

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Frauenklinik und Poliklinik

des Klinikums rechts der Isar

(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Therapie und Prognose des Vulvakarzinoms an der Frauenklinik
des Klinikums rechts der Isar**

Georg Philipp Schmidt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. B. Schmalfeldt
2. Univ.- Prof. Dr. M. B. Kiechle

Die Dissertation wurde am 18.02.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1. Einleitung	2
2. Fragestellungen	6
3. Material und Methoden	7
3.1. Das Patientenkollektiv	7
3.2. Stadieneinteilung und Prognose	8
3.3. Therapie	8
3.4. Follow up	13
3.5. Datenerfassung und statistische Methoden	15
4. Ergebnisse	16
4.1. Das Patientenkollektiv	16
4.2. Body-Mass-Index	17
4.3. Komorbiditäten	18
4.4. Tumorstadium nach TNM-Klassifikation	19
4.5. Regionäre Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifikation	20
4.6. Fernmetastasen nach TNM – Klassifikation	21
4.7. Tumorgrading	22
4.8. Tumordurchmesser	23
4.9. Invasionstiefe	23
4.10. Lymphangiosis carcinomatosa und Gefäßeinbruch	24
4.11. Operative Therapie	24
4.12. Lymphadenektomie und Sentinel Lymphadenektomie	26
4.13. Residualtumor	27
4.14. Strahlentherapie	28
4.15. Chemotherapie	31
4.16. Behandlungsergebnis nach Primärtherapie	31
4.17. Primäres Tumorrezidiv	33
4.18. Zweites Tumorrezidiv	34
4.19. Überleben	35
4.19.1. Gesamtüberleben	35
4.19.2. Rezidivfreies Überleben	36
4.19.3. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen	38
4.19.4. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der T-Klassifikation	40

4.19.5. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand	41
4.19.6. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters	43
4.19.7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Strahlentherapie	44
4.19.8. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrading	46
4.19.9. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode	47
4.19.10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen	48
5. Diskussion	49
6. Zusammenfassung	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	68
9. Anhang	71
10. Danksagung	77

Verzeichnis der Abkürzungen

5-FU	5-Fluoruracil
Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Onkology
BMI	Body Mass Index
CaRE	Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer
DFS	Disease Free Survival
DNA	Desoxyribonucleid Acid
FIGO	Fédération Internationale de Gynacologie et d'Obstétrique
Gy	Gray (1Gy = 1J/kg)
HPV	Humane Papillomaviren
ISVVD	International Society for the Study of Vulvar Disease
KHK	Koronare Herzkrankheit
LNE	Lymphonodektomie
SCC-Ag	Squamous Cell Cancer Antigen
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
UICC	Union internationale contre le cancer
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

1. Einleitung

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung der Frau. Das Tumorzentrum München schätzt anhand der Daten des Tumorregisters München die Zahl der Neuerkrankungen auf 1760 Frauen für das Jahr 2007. Es ergibt sich eine geschätzte rohe Inzidenz von 4,2 je 100000 Frauen pro Jahr in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in den Jahren 1998 bis 2009 bei 72,1 Jahren. Dabei waren 19,9% der Frauen jünger als 60 Jahre bei der Erstdiagnose (Tumorzentrum-München, 2011, S. 1 - 6). Im Jahr 2009 waren 768 Frauen an den Folgen des Vulvakarzinoms in Deutschland verstorben (Statistisches-Bundesamt, 2011). In den letzten Jahrzehnten ist der Trend zu beobachten, dass immer mehr junge Frauen am Vulvakarzinom erkranken. Eine Studie der Heinrich Heine Universität zeigt einen Anstieg von fast 400% bei den erkrankten Frauen unter 50 Jahren im Zeitraum von 1980 bis 2007 (M. Hampl, S. Deckers-Figiel, et al., 2008).

Die Inzidenz für das invasive Vulvakarzinom nahm zwischen 1985 und 1997 um ca. 150% bei jungen Frauen zu (Joura et al., 2000). Eine landesweiter dänische Studie untersuchte die epidemiologische Entwicklung des Vulvakarzinoms in Dänemark von 1978 bis 2007 anhand 2455 Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom. In diesem Zeitraum wurde ein jährlicher Anstieg der Inzidenz von 1,60% bei Frauen unter 60 Jahren mit Vulvakarzinom festgestellt. Eine weitere neuseeländische Studie bestätigt diesen Trend. Dort wird die steigende Zahl von VIN bei jungen Frauen für die wachsende Inzidenz von VIN-assoziierten Plattenepithelkarzinomen der Vulva verantwortlich gemacht (Jones et al., 1997).

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie wird von der ISVVD (International Society for the Study of Vulvar Disease) in zwei Klassen eingeteilt (Heller, 2007). Es wird ein HPV assoziierter, undifferenzierter Typ, von einem differenzierten Typ, ohne HPV-Assoziation unterschieden. Eine aktuelle Studie des Catalan Institute of Oncology untersucht 2296 Fälle von VIN und invasiven Vulvakarzinomen, wobei bei 87,7% der Patientinnen HPV-DNA nachzuweisen war. HPV-16 war mit 72,5% der häufigste gefundene Subtyp, gefolgt von HPV-33 (6,5%) und HPV-18 (4,6%) (de Sanjose et al., 2013).

Damit stellt die Infektion mit einem high-risk HPV-Subtyp einen wichtigen Risikofaktor für das Vulvakarzinom dar.

Rauchen gilt als weiterer bedeutender Risikofaktor, wobei Raucherinnen mit gleichzeitigem Nachweis von HPV 16 besonders gefährdet sind (Madeleine et al., 1997). Auch Frauen mit HIV Infektion scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer VIN zu haben (Abercrombie et al., 1998).

Veränderungen des Vulvaepithels die in möglicher Assoziation mit dem Vulvakarzinom stehen, sind der Lichen sclerosus et atrophicus und der Morbus Paget der Vulva.

Während bei einem Großteil der Frauen mit Vulvakarzinom begleitend ein Lichen sclerosus auftritt, entwickelt sich bei 5% der Patientinnen mit Lichen sclerosus im Verlauf ein Vulvakarzinom (Scurry et al., 1997).

Ein Screeningprogramm zur Früherkennung des Vulvakarzinoms existiert nicht, weshalb die klinische Untersuchung der Vulva Teil der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung sein muss. Epitheliale Auffälligkeiten und Symptome, wie Schmerzen, Pruritus und Dyspareunie sollten weiter abgeklärt werden. Eine Färbung mit Toluidinblau und ein Essigsäure-Test sowie eine Vulvoskopie können als Hilfsmittel für eine gezielte Biopsie verwendet werden, wobei eine sichere Unterscheidung zwischen malignen und benignen Hautveränderungen nicht möglich ist (Joura et al., 1998).

Als präventive Maßnahme kann die Impfung gegen die HPV-Typen 16 und 18 v.a. Frauen vor der Kohabitarche empfohlen werden (Schiller et al., 2012).

Serummarker zur Diagnostik und als Prognosefaktoren des Vulvakarzinoms, spielen in der klinischen Praxis bislang kaum eine Rolle. Das Squamos Cell Cancer Antigen (SCC-Ag) wird teilweise als Verlaufparameter verwendet, wobei seine Aussagekraft stark eingeschränkt scheint. So konnte ein erhöhtes SCC-Ag in Stadium FIGO I bei 10% und in FIGO IV bei 40% der Fälle nachgewiesen werden (van der Sijde et al., 1989).

Kock et al. Beschreibt die Carboanhydrase IX als möglichen molekularen Marker, der zur Therapiestratifizierung und als Prognosefaktor herangezogen werden kann. Bei großen Tumoren, Lymphknotenbefall und großer Invasionsstiefe zeigte sich eine deutliche Überexpression der Carboanhydrase IX (Kock et al., 2011).

Die Behandlung des invasiven Vulvakarzinoms besteht aus lokaler operativer Therapie, Therapie der Lymphabflusswege, sowie der Radiotherapie. Die Chemotherapie spielt bisher eine untergeordnete Rolle.

Bei der operativen Therapie wurde aufgrund hoher Komplikationsraten Abstand von der En-bloc-Resektion von Vulva und inguinalen Lymphknoten genommen. Heutzutage wird die Drei-Schnitt-Technik mit separater Schnittführung für die Vulvektomie und die Lymphonodektomie empfohlen. Der Abstand von Tumorgewebe und Resektionsrand wird als wichtigster Prädiktor für ein lokales Rezidiv gesehen (Heaps et al., 1990). Die AGO beschreibt als Ziel der Operation die R0-Resektion mit einem Randsaum von mind. 10mm (AGO, 2009).

Prognostisch bedeutsam ist zudem der Befall der inguinalen Lymphknoten. Nodal-negative Patientinnen haben eine deutlich bessere 5-Jahres-Überlebensrate gegenüber nodal-positiven Frauen (Homesley et al., 1991). Obwohl die primäre Radiotherapie der Lymphabflusswege deutlich weniger Komplikationen zeigt, ist dennoch die Lymphonodektomie, aufgrund besserer Überlebensraten und geringerem Rezidivrisiko, als Therapie zu bevorzugen (van der Velden et al., 2011).

Die lokale Strahlentherapie des Vulvakarzinoms erfolgt meist postoperativ. Empfehlungen zur Radiotherapie basieren v.a. auf Studien mit geringen Fallzahlen aus dem letzten Jahrhundert. Die alleinige lokale Strahlentherapie bei nodal-negativen Frauen in Stadium T1-2 zeigt vergleichsweise schlechte 5-Jahres-Überlebensraten (Busch et al., 1999).

Eine klare Empfehlung zur adjuvanten Strahlentherapie der Lymphabflusswege besteht bei Befall von zwei oder mehr inguinalen Lymphknotenmetastasen. In Fällen mit nur einem betroffenen Lymphknoten gibt es bisher keine klaren Handlungsrichtlinien.

Eine kombinierte Radiochemotherapie wird in der Regel als primäre Therapie eingesetzt, wenn die Operabilität nicht gegeben ist. Als Zytostatikum wird hierbei meist Cisplatin mono, 5-Fluoruracil in Kombination mit Cisplatin oder Vinorelbine mono verwendet.

Solange eine primäre Operation und bilaterale Lymphonodektomie durchführbar ist, bringt eine neoadjuvante Radiochemotherapie keinen Vorteil (van Doorn et al., 2006). Auch in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und IV hat die primäre oder neoadjuvante Radiochemotherapie keine besseren Überlebensraten als die operative Therapie gezeigt (Shylasree et al., 2011). Patientinnen mit primär

inoperablen Tumoren können von einer präoperativen Radiochemotherapie mit 5-Fluoruracil und Cisplatin deutlich profitieren. Eine Studie zeigte bei 46,5% der Fälle eine Komplettremission und bei 53,5% eine partielle Remission. Nur 2,8% der Frauen blieben inoperabel (Moore et al., 1998).

Das Risiko nach primärer Therapie an einem Tumorrezidiv zu erkranken wird in der Literatur zwischen 28- 42% angegeben (Iversen et al., 1998; Maggino et al., 2000; Preti et al., 2000; Schmidt, Villena-Heinsen, et al., 1992; Tilmans et al., 1992). Patientenalter, Ausdehnung des Primärtumors, Lymphknotenmetastasen und Gefäßinvasion sind begünstigende Faktoren für ein Rezidiv.

Am häufigsten treten Rezidive perineal (53,4%), inguinal (18,7%) und pelvin (5,7%) auf (Maggino et al., 2000).

Prognostisch beutend ist die Zeitspanne zwischen primärer Therapie und Auftreten eines Rezidivs. Tritt ein Rezidiv innerhalb 20 Monate auf beträgt das 5-Jahres-Überleben 28%, verglichen mit 68% Überlebensrate bei Spätrezidiven (Schmidt, Villena-Heinsen, et al., 1992).

Der Befall der Lymphknoten hat mit einer medianen Überlebenszeit von 7,0 Monaten eine deutliche schlechtere Prognose als ein Lokalrezidiv (medianes Überleben von 52,4 Monaten) (Stehman et al., 1996).

Bei Lokalrezidiven ohne Fernmetastasen ist die Therapie der Wahl die Operation (Chakalova et al., 1993; Piura et al., 1993). Bei Tumorinvasion von Nachbarorganen zeigte sich die Radiochemotherapie durch gutes Ansprechen und geringere Komplikationsraten als gute Alternative gegenüber einer radikalen Operation.

Die Behandlung von Rezidiven im Bereich der inguinalen Lymphknoten besteht meist aus Operation in Kombination mit einer Strahlentherapie.

Patientinnen mit einer Fernmetastase haben mit einem 5-Jahres-Überleben von 15% eine schlechte Prognose (Maggino et al., 2000). Zur Therapie von Fernmetastasen gibt es kaum Studien. *Wagenaar et al.* beschreibt die Kombinationstherapie aus Bleomycin, Methotrexat und Lomustin als mögliche Therapieoption. Es konnte eine Ansprechrate von 56% erreicht werden. (Wagenaar et al., 2001). Die Ansprechraten anderer Zytostatika wie Paclitaxel, Cisplatin oder 5-Fluoruracil liegen bei ca. 30%, wobei eine Remission nur wenige Monate anhält (AGO, 2009).

2. Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auch die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wie setzt sich das Patientenkollektiv zusammen?
2. Was sind prognostische Faktoren in der Überlebenszeitanalyse des invasiven Vulvakarzinoms?
3. Profitieren Patientinnen mit weniger als drei Lymphknotenmetastasen von einer adjuvanten Strahlentherapie?
4. Erfolgte die Therapie der Patientinnen mit invasiven Vulvakarzinom an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar leitliniengerecht?
5. Welchen Stellenwert nehmen adjuvante Therapieoptionen in der Behandlung des invasiven Vulvakarzinoms ein?

3. Material und Methoden

3.1. Das Patientenkollektiv

Im Rahmen der retrospektiven Multi-Center-Studie *Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer (CaRE-1)* wurden die Daten von 35 Patientinnen mit Vulvakarzinom, die in den Jahren 1998 bis 2008 primär in der Frauenklinik des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden, ausgewertet.

Zur Auswahl des Patientinnenkollektivs wurden folgende Kriterien von der Studienleitung der AGO-Kommission vorgegeben:

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva ausgenommen Stadium T1a• Patientinnen mit einem Rezidiv eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva• Diagnose und Behandlung fanden in den Jahren 1998 bis 2008 statt• Patientinnen ab 18 Jahren
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Patientinnen mit gutartigen Erkrankungen oder Vorläuferläsionen der Vulva (VIN – Vulväre intraepitheliale Neoplasie)• Patientinnen mit anderen Tumorerkrankungen der Vulva (z.B. Melanomen)• Patientinnen mit rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Vulva, die nur eine operative Therapie erhalten haben• Patientinnen mit sekundären Krebserkrankungen, falls diese die Behandlung des Vulvakarzinoms beeinflusst

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Anhand von Patientenakten wurden allgemeine Daten wie Größe, Gewicht und Komorbiditäten, sowie krankheitsspezifische Daten ausgewertet.

