie viele Monate nach der ersten Operation trat das Rezidiv auf? _____ Monate
2. Wodurch ist es erstmals aufgefallen?
 Ertastbar Ultraschall Beschwerden
3. Wurde ein Ultraschall von Ihren Leisten durchgeführt?
 ja nein
4. Wurde ein CT durchgeführt? ja nein

Rezidiv im Becken

1. Wie viele Monate nach der ersten Operation trat das Rezidiv auf? _____ Monate
2. Wurde ein CT/MRT von ihrem Becken durchgeführt?
 ja nein

Therapie des Rezidivs

1. Wie wurde das Rezidiv behandelt?
 Chemotherapie
 Operation
 Bestrahlung
 Schmerztherapie
 Gar nicht

Streuung in andere Organe (bitte nur ausfüllen, falls dies bei Ihnen der Fall war)

1. Wie viele Monate nach der ersten Operation wurde die Streuung festgestellt?
 _____ Monate

2. Wodurch ist es erstmals aufgefallen?
 CT/MRT Beschwerden
3. Wurde ein CT/MRT durchgeführt? ja nein

Lebensqualität nach der Behandlung

1. Sind nach der Operation Komplikationen aufgetreten?
 Wundheilungsstörungen an Vulva Leiste Hautlappen
 Lymphozelen (Flüssigkeitsansammlung in der Leiste)
 rezidivierende Hautentzündungen (Wundrose, Erysipel)
 Ödeme (allgemeine Schwellung/Flüssigkeitseinlagerung in den Beinen)
 keine
- a. Wurden diese Beschwerden behandelt?
 ja nein weiß ich nicht
- b. Wie wurden diese Beschwerden behandelt?
 Lymphdrainage Abpunktieren der Flüssigkeit
 Antibiotika Operation
2. Fühlen Sie sich in Ihrer Lebensqualität nach der Operation eingeschränkt?
 ja nein weiß ich nicht
3. Fühlen Sie sich nach der Operation wieder genauso belastbar wie vor der Operation?
 ja nein weiß ich nicht
- a. Führen Sie dies auf die Operation zurück?
 ja nein weiß ich nicht
4. Waren Sie vor der Operation berufstätig? ja nein
5. Sind Sie nach der Operation berufstätig? ja nein
- a. Haben Sie ihre Arbeitszeit reduziert und führen dies auf die OP zurück? ja
 nein
- b. Falls Sie nicht mehr berufstätig sind, führen Sie das auf die OP zurück? ja
 nein
6. Haben Sie Beschwerden beim Wasserlassen? ja nein
- a. Wenn ja, führen Sie dies auf die Operation zurück?
 ja nein
7. Verlieren Sie ungewollt Urin? ja nein
- a. Wenn ja, führen Sie dies auf die OP zurück?
 ja nein
8. Haben Sie Probleme beim Stuhlgang? ja nein
- a. Wenn ja, führen Sie dies auf die Operation zurück?
 ja nein
9. Haben Sie Probleme beim Sitzen? ja nein
- a. Wenn ja, führen Sie die Beschwerden auf die Operation zurück?
 ja nein
10. Hatten Sie vor der Operation regelmäßig Geschlechtsverkehr?
 ja nein
- a. Falls ja, können Sie nach der Operation weiter Geschlechtsverkehr haben?
 ja nein

Schwangerschaft nach der Behandlung

1. Hatten Sie nach der Operation noch einen Kinderwunsch?
 ja nein

2. Sind Sie nach der Operation schwanger geworden?
 ja nein
 a. Auf welchem Wege?
 Natürlich Kinderwunschbehandlung

3. Ist die Schwangerschaft komplikationslos verlaufen?
 ja nein
 a. Was für Komplikationen traten auf?
 Frühgeburtlichkeit
 Vorzeitige Öffnung des Muttermundes
 andere _____

4. Hatten Sie eine Fehlgeburt?
 ja, _____ viele nein

5. Auf welchem Wege wurde ihr Kind geboren?
 Kaiserschnitt/Sectio spontane Geburt

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Frau Prof. Dr. Monika Hampl danke ich für die Möglichkeit unter ihrer Leitung zu promovieren und diese herausfordernde Thematik untersuchen zu dürfen. Ich konnte somit einen Teil zur Therapieoptimierung und zum Erhalt der Lebensqualität künftig betroffener Vulvakarzinom Patientinnen beitragen. Das erfüllt mich mit Demut und Freude.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mich immer unterstützten und mir eine solch zeitintensive und spannende Ausbildung ermöglichten. Meinen Geschwistern danke ich für die Leichtigkeit und Freude mit welcher sie mich stets motivieren und inspirieren. Meinen wunderbaren Großeltern, sowie engst vertrauten Freunden, nah und fern, danke ich für die Möglichkeit bei ihnen die nötige Distanz zum Alltag, sowie Kraft und Konzentration zum Verfassen der Promotion zu finden. Ich freue mich auf weitere Herausforderungen.