Der Malignitätsgrad der Tumoren konnte durch histopathologische Berichte des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H. Höfler) festgestellt werden.

Die Beurteilung der Strahlentherapie erfolgte mit Hilfe von Therapieberichten der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie des Klinikum rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. med. M. Molls).

3.2. Stadieneinteilung und Prognose

Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)- und TNM-Klassifikation von 2002, UICC, 6. Auflage, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gültig war (L.H. Sobin, 2002). In der CaRE-Studie wird die TNM-Klassifikation zur Einteilung verwendet.

FIGO – Klassifikation	TNM - Klassifikation	Tumorausbreitung
0	Tis	Carcinoma in situ, intraepitheliales Karzinom
I	T1	Tumor auf Vulva oder Vulva und Damm beschränkt, größter Durchmesser < 2 cm, ohne Lymphknotenmetastasen (N0)
Ia	T1a	Invasionstiefe bis 1,0 mm
Ib	T1b	Invasionstiefe > 1,0 mm
II	T2	Tumor auf Vulva oder Vulva und Damm beschränkt, > 2 cm, ohne Lymphknotenmetastasen (N0)
III	T3 T3 N0 T1-3 N1	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Urethra, Vagina, Anus und/oder mit unilateralen Leistenlymphknotenmetastasen
IV	T4	Mit Infiltration der proximalen Urethra, der Blasen- oder Rektummukosa, des Beckenknochens
IVa	T4 N0-2 M0 T1-3 N2 M0	Lokale Ausbreitung oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
IVb	T1-4 N0-2 M1	Fernmetastasen, eingeschlossen pelvine Lymphknotenmetastasen
	N0	Lymphknoten nicht befallen
	N1	Leistenlymphknoten einseitig befallen
	N2	Beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten

Tabelle 2: Klassifikation des malignen Vulvakarzinoms (UICC, 6. Auflage, 2002)

3.3. Therapie

Stadiengerechte Therapie

Bis vor ca. 20 Jahren war die „En-Bloc-Resektion“ die Operation der Wahl beim Vulvakarzinom.

Dabei wird mit einem schmetterlingsförmigen Schnitt die Vulva zusammen mit den inguinalen Lymphknoten komplett entfernt. Aufgrund der hohen sekundären

Wundheilungsstörungen ist diese Operationsmethode überholt. Heutzutage wird die operative Strategie nach Tumorstadium und Tumorlokalisierung gewählt. Dabei sollten nicht zuletzt das Alter und persönliche Bedürfnisse der Patientin, wie die Erhaltung der Kohabitationsfähigkeit, eine Rolle spielen. Durch die Studienleitung wurde eine Unterteilung der Operationsmethoden in radikale Vulvektomie, radikal-lokale Vulvektomie, partielle Vulvektomie und einfache Vulvektomie vorgegeben.

Die radikale Vulvektomie umfasst die Resektion von kleinen und großen Labien, der Klitoris, der hinteren Kommissur und der regionären Lymphknoten. Bei der lokalen radikalen Exzision wird der Tumor allseits im Gesunden entfernt, wobei eine ausgedehnte Exzision auch als partielle Vulvektomie bezeichnet wird.

Die einfache Vulvektomie entspricht der radikalen Vulvektomie ohne Lymphonodektomie. Die Einteilung erfolgte durch die Analyse der Operationsberichte.

Im Folgenden wird die stadiengerechte Therapie nach Empfehlung des Tumorzentrums München dargestellt (Tumorzentrum-München, 2011).

Stadium T1a

Eine radikale lokale Exzision ohne Lymphadenektomie ist hierbei die operative Therapie der Wahl. Aufgrund der niedrigen Invasionstiefe <1mm ist ein Befall der Lymphabflusswege unwahrscheinlich. Patientinnen in diesem Stadium wurden in der CaRE Studie nicht berücksichtigt.

Stadium T1b

Hierbei handelt es sich um Tumoren die nicht größer als 2cm sind, aber mehr als 1mm in die Tiefe des Gewebes reichen. Hierbei erfolgt auch eine radikale lokale Exzision. Aufgrund der Invasionstiefe ist eine inguinale und femorale Lymphknotenentfernung obligat. Die Operationsmethode wird auch als „wide excision“ bezeichnet. Es ist vor allem darauf zu achten, dass der Tumor in der Tiefe weit genug im Gesunden entfernt wird.

Liegt der Tumor streng unilateral kann eine Hemivulvektomie mit Erhalt der Klitoris erfolgen.

Bei lateraler Tumorlokalisation, ohne Kontakt zur Mittellinie, der Klitoris oder der hinteren Kommissur, kann der radikalen Exzision zunächst nur eine ipsilaterale Lymphknotenentfernung erfolgen. Die Patientin muss aber aufgeklärt werden, dass bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen ein weiterer Eingriff nötig ist, um die Lymphknoten der Gegenseite zu entfernen.

Stadium T2

Bei lateral lokalisiertem Tumor kann wie in Stadium T1b vorgegangen werden.

Bei T2-Tumoren welche die Mittellinie überschreiten erfolgt eine radikale Vulvektomie mit beidseitiger inguinal-femorale Lymphadenektomie. Historisch hat sich aus der „En-Bloc-Resektion“ von Vulva und inguinal-femorale Lymphknoten, die weniger invasive 3-Schnitt Technik entwickelt.

Stadium T3

In diesem Stadium dehnt sich der Tumor jeder Größe auf Urethra, Vagina und/oder Anus aus.

Dies erfordert eine Erweiterung der radikalen Vulvektomie mit beiseitiger inguinal-femorale Lymphadenektomie. Die Urethra kann bis zu 2 cm entfernt werden, ohne mit einer Harninkontinenz rechnen zu müssen. Bei Tumorbefall der Analregion kann das präoperative Anlegen eines Anus praeter nötig sein.

Stadium T4

In Stadium T4 dehnt sich der Tumor weiter auf benachbarte Organe, wie die proximale Urethra, Blasenmukosa, Rektummukosa und/oder den Beckenknochen aus. Deswegen folgt der radikalen Vulvektomie mit inguinal-femorale Lymphadenektomie die Exenteration der Organe des kleinen Beckens.

Bei organübergreifenden Tumoren ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit u.a. mit Urologen und Viszeralchirurgen notwendig.

Aufgrund hohen Alters und schlechtem Allgemeinzustand der Patientinnen können gegebenenfalls diese umfangreiche Eingriffe nicht durchgeführt werden. Dann kann

eine Kombination aus Chirurgie und Strahlentherapie und eine primäre Radiochemotherapie erwogen werden.

Fernmetastase

Unabhängig von Tumorgröße und inguinal-femorale Lymphknotenbefall sollte bei Fernmetastasen ein palliatives Therapiekonzept gewählt werden. Eine Strahlentherapie kann eine Therapieoption darstellen.

Operative Therapie der Lymphabflusswege

Die Streuung des Vulvakarzinoms in die Lymphabflusswege geschieht bereits sehr früh. Dabei spielen Lokalisation des Primärtumors, Tumordurchmesser, Invasionstiefe, Grading und eine mögliche Lymphangiosis carcinomatosa eine wichtige Rolle. Die erste Station des Lymphabflusses sind die Leisten-Lymphknoten. Hierbei fasst man die inguinalen Lymphknoten, welche entlang des Lig. Inguinale gelegen sind und die femoralen Lymphknoten, die unterhalb der Fascia cribrosa und medial der femoralen Gefäße liegen, zusammen. Bei Befall der inguinofemorale Lymphknoten setzt sich der Tumorbefall in die pelvinalen Lymphabflusswege fort. Ab einem Tumorstadium T1b (Invasionstiefe > 1,0 mm) ist immer eine inguinofemorale Lymphadenektomie durchzuführen. Sitzt der Tumor lateral und lassen sich in den ipsilateralen Lymphknoten keine Tumorzellen nachweisen kann auf eine kontralaterale Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei einer Lage des Karzinoms von weniger als 1cm zur Mittellinie ist eine bilaterale inguinofemorale Lymphadenektomie anzuraten. Es sollten immer mindestens 6 Lymphknoten entfernt werden.

In den Leitlinien der AGO wird eine operative Therapie der pelvinalen Lymphknoten bei 3 oder mehr positiven unilaterale inguinofemorale Lymphknoten, bei Kapseldurchbruch in den Leistenlymphknoten, sowie bei Makrometastasen > 10mm empfohlen.

Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und Lymphödeme im Bein sind bei der inguinofemorale Lymphadenektomie häufig. Die Sentinellymphnodektomie kann das Auftreten dieser Komplikationen senken. Zwischenzeitlich liegen in der Literatur

ausreichende Daten zur Durchführbarkeit der Sentinellymphonodektomie beim Vulvakarzinom vor (Oonk, van Hemel, et al., 2010).

Dieses Verfahren kann bei Stadium T1-T2 mit einem Tumordurchmesser < 4cm und sonographisch unauffälligen Leistenlymphknoten angewendet werden.

Radio- und Radiochemotherapie

Primäre Strahlentherapie

Bei operablen Tumoren ist chirurgische Excision des Tumors einer primären Strahlentherapie im Hinblick auf das Überleben überlegen. Nur bei fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren kann eine alleinige Strahlentherapie als palliative Massnahme erwogen werden.

Primäre Radiochemotherapie

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien kann eine primäre Radiatio oder Radiochemotherapie als definitive Therapie oder als Behandlung, um den lokalen Tumor zu verkleinern und eine Operation zu ermöglichen eingesetzt werden.

Bisher gibt es keine klaren Leitlinien, weshalb sich Radio- und Chemotherapieschemata oftmals unterscheiden.

Komplikationen der Radiotherapie umfassen Erytheme, Eptiheliolysen, Diarrhöe und Miktionsstörungen.

Adjuvante Strahlentherapie

Bei R1- oder knappen R0-Tumorresektionen (unter 10 mm Sicherheitsabstand) wird die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt. Bei Befall von zwei und mehr Lymphknoten wird zudem die Bestrahlung der inguinalen und pelvinen Lymphabflusswege oder eine pelvinen Lymphonodektomie mit alleiniger Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege bei tumorfreien pelvinen Lymphknoten empfohlen.

Aufgrund der Gefahr von Komplikationen und Nebenwirkungen sollte eine Gesamtstrahlendosis von 45 – 50,4 Gy nicht überschritten werden. Bei R1-Situation und makroskopischen Lymphknotenmetastasen, die nicht resektabel sind, erfolgt adjuvant eine Dosisaufsättigung von 10 – 14 Gy. Bei alleiniger Radiotherapie wird eine Bestrahlung des Primärtumors mit mind. 64 Gy und der Lymphabflusswege mit 45-50,4 Gy empfohlen. Bei alleiniger Radiochemotherapie wird eine Dosis von 60-64 Gy angewendet.

Nachsorge

Im Anschluss an die Primärtherapie wird die regelmäßige Nachsorge angeraten, um therapiebedingte Nebenwirkungen und mögliche Tumorrezidive früh zu erkennen und behandeln zu können.

Als Therapiefolgen können beispielsweise Vaginal- und Ureterstenosen, Miktionsanomalien, Schmerzen, Pruritus, Fluor, Blutungen, Beinödeme oder auch sexuelle Störungen auftreten.

Tumormarker spielen bisher keine Rolle in der Früherkennung von Rezidiven.

In den ersten 3 Jahren ist eine Nachsorgeuntersuchung alle 3 Monate empfohlen. Diese sollte eine krankheitsspezifische Anamnese, eine klinische Untersuchung und ggf. eine Vulvoskopie beinhalten. Zudem kann je nach Symptomatik eine bildgebende Untersuchung angeschlossen werden. Im 4. und 5. Jahr erfolgt die Nachsorge halbjährlich, danach nur noch jährlich.

3.4. Follow up

Von allen Patientinnen der Untersuchungsgruppe wurde im November 2011 ein Follow-up erhoben. Hierzu wurde aus den Patientenakten und aus den Daten des Tumorregisters München der Überlebensstatus überprüft. Die überlebenden Patientinnen wurden angeschrieben und anschließend persönlich oder der behandelnde Haus- oder Frauenarzt telefonisch kontaktiert. Die Frauen wurden nach dem Auftreten eines Rezidivs und Nachsorgekontrollen beim Gynäkologen befragt.

Im Folgenden ist der Brief abgebildet, welcher im Rahmen des Follow-up den Patientinnen postalisch zugesandt wurde.



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München

Klinikum rechts der Isar - Frauenklinik - 81684 München

München, den XX.XX.XX

Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts

Frauenklinik und Poliklinik
Univ.-Prof. Dr. med. Barbara
Schmalefeld
Leitende Oberärztin der Klinik
Leitung des gynäkologischen
Krebszentrums



Mitglied des Roman-Herzog-
Krebszentrums (RHOC)



Gynäkologisches
Krebszentrum
München
Gynäkologisches Krebszentrum
Zertifiziert nach DKG/AGO
Lamminger Straße 22
81675 München
E-Mail: glm@rz.tum.de
Tel.: (089) 41 40 - 67 49
Fax: (089) 41 40 - 49 12

Sehr geehrte Frau XXXX,

Sie sind im Jahre XXXX aufgrund einer Neubildung an der Vulva in der Frauenklinik des Klinikum rechts der Isar behandelt worden.

Im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie untersuchen wir die Therapie der Vulvaerkrankungen, um die Behandlung dieser Erkrankung zu optimieren.

Dazu würden wir sie gerne zu Ihrem aktuellen Befinden, Nebenwirkungen der Therapie und eventuellen weiteren Behandlungen im Vulvabereich in den letzten Jahren befragen.
Ein Mitarbeiter der Frauenklinik wird Sie oder gegebenenfalls Ihren Hausarzt in den kommenden Wochen telefonisch kontaktieren.
Ihre Teilnahme an der Befragung würde uns sehr weiterhelfen, aber selbstverständlich ist eine Teilnahme freiwillig.

Wir bedanken uns für Ihre Mitarbeit und verbleiben mit freundlichen Grüßen.

Prof. Schmalefeld
Leitende Oberärztin der Frauenklinik

Vorstand:
Univ.-Prof. Dr. Reiner Gredinger
(Ärztlicher Direktor, Vorsitzender)
Dr. Philipp Oswald
(Kaufmännischer Direktor)
Anette Thoke-Colberg
(Pflegedirektorin)
Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen
(Dekan)

Bankverbindung:
Bayer. Landesbank Girozentrale
Kto-Nr. 20 272
BLZ 700 500 00

Abbildung 1: Patientinnenansreiben

3.5. Datenerfassung und statistische Methoden

Die Patientinnen mit Erstdiagnose eines Vulvakarzinoms Stadium > pT1a aus den Jahren 1998-2008 wurden mit Hilfe des klinikinternen SAP Systems identifiziert.

Aus den archivierten Patientenakten wurden allgemeine Patientendaten, wie klinische Befunde und Komorbiditäten, Daten zur Tumorklassifikation, Angaben zur Operation, Radio- und Chemotherapie, Befunde des Pathologischen Instituts des Klinikum rechts der Isar, Rezidivdaten und Angaben zu Todeszeitpunkt und –ursache in die „EDC system MACRO“-Datenbank des Koordinationszentrum für klinische Studien der Philipps-Universität Marburg eingegeben. Die erhobenen Daten wurden mit den Angaben aus dem Follow-up komplettiert.

Die gewonnen Daten wurden zunächst In Tabellen des Programms Microsoft Excel eingegeben (*Microsoft® Office Excel 2003, Microsoft Corporation*).

Zur statistischen Auswertung wurden die erstellten Tabellen in das Programm IBM SPSS Statistics übertragen (*Version 21 für Windows, IBM Corporation, Armonk, New York,, USA*).

Häufigkeiten wurden in Fallzahlen und Prozent angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der Median und Mittelwert mit Standardabweichung berechnet.

Die Gesamtüberlebenskurve wurde nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet und graphisch dargestellt (Kaplan et al., 1958).

Die univariaten Überlebensanalysen wurde mit dem „Proportional Hazards Model“ von Cox et al. (1972) berechnet.

Für den Vergleich von Häufigkeiten bzw. Verteilungen kategorialer Größen zwischen unabhängigen Patientengruppen wurde der Chi²-Test verwendet. Der Fisher-Exact Test wurde eingesetzt, wenn die Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt waren. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von p=0,05 angesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden die Untersuchungsergebnisse von Frauen mit einem invasiven Vulvakarzinom >pT1a, welche im Zeitraum 1998 – 2008 primär an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar München behandelt wurden.

Im Tumorboard der Frauenklinik des Klinikum rechts der Isar finden sich 164 Patientinnen, die zwischen 1998 und 2008 mit der Diagnose Vulvakarzinom behandelt wurden. 35 konnten anhand der vorgegeben Kriterien in die Studie aufgenommen werden.

22 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben.

Abbildung 2 und Tabelle 3 zeigen die Altersverteilung von 35 Patientinnen bei Diagnosestellung.

Mehr als die Hälfte der Patientinnen war zwischen 70 und 79 Jahre alt. Die Jüngste Patientin war 39, die Älteste 83 Jahre alt. Der Mittelwert liegt bei $69,26 \pm 11,139$ Jahren.

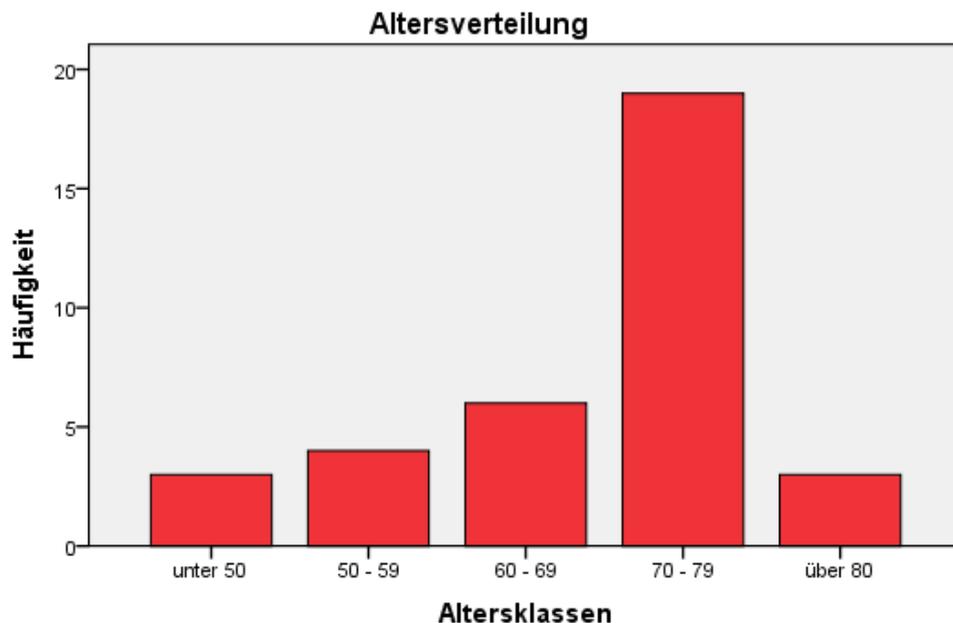


Abbildung 2: Altersverteilung bei 35 Patientinnen

Altersverteilung

	Häufigkeit (n)	Prozent in %
unter 50	3	8,6
50 - 59	4	11,4
60 - 69	6	17,1
Gültig 70 - 79	19	54,3
über 80	3	8,6
Gesamt	35	100,0

Tabelle 3: Altersverteilung bei 35 Patientinnen

4.2 Body-Mass-Index

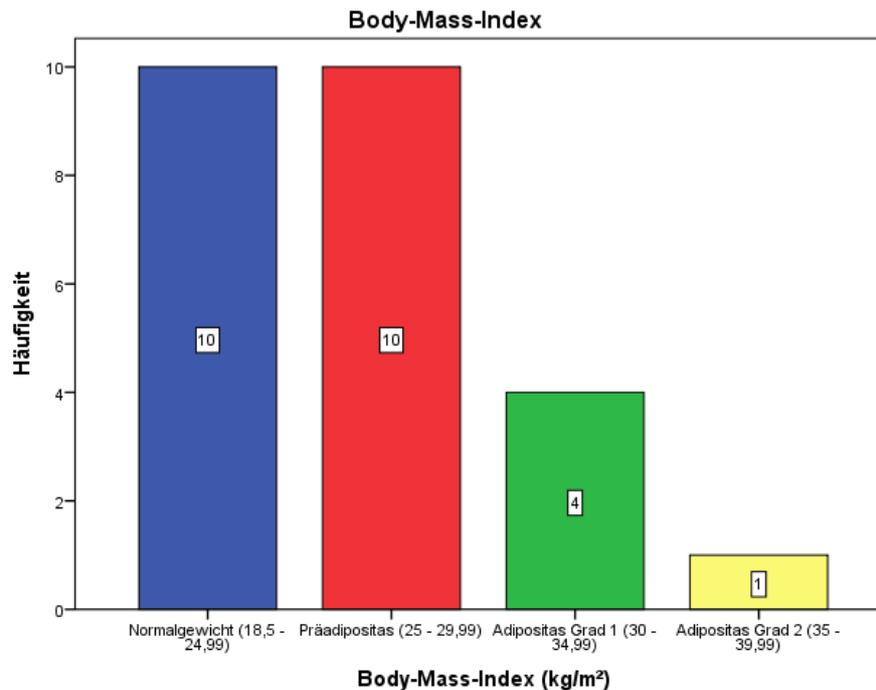


Abbildung 3 BMI nach WHO Klassifikation

Bei 25 Patientinnen wurde mit Hilfe von Größen- und Gewichtsangaben der Body-Mass-index (BMI) errechnet. 40% (n=10) der Patientinnen waren normalgewichtig. Bei 20% (n=5) war der BMI größer 30 kg/m² und es lag damit eine Adipositas vor.

4.3 Komorbiditäten

Komorbidität	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Kardiovaskuläre Erkrankung	22	62,9
Demenz	0	0
Chronische Lungenerkrankung	2	5,7
Chronische Lebererkrankung	0	0
Diabetes mellitus 1 und 2	6	17,1
Weitere gynäkologische Krebserkrankung	9	27,7

Tabelle 4: Verteilung von Komorbiditäten bei 35 Patientinnen

Anhand von Anamnesebögen und Arztbriefen wurden die Patientinnen auf mögliche Komorbiditäten untersucht. 62,9 % (n=22) wiesen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems auf, worunter u.a. arterieller Hypertonus, KHK und Mykardinfarkt zusammengefasst wurden.

Von einer chronischen Lungenerkrankung waren 5,7% (n=2) der Patientinnen betroffen.

An Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 waren 17,1% (n=6) der Untersuchten erkrankt.

Außerdem konnten bei 25,7% (n=9) der Frauen eine weitere gynäkologische Krebserkrankung gefunden werden (Mammakarzinom (n=4), Zervixkarzinom (n=3), Endometriumkarzinom (n=2)).

Von einer Demenz oder einer chronischen Lebererkrankung war keine Patientin betroffen.

4.4. Tumorstadium nach TNM-Klassifikation

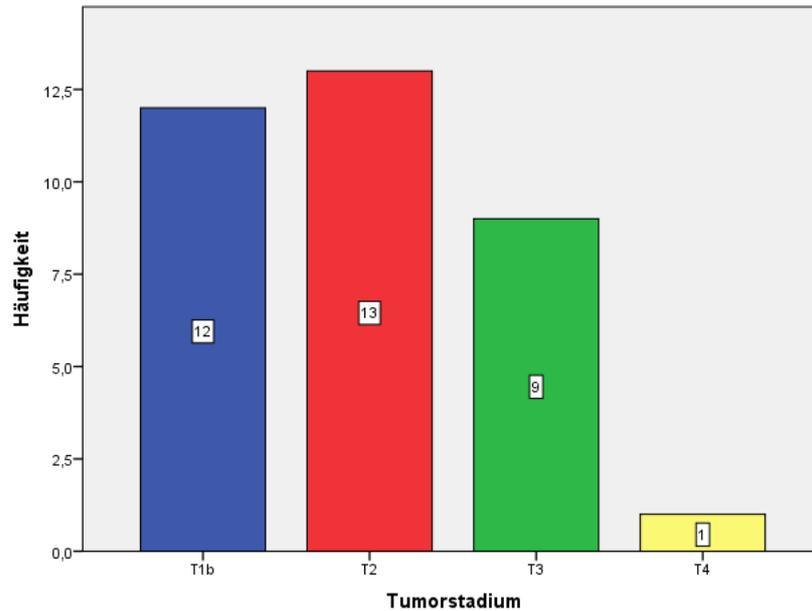


Abbildung 4: Verteilung der Tumorstadien T1b bis T4 bei 35 Patientinnen

Abb. 4 zeigt die Verteilung der Tumorstadien nach TNM-Klassifikation von Stadium T1b bis T4 bei 35 Patientinnen. Das Stadium T1a wurde in der Studie nicht berücksichtigt.

Das Stadium T2 ist mit 37,1% am häufigsten. Es folgen das Stadium T1b mit 34,4% Stadium und das Stadium T3 mit 25,7%. Das Stadium T4 trat mit nur 2,9% am seltensten auf.

4.5. Regionale Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifikation

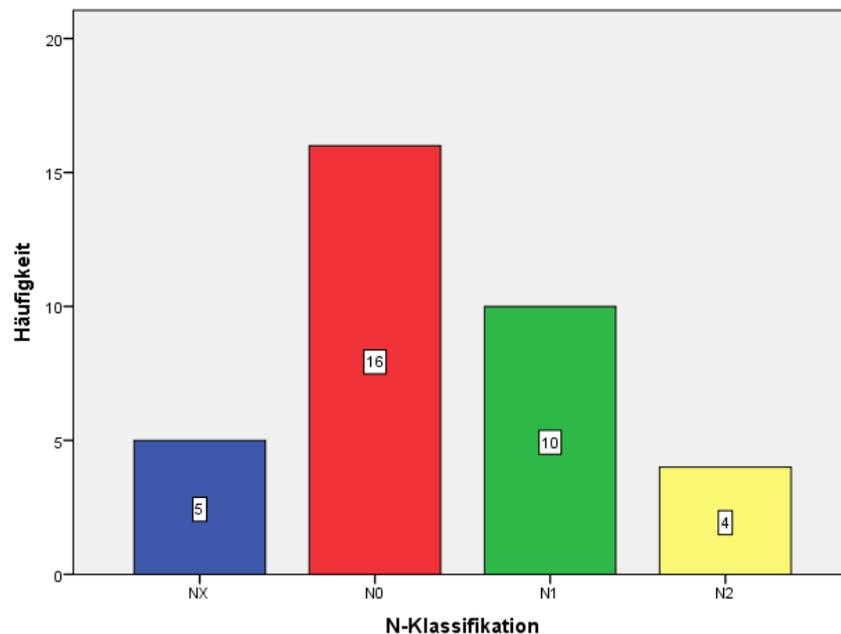


Abbildung 5: Regionale Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifikation bei 35 Patientinnen

In Abb.5. ist die Häufigkeitsverteilung von regionären Lymphknotenmetastasen entsprechend der TNM-Klassifikation von 2002 bei 35 Patientinnen zu sehen.

Mit 45,7% waren die meisten der Patientinnen nicht von regionären Lymphknotenmetastasen betroffen (Stadium N0). Zehn (28,6%) Frauen hatten einen einseitigen (Stadium N1) und vier (11,4%) Frauen einen beidseitigen Befall der Lymphknoten (Stadium N2).

Bei 14,3% war keine Aussage über den Lymphknotenbefall möglich. Tabelle 5 gibt die Anzahl der Patientinnen in den einzelnen Stadien an.

In Stadium T1b hatten drei Frauen (30%) Lymphknotenmetastasen, in Stadium T2 sieben (58%), in Stadium T3 drei (43%) und in Stadium T4 eine (100%).

**T-Klassifikation * Lymphknotenbefall
Kreuztabelle**

Anzahl		Lymphknotenbefall		Gesamt
		ja	nein	
T-Klassifikation	T1b	3	7	10
	T2	7	5	12
	T3	3	4	7
	T4	1	0	1
Gesamt		14	16	30

Tabelle 5: Abhängigkeit von T-Stadium und Lymphknotenbefall

4.6. Fernmetastasen nach TNM – Klassifikation

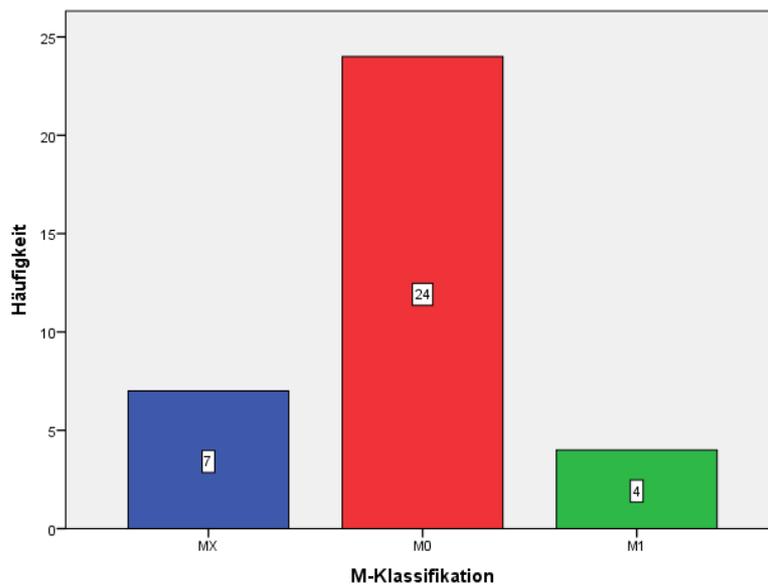


Abbildung 6: Fernmetastasierung bei Erstdiagnose bei 35 Patientinnen

24 (68,6%) der Patientinnen waren frei von Fernmetastasen (Stadium M0).

Bei vier (11,4%) wurden Metastasen dokumentiert (Stadium M1). Die Metastasen befanden sich u.a. in Knochen (Schenkelhals, Becken) und intrapulmonal.

Bei sieben Frauen (20%) konnte keine Aussage zu einer Fernmetastase getroffen werden (Stadium MX). Die Grafik zeigt die Fallzahlen zu den einzelnen Stadien bei 35 Patientinnen.

4.7. Tumorgrading

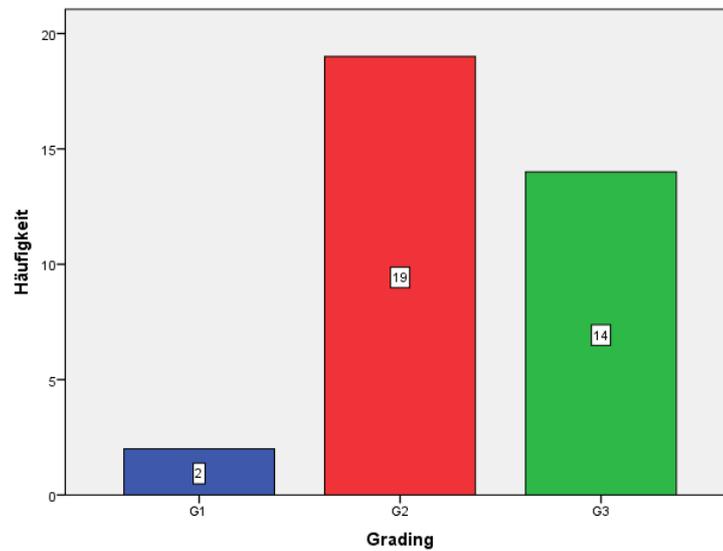


Abbildung 7: Tumorgrading bei 35 Patientinnen

Der Differenzierungsgrad im Tumor Tumorgewebe wurde bei allen 35 Patientinnen untersucht.

Nur bei zwei (5,7%) wurde ein gut differenziertes Tumorgewebe (Stadium G1) dokumentiert.

Die meisten Patientinnen (n=19, 54,3%) hatten einen Tumor mit dem Differenzierungsgrad G2

Die übrigen 14 (40%) wiesen den Differenzierungsgrad G3 im Tumorgewebe auf.

Abb.7 zeigt die Häufigkeitsverteilung von G1 bis G3.

4.8. Tumordurchmesser

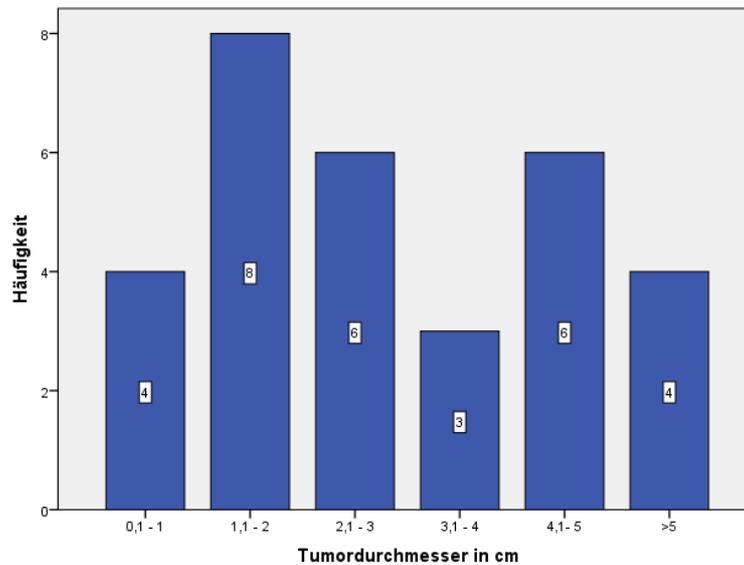


Abbildung 8: Tumordurchmesser in cm bei 31 Patientinnen

Bei 31 Patientinnen wurde anhand der pathologischen Befunde der maximale Tumordurchmesser ermittelt. Im Mittel waren die Tumoren ($3,96 \pm 4,54$) cm. Der kleinste Durchmesser war 0,4cm, der größte 24 cm. Mit 22,9% lagen die meisten Tumoren bei einem Durchmesser zwischen 1,1 cm und 2 cm. Bei 11,4% der Frauen wurde ein Tumor größer 5 cm gemessen.

4.9. Invasionstiefe

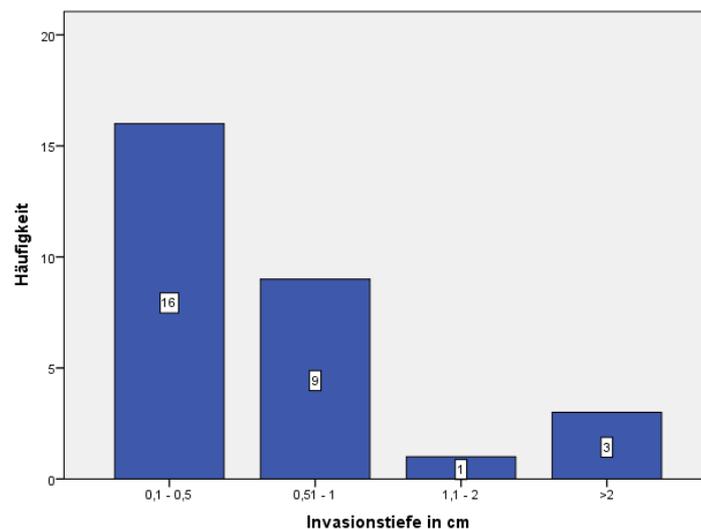


Abbildung 9: Invasionstiefe in cm bei 29 Patientinnen

In der Studie sind nur Fälle ab einem Tumorstadium T1b eingeschlossen, was einer Invasionstiefe größer 0,1 mm entspricht. Bei 29 Patientinnen konnte anhand des pathologischen Befundes die genaue Invasionstiefe ermittelt werden.

Bei 71,4% der Patientinnen zeigt sich eine Invasionstiefe von maximal 1cm, wovon 45,7% 0,1cm bis 0,5cm und 25,7% 0,51cm bis 1cm entsprechen.

In einem Fall liegt in Invasionstiefe bei 2cm, bei dem Rest des Kollektivs bei über 2cm (8,6cm).

Die kleinste Invasionstiefe liegt bei 0,15cm, die größte bei 5,3cm.

Der Mittelwert beträgt $(0,95 \pm 1,27)$ cm.

4.10. Lymphangiosis carcinomatosa und Gefäßeinbruch

Anhand der Patientenakten konnte nur in vier Fällen eine Lymphangiosis carcinomatosa festgestellt werden. Einen Gefäßeinbruch durch das Tumorgewebe war in einem Fall dokumentiert.

4.11 Operative Therapie

Bei 30 Patientinnen (85,7%) wurde eine Operation am Primärtumor durchgeführt.

In 56,67% (n=17) der Fälle wurde als Therapie eine radikale Vulvektomie gewählt.

23,33% (n=7) der Frauen unterzog man einer partiellen Vulvektomie und 13,33%(n=4) einer radikal lokalen Vulvektomie (*wide excision*).

In nur 6,67% (n=2) der Fälle entschied man sich für eine einfache Vulvektomie mit Verzicht auf eine Lymphadenektomie.

Abb. 10 zeigt die Verteilung der angewandten Operationsmethoden bei 30 Patientinnen.

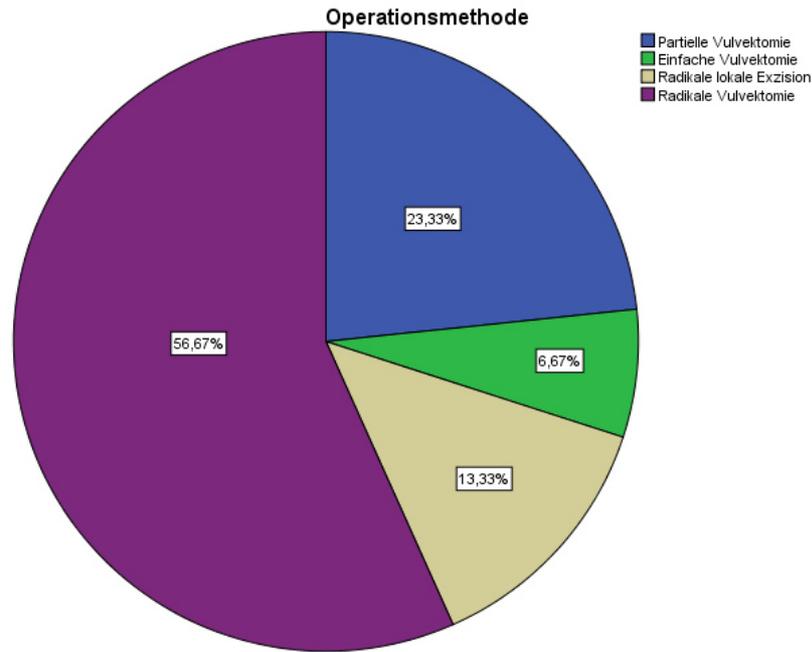


Abbildung 10: Operationsmethode bei 30 Patientinnen

In Stadium T1b und Stadium T2 wurde in der Mehrzahl der Fälle eine radikale Vulvektomie durchgeführt. In Stadium T3 wurden bei je zwei Patientinnen die radikale, lokale Exzision und die radikale Vulvektomie angewandt.

T-Klassifikation * Art der OP Kreuztabelle

Anzahl

		Art der OP				Gesamt
		Partielle Vulvektomie	Einfache Vulvektomie	Radikale lokale Exzision	Radikale Vulvektomie	
T-Klassifikation	T1b	3	0	1	8	12
	T2	4	1	1	7	13
	T3	0	1	2	2	5
	Gesamt	7	2	4	17	30

Tabelle 6: Abhängigkeit von T-Stadium und Operationsmethode

4.12. Lymphadenektomie und Sentinel Lymphadenektomie

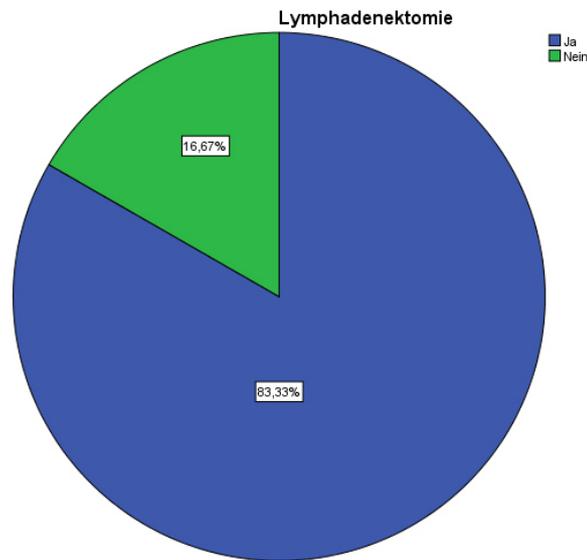


Abbildung 11: Lymphadenektomie bei 30 Patientinnen

Bei den 30 operierten Patientinnen wurde bei einer deutlichen Mehrheit von 83,33% (n=25) eine Lymphadenektomie durchgeführt. Bei nur fünf Patientinnen wurde darauf verzichtet.

Bei 9 der 25 Lymphadenektomien wurde das Verfahren der Sentinel Lymphadenektomie angewandt.

In Tabelle 7 sind die verschiedenen Methoden der Lymphadenektomie die bei den 25 Patientinnen angewandt worden sind dargestellt. Bei 68% der Frauen wurden bilateral die inguinalen und femoralen Lymphknoten entnommen. Eine alleinige beidseitige pelvine Lymphadenektomie wurde nur in einem Fall durchgeführt.

Einseitige Lymphknotenentfernungen sind in 20% der Fälle zu finden, von denen alle die inguinalen und femoralen Lymphknoten betreffen.

In zwei Fällen kam es zu kombinierten Lymphadenektomien. In einem Fall wurden beidseitig die inguinalen, femoralen und pelvinen Lymphknoten reseziert. Im anderen Fall wurden ebenfalls beidseitig die femoralen und inguinalen Lymphknoten und nur einseitig die pelvinen Knoten entnommen.

Art der Lymphadenektomie	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Unilaterale inguinal-femorale LNE	5	20
Unilaterale pelvine LNE	0	0
Bilaterale inguinal-femorale LNE	17	68
Bilaterale pelvine LNE	1	4
Kombinierte LNE	2	8

Tabelle 7: Methode der Lymphadenektomie

In 23 Fällen wurden Leistenlymphknoten entfernt und histologisch auf einen Befall mit Tumorzellen untersucht. Im Mittel wurden dabei $9,70 \pm 6,10$, maximal 22 und minimal 2 Lymphknoten entfernt. Durchschnittlich $1,17 \pm 2,06$ Lymphknoten waren mit Tumorzellen befallen. Im Maximum waren 9 Lymphknoten befallen.

Bei drei Patientinnen wurden im Durchschnitt $7.33 \pm 1,53$ pelvine Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. In einem Fall wurden in 5 Knoten Tumorzellen gefunden.

4.13. Residualtumor

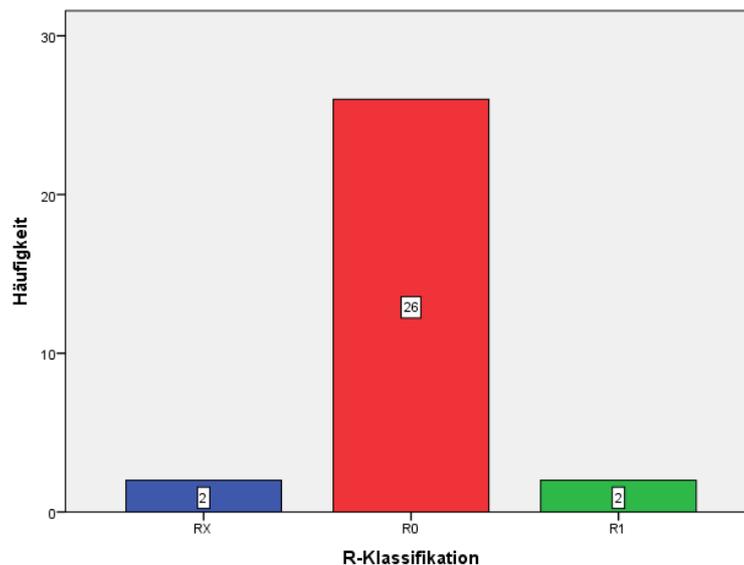


Abbildung 12: R-Klassifikation bei 30 operierten Patientinnen

Anhand der pathologischen Befunde wurde bei den 30 operierten Patientinnen der Status des Residualtumors ermittelt. Bei 86,7 % (n=26) bestätigten die Pathologen

eine Tumorresektion im Gesunden und somit den Status R0. Bei 2 Patientinnen reichte der Tumor bis an die Schnittränder heran (R1) und bei weiteren 2 Frauen konnte keine Aussage über den Residualtumor getroffen werden (RX).

Bei 28 Patientinnen wurde im pathologischen Befund der kleinste Abstand des Tumorgewebes zum Resektionsrand angegeben.

Im Mittel beträgt dieser $(0,45 \pm 0,62)$ cm. Maximal wurde ein Abstand von 3,3 cm erreicht und in den Fällen mit R1-Status reicht der Tumor direkt an den Resektionsrand heran.

4.14. Strahlentherapie

Neben der Operation steht auch die Strahlentherapie zur Behandlung des Vulvakarzinoms zur Verfügung. Sie wird neoadjuvant, adjuvant und auch palliativ bei nicht resektablen Tumoren eingesetzt. Von den untersuchten 35 Patientinnen bekamen 37,14% (n=13) eine Radiotherapie. Bestrahlt wurden neben dem Primärtumor im Bereich der Vulva (n=9) auch die inguinalen und pelvinen Lymphabflußwege (n=11), sowie das Becken (n=5) betrahlt.

In zwei Fällen erfolgte die Radiotherapie neoadjuvant zur Tumorverkleinerung, in sechs Fällen adjuvant und in fünf Fällen als alleinige Therapieform.

Bei einer Patientin wurde als Behandlungsmethode die Brachytherapie gewählt.

Entscheidend für die Strahlentherapie ist die Maximaldosis der eingesetzten Strahlen.

Diese betrug in den 13 Fällen im Mittel $(52,72 \pm 11,81)$ Gy. Die Strahlendosis reichte von 28 – 73 Gy.

Bei 8 Patientinnen (61,5) traten frühe Komplikationen der Strahlentherapie. Am häufigsten waren Epitheliolysen (n=5) und Diarrhöe (n=3)

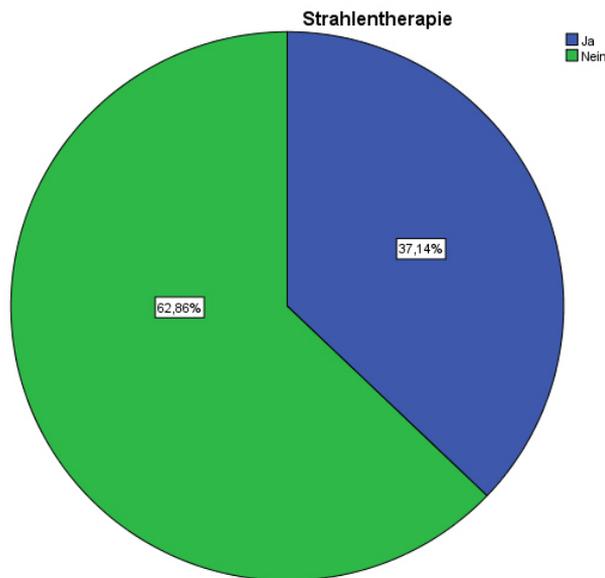


Abbildung 13: Strahlentherapie bei 35 Patientinnen

In Tabelle 8 wird der Zusammenhang zwischen Lymphknotenmetastasen und einer durchgeführten Strahlentherapie bei allen 35 Patientinnen dargestellt.

Von 14 Patientinnen mit ein- oder beidseitigen Befall der Lymphknoten (N1 und N2) wurde bei 8 (57%) eine Radiotherapie als Therapieoption gewählt. Von diesen 8 Strahlentherapien waren vier Fälle adjuvant geplant. In zwei Fällen erfolgte die Bestrahlung neoadjuvant, um eine Operabilität zu erreichen. Bei weiteren zwei Frauen erfolgte eine primäre Radiotherapie bei ausgeprägten Befunden mit palliativer Zielsetzung zur Einschränkung des weiteren Tumorprogress.

Bei den acht Fällen, die trotz Lymphknotenmetastasen keine Radiotherapie erhielten, wurden bei vier Frauen jeweils eine Lymphknotenmetastase und bei zwei Frauen eine Metastase nachgewiesen.

Alle Fälle mit zwei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten (n=5) wurden entweder pelvin lymphadenektomiert oder bekamen adjuvant eine Strahlentherapie des Beckens.

Von den 16 Patientinnen mit fehlenden Lymphknotenmetastasen (N0) wurden dennoch drei Frauen (18,8%) bestrahlt. Bei fünf Frauen mit nicht beurteilbarem Lymphknotenstatus (NX) wurden 2 einer Radiotherapie unterzogen.

N-Klassifikation * Strahlentherapie

Anzahl

		Strahlentherapie durchgeführt		Gesamt
		Ja	Nein	
N-Klassifikation	NX	2	3	5
	N0	3	13	16
	N1	5	5	10
	N2	3	1	4
Gesamt		13	22	35

Tabelle 8: Abhängigkeit zwischen Lymphknotenmetastasen und Strahlentherapie

Zudem wird in Tabelle 9 die Beziehung vom Status des Residualtumors und einer durchgeführten Strahlentherapie bei 30 operierten Frauen dargestellt.

In den 4 Fällen in denen ein Residualtumor festgestellt wurde oder das Vorhandensein nicht beurteilt werden konnte, wurde eine Radiotherapie angewandt.

Bei 26 Patientinnen mit dem Status R0 wurde in 5 Fällen bestrahlt.

Residualtumor * Strahlentherapie Kreuztabelle

Anzahl

		Strahlentherapie durchgeführt		Gesamt
		Ja	Nein	
Residualtumor	RX	2	0	2
	R0	5	21	26
	R1	2	0	2
Gesamt		9	21	30

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Residualtumor und Strahlentherapie bei 30 Patientinnen

4.15. Chemotherapie

Als weitere Therapieoption wurde bei drei Patientinnen (8,57%) eine Chemotherapie durchgeführt. In zwei Fällen geschah dies adjuvant als Radiochemotherapie, wobei als Chemotherapeutikum Cisplatin verwendet wurde, und in einem Fall neoadjuvant mit Carboplatin.

In den drei Fällen wurde neben der Chemotherapie auch eine Radiotherapie durchgeführt und es wurden jeweils Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Lymphonodektomie festgestellt (N1 oder N2).

In Abb. 14 ist die Verteilung der Chemotherapien bei 35 Patientinnen grafisch dargestellt.

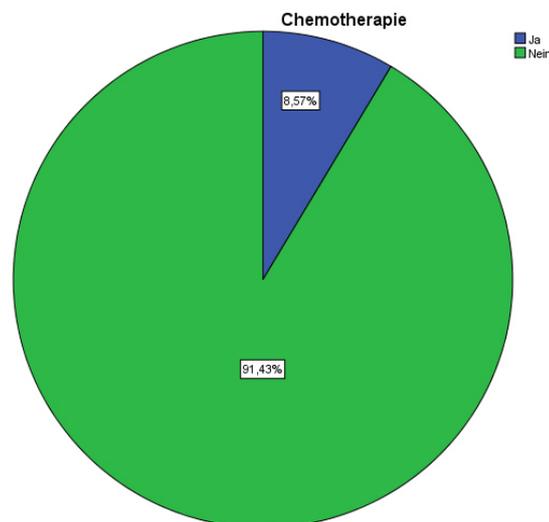


Abbildung 14: Chemotherapie bei 35 Patientinnen

4.16. Behandlungsergebnis nach Primärtherapie

Anhand von Arztbriefen konnte bei 28 Patientinnen das Behandlungsergebnis nach der Primärtherapie ermittelt werden. Der Behandlungserfolg wurde durch bilddiagnostische Kontrollen und klinischer Untersuchung festgelegt.

Bei 60,71% (n=17) konnte eindeutig eine komplette Remission des Tumors festgestellt werden. Bei 14,29% (n=4) kam es zu einer partiellen Remission, bei 17,86% (n=5) zeigte sich kein Ansprechen auf die Therapie (*stable disease*). In zwei Fällen (7,14%) kam es trotz Therapie zu einer Tumorprogression.

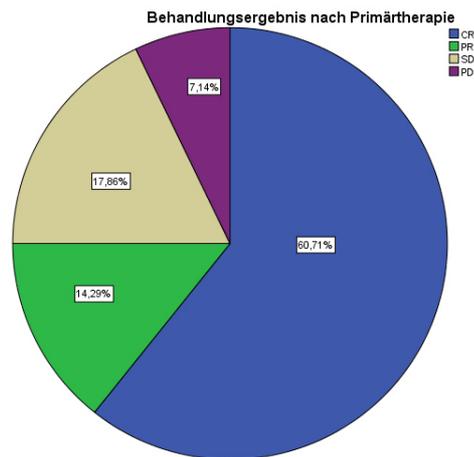


Abbildung 15: Behandlungsergebnis nach Primärtherapie bei 28 Patientinnen

In Tabelle 10 sind die Behandlungsergebnisse nach Primärtherapie und Lymphknotenmetastasen bei 28 Patientinnen in Beziehung gesetzt. Von den sieben Fällen mit stabiler oder progressiver Erkrankung nach Therapie waren bei sechs Frauen Lymphknotenmetastasen gefunden worden. In einem Fall konnte keine Aussage über den Lymphknotenstatus getroffen werden (NX). Bei 17 Fällen mit kompletter Remission waren keine Patientinnen mit beidseitigen Lymphknotenmetastasen und nur drei mit einseitigem Befall.

Therapieergebnis * N-Klassifikation Kreuztabelle

Anzahl		N-Klassifikation				Gesamt
		NX	N0	N1	N2	
Therapieergebnis	CR	3	11	3	0	17
	PR	0	2	1	1	4
	SD	1	0	2	2	5
	PD	0	0	1	1	2
Gesamt		4	13	7	4	28

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Therapieergebnis und Lymphknotenmetastasen

4.17. Primäres Tumorrezidiv

Von den 35 behandelten Patientinnen entwickelten 20% (n=7) ein Tumorrezidiv.

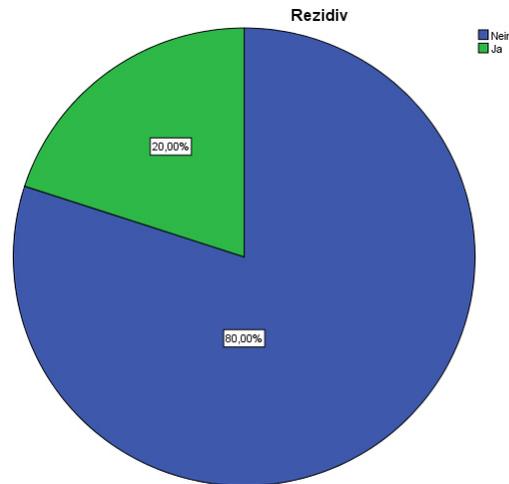


Abbildung 16: Primäres Tumorrezidiv bei 35 Patientinnen

In zwei Fällen kam es zu reinen Lymphknotenrezidiven. Bei einer Frau mit Lymphknotenrezidiv konnte in der primären Operation durch die Sentinel-Lymphonodektomie keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden.

Bei dem anderen Fall wurden schon in der primären Therapie Lymphknotenmetastasen festgestellt.

In fünf Fällen kam es zu Lokalrezidiven.

Bei einer Patientin waren sowohl die rechte labia majora sowie die linken femoralen Lymphknoten befallen. Zwei Tumorrezidive hatten den Differenzierungsgrad G2, drei G3 und bei weiteren zwei Fällen wurde der Grad nicht dokumentiert.

Außerdem wurden bei zwei Frauen Fernmetastasen gefunden, die sich in einem Fall in der Pleura, im anderen Fall in der Lunge, dem Peritoneum und dem rechten Ventrikel befanden.

Vier der Patientinnen mit Rezidiv wurden erneut operiert. Bei zwei wurde eine partielle Vulvektomie durchgeführt, bei einem eine lokale radikale Tumorexzision und im vierten Fall wählte man eine alleinige Lymphadenektomie als Therapie.

Zwei Frauen bekamen eine Strahlentherapie. Bestrahlt wurde einmal die inguinale Lymphknoten und im anderen Fall das Lokalrezidiv an der Vulva.

Bei einer Patientin wurde als alleinige Behandlung eine Chemotherapie mit Carboplatin mono gewählt.

4.18. Zweites Tumorrezidiv

Bei zwei Frauen kam es zu einem weiteren Tumorrezidiv. Bei einem Fall kam es 8 Monate nach dem ersten Rezidiv zu einem Lokalrezidiv, das sich in der gluteal-perianal Region mit einer Größe von 4 cm befand. Als Therapie wählte man eine neoadjuvante Strahlentherapie mit anschließender lokaler radikaler Tumorexzision.

Bei der zweiten Patientin wurden 22 Monate nach dem Erstrezidiv Tumorgewebe im Bereich des rechten Beckens gefunden. Bei ihr wurde eine palliative Radiochemotherapie durchgeführt.

4.19. Überleben

4.19.1. Gesamtüberleben

Bei 35 Patientinnen konnte das Überleben analysiert werden.

In einem Fall konnte aufgrund fehlender Daten nur der letzte Kontakt aus 2005 für die Analyse verwendet werden.

Als Endpunkt der Beobachtung wurde der 14.11.2011 gewählt. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 101 Monate (44-164 Monate). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug bei 35 untersuchten Frauen 22 Monate. Sieben Patientinnen entwickelten ein Tumorrezidiv.

22 Patientinnen waren zum Ende der Beobachtung verstorben.

Das mediane Gesamtüberleben beträgt 128 Monate. 10 Patientinnen waren innerhalb 60 Monate nach Diagnosestellung verstorben. Das 5-Jahres-Überleben beträgt somit 71%.

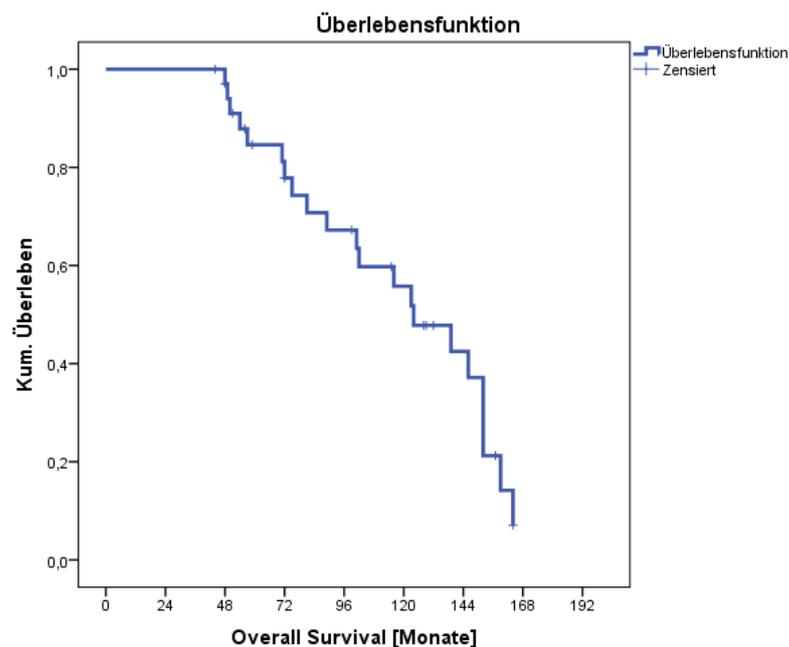


Abbildung 17: Overall Survival bei 35 Patientinnen

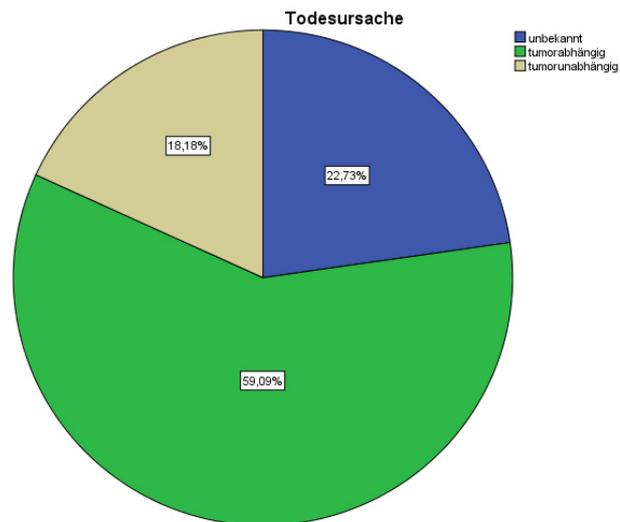


Abbildung 18: Todesursache bei 22 verstorbenen Patientinnen

Bei 13 verstorbenen Frauen konnte eine tumorabhängige Todesursache festgestellt werden.

Vier Patientinnen starben an anderen Erkrankungen, beim den übrigen konnte anhand der Daten keine Ursache ermittelt werden. Abb. 18 zeigt die prozentuelle Verteilung der Todesursachen bei 22 Frauen.

4.19.2 Rezidivfreies Überleben

Sieben Patientinnen entwickelten ein Tumorrezidiv.

Als Ereignisse wurde die Zeit bis zum Eintritt eines möglichen Rezidivs, sowie der Todeseintritt definiert

Abb.19 zeigt das rezidivfreie Überleben bei 35 Patientinnen nach Kaplan-Meier.

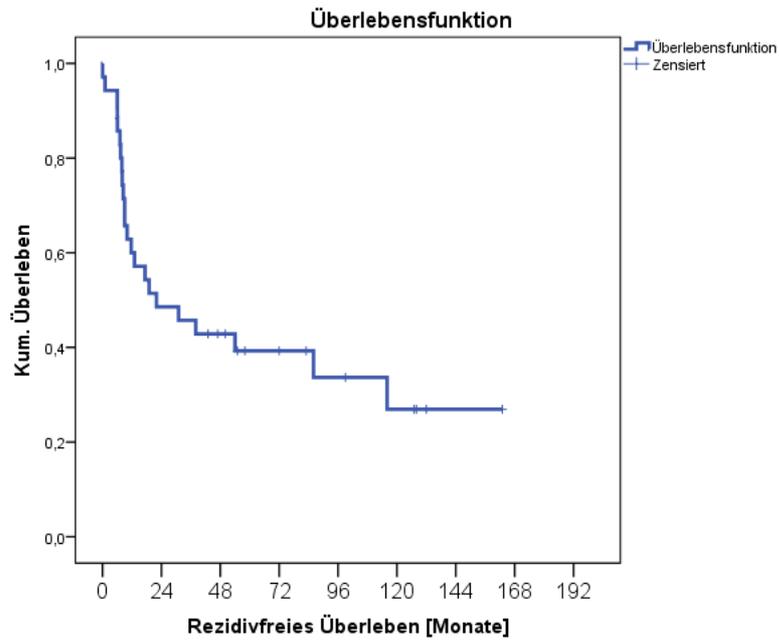


Abbildung 19: Rezidivfreies Überleben bei 35 Patientinnen

Das mediane Gesamtüberleben bei den Frauen mit Tumorrezidiv betrug 89 Monate. Das 5-Jahresüberleben liegt bei 71%.

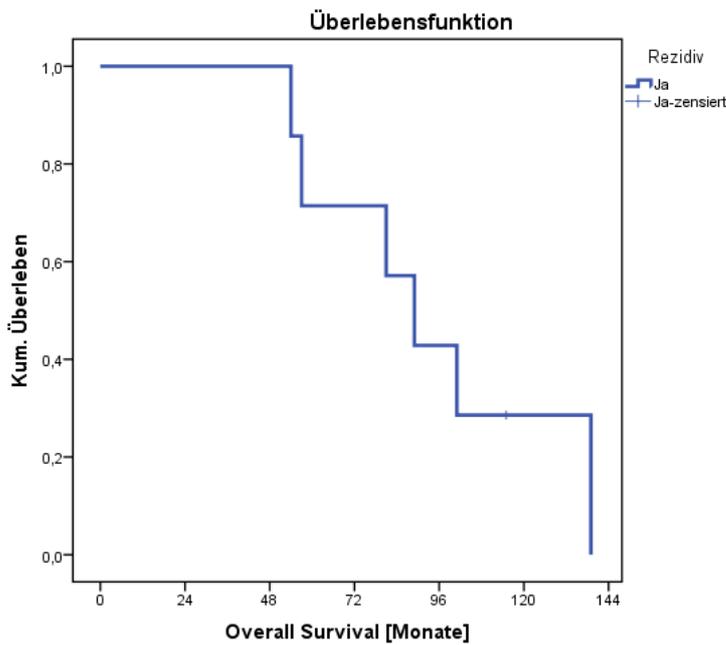


Abbildung 20: Gesamtüberleben bei Tumorrezidiv

4.19.3. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen

Bei 30 Patientinnen war der Status des Lymphknotenbefalls bekannt.

In 16 Fällen waren die lokalen Lymphknoten tumorfrei. Bei 14 Patientinnen fanden sich ein- bzw. beidseits lokale Lymphknotenmetastasen.

Es wurde untersucht, ob ein Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen nodal-negativen (N0) und nodal-positiven Patientinnen (N1 und N2) besteht.

Es ergibt sich eine statistische Signifikanz beim rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen ($p=0,002$).

Das mediane rezidivfreie Überleben beträgt bei Lymphknotenbefall 8 Monate, gegenüber 86 Monaten bei freien lokalen Lymphknoten.

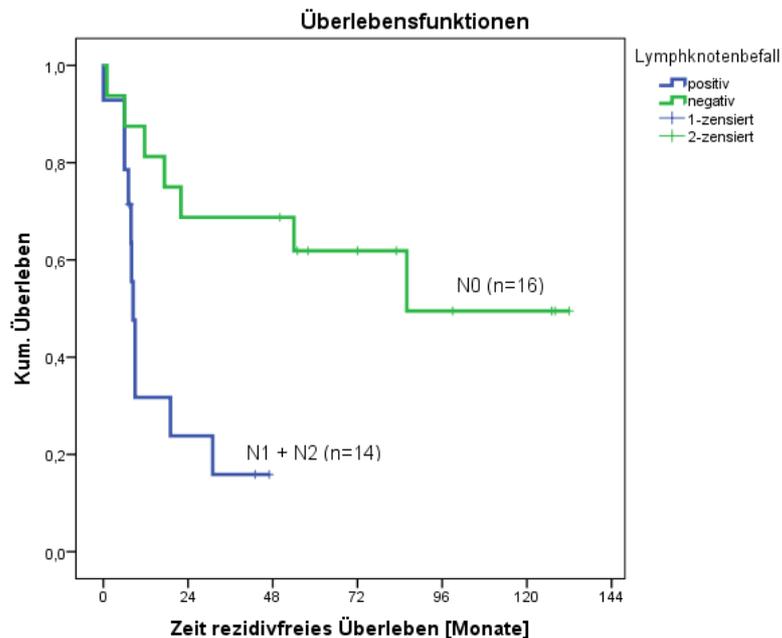


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit zum Lymphknotenstatus bei 30 Patientinnen

Unter den 30 operierten Patientinnen wurde in 25 Fällen eine Lymphadenektomie durchgeführt. Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich in dieser Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Fällen mit durchgeführter Lymphonodektomie und den Patientinnen ohne operative Therapie der Lymphabflusswege ($p=0,609$).

Fünf Frauen wurden die Lymphknoten belassen, u.a. weil ausgeprägte Adipositas oder andere Komorbiditäten ein radikales operatives Vorgehen verhinderten.

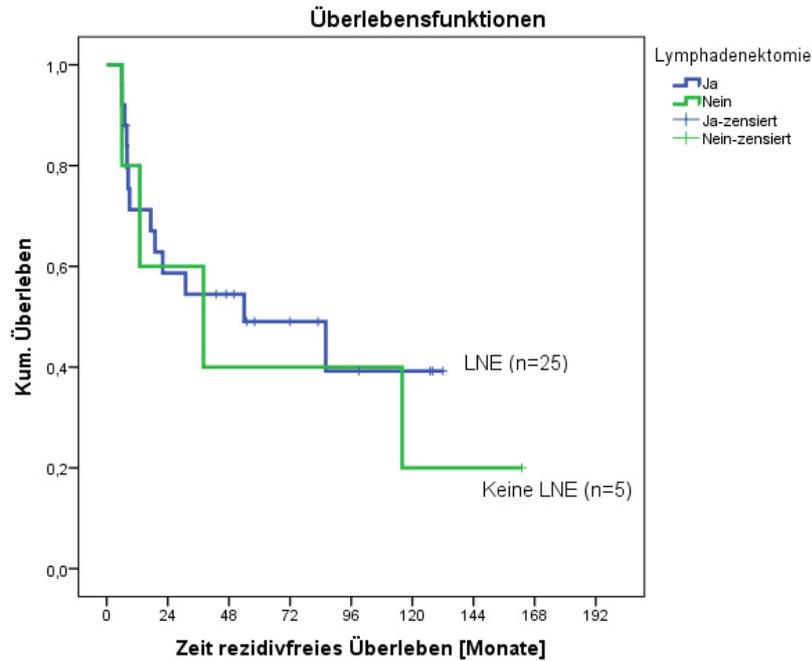


Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphonodektomie

Als Methode zur Detektion befallener Lymphknoten wurde in 9 Fällen eine Sentinel-Lymphonodektomie angewandt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dieser Methode und der herkömmlichen, systematischen Lymphonodektomie ($p=0,178$). Das mittlere rezidivfreie Überleben lag für die SLN mit 73 Monaten gegenüber 66 Monaten bei der systematischen Lymphonodektomie etwas höher.

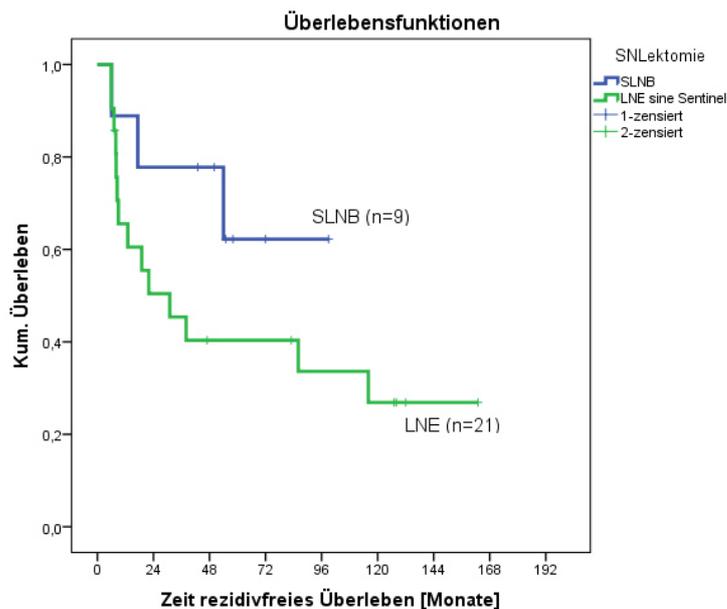


Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben SLN vs. systematische Lymphadenektomie

4.19.4 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der T-Klassifikation

Die 35 Patientinnen wurden in eine Gruppe mit auf die Vulva und das Perineum begrenzten Tumoren (T1b und T2) und in eine Gruppe mit übergreifenden Tumoren (T3 und T4) aufgeteilt. In diesen zwei Gruppen ergibt sich, das DFS (*disease free survival*) betreffend, eine geringe statistische Signifikanz ($p=0,042$). In den Stadien T1b und T2 beträgt das mediane rezidivfreie Überleben 50 Monate, In den Stadien T3 und T4 nur 15 Monate.

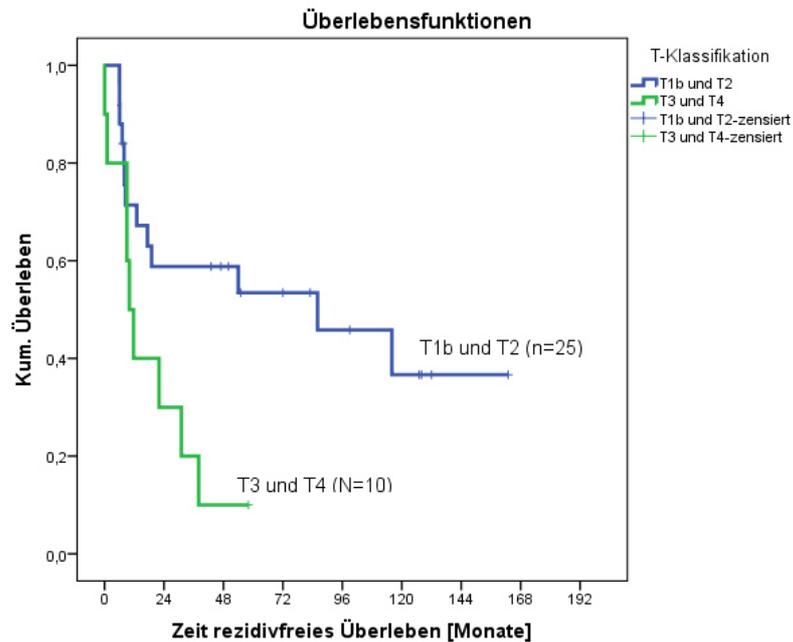


Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der T-Klassifikation

4.19.5 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsrand

Bei 26 operierten Patientinnen wurde der Tumor im Gesunden reseziert (R0). In je zwei Fällen reichte der Tumor entweder bis an den Schnittrand heran (R1) oder der Sicherheitsabstand war unbekannt (RX). Im rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit des Resektionsrandes konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,058$), jedoch zeigt sich in einer R0-Situation ein medianes rezidivfreies Überleben von 86 Monaten gegenüber 6 Monaten bei RX- und 8 Monate bei R1-Situation.

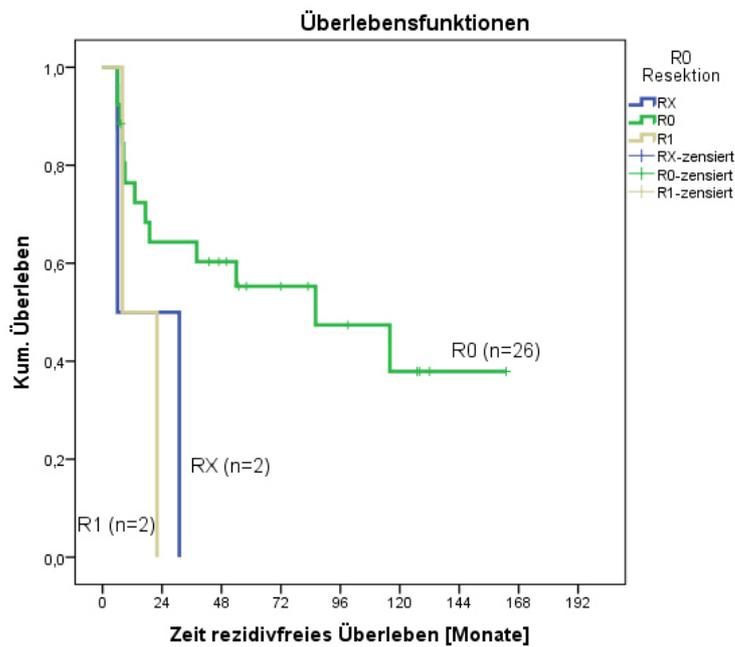


Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Resektionsrandes

Die Fälle, in denen der Tumor im gesunden entfernt werden konnte (R0) wurden in drei Gruppen unterteilt, welche den genauen Tumorabstand beschreiben.

In 15 Fällen betrug der Sicherheitstand $\leq 3\text{mm}$, in sieben Fällen $3,1 - 8\text{mm}$ und in vier Fällen mehr als 8mm . Innerhalb dieser Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben festgestellt werden ($p=0,758$).

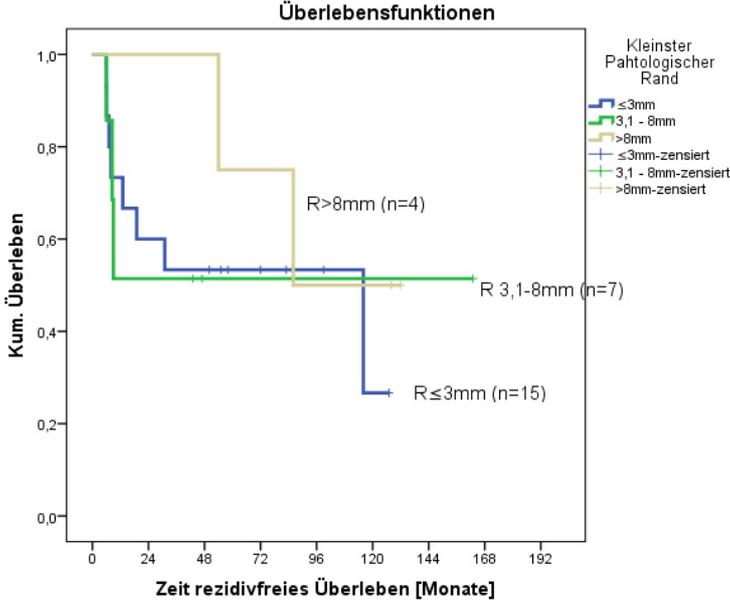


Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben bei R0-Status in Abhängigkeit des genauen Resektionsabstandes

4.19.6 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters

Die Patientengruppe wurde in vier Alterklassen eingeteilt. Vier Patientinnen waren bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, sechs Frauen zwischen 56 und 65 Jahren, 11 zwischen 66 und 75 Jahren und 14 älter als 75 Jahre. Im rezidivfreien Überleben zeigte sich in den Alterklassen kein signifikanter Unterschied ($p=0,131$). Jedoch lag das mittlere rezidivfreie Überleben bei den Frauen unter 55 Jahren bei 86 Monaten gegenüber 51 Monaten bei den Frauen über 75.

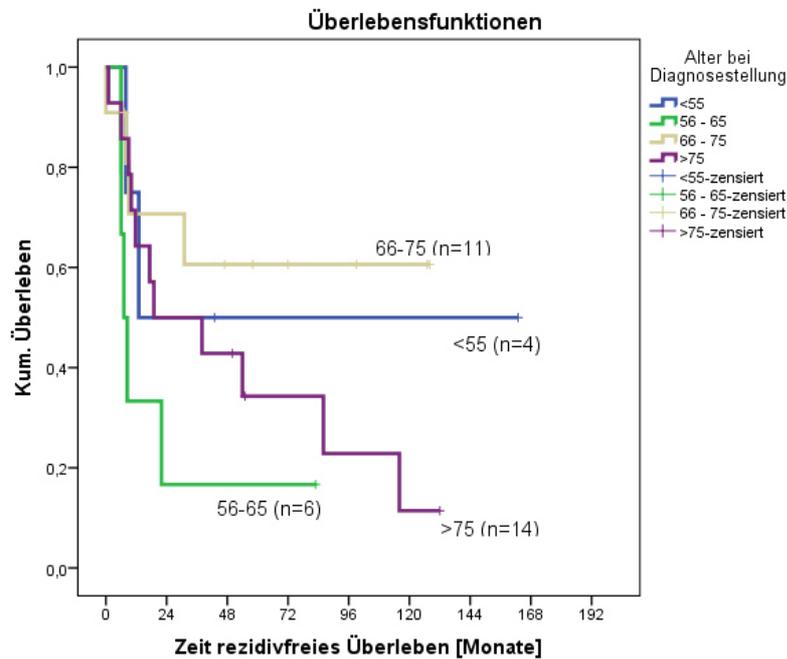


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung

4.19.7. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Strahlentherapie

Unter den untersuchten Patientinnen erhielten 13 Frauen eine Strahlentherapie zur Behandlung ihrer Tumorerkrankung.

In der Analyse zeigen die Frauen ohne Strahlentherapie mit median 139 Monaten ein etwas längeres Gesamtüberleben gegenüber den Fällen mit Radiotherapie mit 123 Monaten. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,305$).

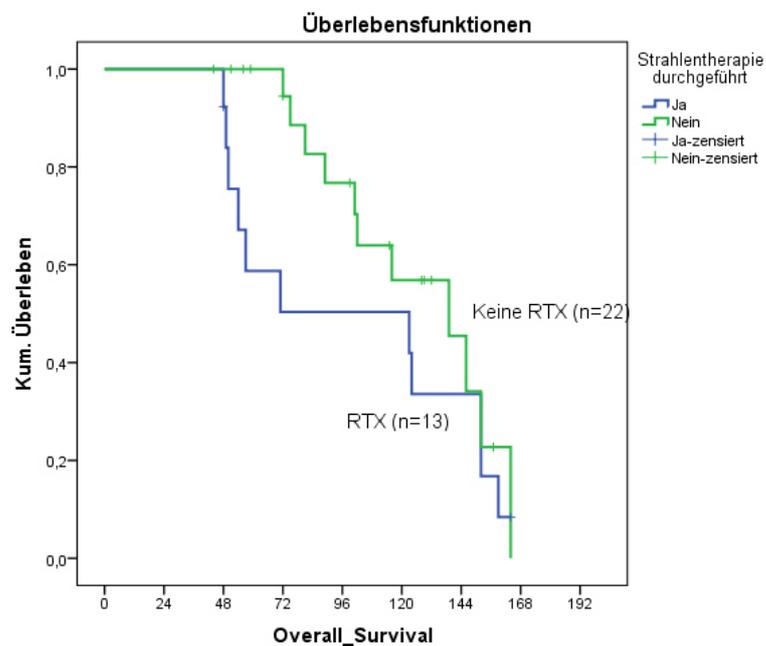


Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einer Strahlentherapie

Zusätzlich wurde untersucht, ob Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen länger überleben, wenn sie eine Strahlentherapie erhalten haben.

Es wurden alle 14 nodal-positiven Fälle, unabhängig der Anzahl der befallenen Lymphknoten, untersucht. Die acht Frauen, welche eine Strahlentherapie erhielten, zeigten ein kürzeres Gesamtüberleben als die sechs Fälle ohne Radiatio (54 vs. 139 Monate im medianen Gesamtüberleben).

Eine signifikanter Unterschied besteht nicht ($p=0,614$).

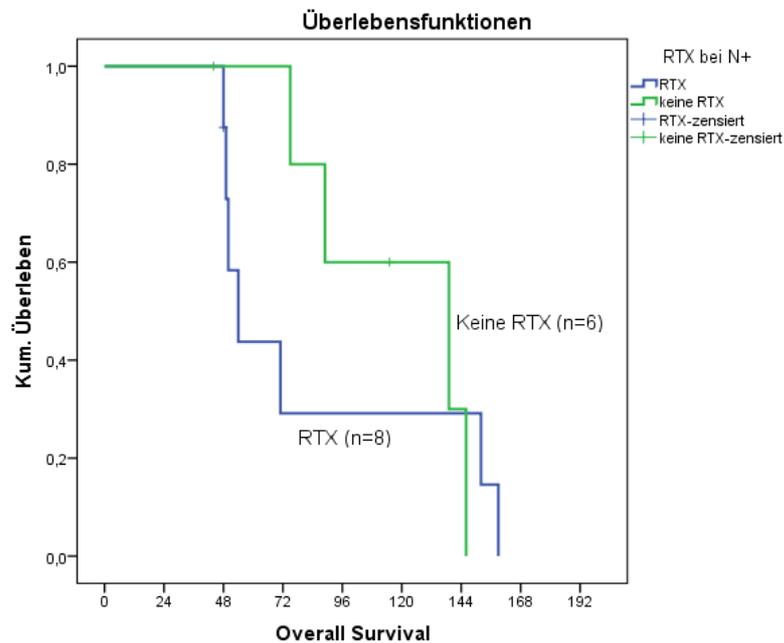


Abbildung 29: Gesamtüberleben bei nodal-positiven Fällen in Abhängigkeit einer Strahlentherapie.

4.19.8 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrading

In der Datenanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,036$) im rezidivfreien Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrading. Fälle mit G2 ($n=19$) hatten eine mittlere rezidivfreie Überlebenszeit von 81 Monaten, Patientinnen mit Grad G3 ($n=14$) 34 Monate.

Die mittlere Zeit bis zum Eintritt eines Rezidives betrug in Stadium G1 ($n=2$) 47 Monate.

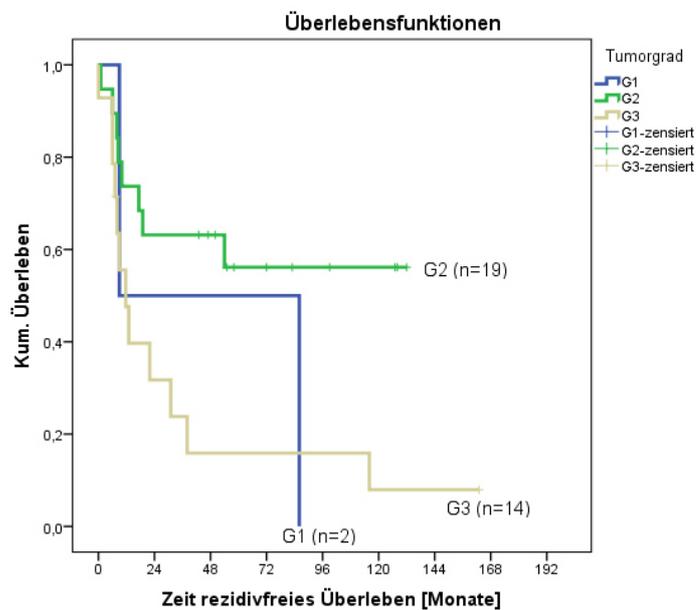


Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrading

4.19.9. Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode

Die 30 operierten Patientinnen wurden in drei Gruppen aufgeteilt.

Zwei Frauen wurden mit einer einfachen Vulvektomie therapiert. Die Partielle Vulvektomie wird als erweiterte radikal lokale Exzision gesehen, weshalb diese Methoden in eine Gruppe zusammengeführt wurden (n=11). Bei den meisten Frauen (n=17) wurde die radikale Vulvektomie als Operationsverfahren gewählt.

Die Kurven zeigen im rezidivfreien Überleben einen etwas besseren Verlauf für die radikal lokale Exzision und die partielle Vulvektomie gegenüber der radikalen Vulvektomie. Ein signifikanter Vorteil konnte für diese Methoden jedoch nicht nachgewiesen werden ($p=0,118$).

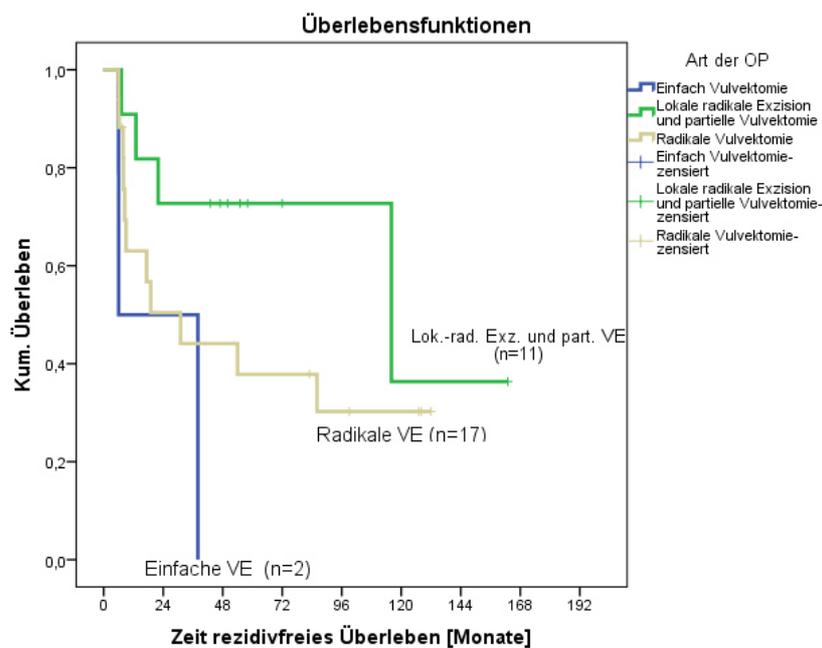


Abbildung 31: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode

4.19.10. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Innerhalb des Patientenkollektiv zeigten sich bei vier Frauen bei Diagnosestellung Fernmetastasen in Hinblick auf das Gesamtüberleben hatte die Patientinnen mit einem medianen Überleben von 71 Monaten (50 – 146 Monate) ein kürzeres Gesamtüberleben gegenüber Fällen ohne Fernmetastasierung, welche ein medianes Überleben von 139 Monate (44 – 164 Monate) aufzeigten. Trotz dieses Unterschiedes besteht in der Berechnung keine Signifikanz ($p=0,138$).

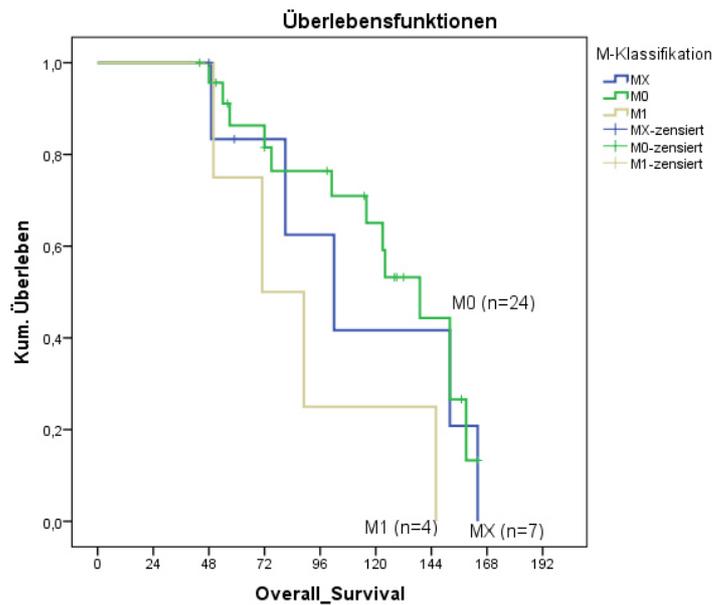


Abbildung 32: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen

5. Diskussion

Patientenkollektiv

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 -70 Jahren (Beller et al., 2006). Dies wird durch die Fallzahl, sowie das Durchschnittsalter von 69 Jahren bei Diagnosestellung in der vorliegenden Studie bestätigt. (Kürzl et al., 1989; Rosén et al., 1997; Schmidt, Schmid, et al., 1992).

Die geringe Anzahl der Patientinnen, die im Zeitraum von 1998 – 2008 behandelt worden sind, erklärt sich auch durch die vorgegebenen Einschlusskriterien. Der Großteil der behandelten Frauen an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar wurde im Stadium T1a oder mit einer vulvären intraepithelialen Neoplasie behandelt und konnte somit nicht in die Studie eingeschlossen werden.

In der Literatur wird der Trend beschrieben, dass immer mehr jüngere Frauen an einem Vulvakarzinom erkranken (Judson et al., 2006). Die Anzahl von Frauen unter 50 Jahren mit einem high-grade VIN stieg um bis zu 392%, die Zahl der invasiven Karzinome um 157% (Joura et al., 2000). Es besteht eine Assoziation zwischen high-grade VIN und humanen Papillomaviren, insbesondere die Verbreitung der kanzerogenen HPV-Subtypen 16 und 18 wird für den Anstieg der Inzidenz verantwortlich gemacht (Hampl et al., 2006). In unserem Kollektiv waren nur 3 von den 35 (8,6%) untersuchten Patientinnen unter 50 Jahre bei Erkrankung. Bei zusätzlicher Untersuchung von VIN und Tumoren in Stadium T1a wäre ein Anstieg der Erkrankungen bei jüngeren Frauen zu erwarten gewesen.

Viele der untersuchten Frauen litten unter verschiedenen Komorbiditäten, wobei die kardiovaskulären Erkrankungen mit 62,9% den größten Anteil hatten. Ein Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Tumorerkrankung ist nicht anzunehmen. Die Ursache liegt eher bei dem hohen Patientenalter. Ein Viertel der untersuchten Fälle wies in der Krankengeschichte weitere gynäkologische Malignome auf. Drei Patientinnen hatten die Diagnose eines Zervixkarzinoms in der Vorgeschichte. Eine große schwedische Studie konnte den Zusammenhang zwischen einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad 3 und dem Auftreten eines Vulvakarzinoms nachweisen. Der Grund für diese Assoziation wird in der

Infektion mit kanzerogenen HPV-Subtypen gesehen, welche als wichtiger Risikofaktor beider Erkrankungen gesehen wird (Edgren et al., 2007).

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms sind u.a. nicht neoplastische epitheliale Veränderungen, das Alter, Rauchen und Immundefizite. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Risiko an einem Vulvakarzinom zu erkranken konnte in Studien nicht bewiesen werden (Ansink et al., 1993; Crum, 1992). Allerdings kann eine ausgeprägte Adipositas ein radikales operatives Vorgehen einschränken, wie es auch in einem Fall der Studie zu sehen ist.

Diskussion prognostischer Faktoren

Ein wichtiger prognostischer Faktor des Krankheitsverlaufes ist die Tumorausbreitung des Vulvakarzinoms bei Diagnosestellung. In dieser Studie befanden sich 71% (n=25) der Frauen in Stadium T1b (n=12) oder T2 (n=13), was den FIGO-Stadien Ib bzw FIGO II entspricht. Diese Daten zeigen, dass in den meisten Fällen die Diagnose frühzeitig gestellt werden konnte, was Prognose und Behandlungsoptionen deutlich verbessert.

Das Tumorzentrum München gibt ein relatives Gesamtüberleben in Stadium FIGO I mit 34,9%, Stadium FIGO II mit 35,9%, FIGO III mit 20,1% und FIGO IV mit nur 9,2% an.

Anhand des T-Stadiums kann auch das Risiko eines positiver Lymphknotenbefalls abgeschätzt werden, wobei es im Stadium pT4 bei 71,4% liegt (Tumorzentrum-München, 2011). Unsere Studie bestätigt diese Daten, mit einem rezidivfreien Überleben in den Stadien FIGO I und II von 84 Monaten gegenüber 19 Monaten in den Stadien FIGO III und IV. Allerdings zeigte sich bei der vorhandenen Fallzahl nur eine geringe Signifikanz.

Ein weiterer prognostischer Faktor scheint die Beurteilung des Resektionsrandes zu sein. In unserer Untersuchung zeigte sich in der R0-Situation mit 86 Monaten ein deutlich längeres rezidivfreie Überleben gegenüber einer R1- oder R0-Situation (8 bzw. 6 Monate).

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfiehlt einen Mindestabstand des Resektionsrandes zum Tumor von mindestens 10 mm (AGO, 2009).

In unserer Analyse ergab sich bei den meisten Operationen eine Resektion im Gesunden, wobei oftmals nicht der geforderte Abstand von 10 mm eingehalten wurde. Der durchschnittliche Abstand betrug nur ca. 5 mm. Eine Untersuchung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zeigte ebenfalls einen mittleren Resektionsrand von 5 mm bei einer Analyse von 102 Patientinnen mit Vulvakarzinom. Der Resektionsrand hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (Woelber et al., 2011). Die Lokalisation des Primärtumors kann ein Grund für diese Abweichung zwischen den Angaben der Leitlinie und dem klinischen Ergebnis darstellen. Oftmals muss bei enger Beziehung zwischen Tumor und Klitoris oder Urethra zwischen ausreichendem Sicherheitsabstand und Komplikationen eines radikaleren, operativen Vorgehens abgewogen werden. Ob die Patientinnen mit einem Sicherheitsabstand von weniger als 10 mm ein höheres Rezidivrisiko haben, konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Das Patientenkollektiv wurde je nach Resektionsrand in drei Gruppen eingeteilt. Fälle, in denen ein Abstand von mehr als 8 mm erreicht wurde, zeigten keinen signifikanten Vorteil im rezidivfreien Überleben gegenüber Fällen mit weniger als 8 mm Sicherheitsabstand.

In der Literatur wird der Resektionsrand als prognostischer Faktor kontrovers diskutiert. Während einige Studien ein erhöhtes Rezidivrisiko bei einem Resektionsrand kleiner 8 mm sehen, konnte dies in anderen Analysen nicht bestätigt werden (Chan et al., 2007; De Hullu et al., 2002; Groenen et al., 2010; Heaps et al., 1990). Auch die Gesamtauswertung der AGO CaRE-1 Studie konnte kein Unterschied im rezidivfreien Überleben bei einem Resektionsrand $<$ oder ≥ 8 mm zeigen. Diese Daten liegen bislang nur als Abstract im Rahmen des DGGG-Kongress 2014 vor (Woelber et al.).

Eine klare Indikationsstellung zur adjuvanten Strahlentherapie in Bezug zum erzielten Resektionsrand besteht bisher nicht. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind hierfür notwendig. Lediglich die R1-Situation stellt bisher eine klare Empfehlung zur adjuvanten, lokalen Radiatio dar und bedeutet einen Nachteil im rezidivfreien Überleben (de Hullu et al., 2006).

Der Befall der inguinalen Lymphknoten gilt als wichtigster prädiktiver Faktor des Vulvakarzinoms. Bislang konnte in Studien kein tragfähiges Behandlungskonzept bei positiven Lymphknotenstatus erarbeitet werden.

Ob die Anzahl der befallenen Lymphknoten und das Rezidivrisiko in Zusammenhang stehen, wird in Studien kontrovers betrachtet (Lataifeh et al., 2004; Paladini et al., 1994). In aktuellen Leitlinien wird die Indikation zur adjuvanten Radiotherapie bei positiven Nodalstatus unterschiedlich gestellt. Die interdisziplinäre S2k-Leitlinie von 2009 empfiehlt die inguinale Radiatio bei 3 und mehr befallenen Lymphknoten, Kapselüberschreitung und Metastasen größer 10mm (AGO, 2009).

Amerikanische Studien empfehlen die inguinale Strahlentherapie bereits ab 2 positiven Lymphknoten (Homesley et al., 1986). Patientinnen mit nur einem betroffenen Leistenlymphknoten waren bisher von einer adjuvanten Strahlentherapie ausgenommen. *Oonk et al.* konnte Hinweise dafür finden, dass bereits eine einzelne Lymphknotenmetastase kleiner 5 mm die Prognose der Patientinnen einschränkt, was die Frage nach einer adjuvanten Therapie für diese Patientengruppe aufwirft (Oonk, de Hullu, et al., 2010). In einer Studie von *Fons et al.* haben Frauen mit einem positiven Leistenlymphknoten nicht von einer adjuvanten Radiotherapie profitiert (Fons et al., 2009). Eine andere Analyse hingegen konnte einen Benefit für diese Patientengruppe belegen, insbesondere wenn eine Lymphonodektomie von weniger als 12 Lymphknoten erfolgte (Parthasarathy et al., 2006). Aufgrund dieser unklaren Datenlage beschäftigt sich eine Studie von *Woelber et al.* mit der prognostischen Rolle von Lymphknotenmetastasen und der Indikationsstellung für eine adjuvante Therapie.

Hierbei zeigte sich einer Einschränkung der Prognose für Frauen mit nur einer inguinalen Metastase. Der negative Effekt der Lymphknotenmetastase konnte mit einer adjuvanten Radiotherapie reduziert werden (Woelber et al., 2012).

Die prognostische Bedeutung des Lymphknotenbefalls konnte trotz der kleinen Fallzahl auch in dieser Studie belegt werden. Patientinnen mit befallenen Lymphknoten hatten eine kürzere mediane Überlebenszeit als Patientinnen ohne Befall der inguinalen Lymphknoten. Bei einem Großteil der Patientinnen wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt, wobei bei 14 Patientinnen ein Befall der Lymphknoten histologisch gesichert wurde. In 6 nodal-positiven Fällen wurde nur eine Lymphknotenmetastase gefunden. Bei nur einer dieser Patientinnen wurde adjuvant eine Strahlentherapie der Leiste durchgeführt. Eine Aussage, ob eine adjuvante Therapie bei Patientinnen mit nur einem positiven Lymphknoten zu einer Verbesserung der Prognose beiträgt ist bei dieser geringen Fallzahl nicht möglich gewesen.

Bei den Patientinnen mit Lymphknotenbefall zeigte sich in nur drei Fällen eine komplette Remission des Tumors. Im rezidivfreien Überleben zeigte sich ein deutlich signifikanter Unterschied ($p=0,002$) zwischen nodal-positiven und nodal-negativen Fällen.

Mit den gesammelten Daten der 29 Zentren, welche an der AGO CaRE-1 Studie teilnahmen, konnte eine Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Strahlentherapie für alle nodal-positiven Fälle beschrieben werden. Die Daten wurden auf dem ASCO-Kongreß 2012 in Abstract-Form präsentiert (*Mahner et al.*, 2012). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist eine generelle Empfehlung einer Radiotherapie bereits bei einer Lymphknotenmetastase noch nicht möglich. Zur Erstellung einer evidenzbasierten Leitlinie fehlen randomisierte prospektive Studien.

Die lokale Operation ist die Therapie der Wahl des invasiven Vulvakarzinoms.

In den frühen Tumorstadien T1 und T2 empfiehlt die AGO die radikale lokale Exzision als Operationsmethode der Wahl.

Eine Cochrane Datenanalyse ergab bei lokaler radikaler Excision keine erhöhte Rate an Lokalrezidiven gegenüber der radikalen Vulvektomie, (*Ansink et al.*, 2000).

Fünf in unserer Studie erfasste Patientinnen wurden nicht operiert. Gründe hierfür lagen in erster Linie bei dem hohen Erkrankungsalter und den zahlreichen Komorbiditäten, welche ein radikales operatives Vorgehen nicht ermöglichten.

Die häufigste angewandte Operationsmethode war die radikale Vulvektomie, v.a. in Stadium T1b und T2. In der Analyse des rezidivfreien Überlebens zeigte die radikale lokale Exzision und die partielle Vulvektomie einen leichten Vorteil gegenüber der radikalen Vulvektomie, welcher jedoch nicht signifikant war. Allerdings ist die Operationsmethode kein unabhängiger Faktor, sondern vom Tumorstadium abhängig.

Es ist zu beachten, dass die Daten zum operativen Vorgehen nur anhand der Operationsberichte untersucht wurden und das individuelle Vorgehen des Operateurs nicht betrachtet werden konnte. Bisher bestehen keine klaren anatomischen Definitionen zur Einteilung der unterschiedlichen Operationsmethoden (einfache Vulvektomie, partielle Vulvektomie, radikale Vulvektomie und radikale lokale Exzision), weshalb sowohl die vorgegebene Einteilung der Studienleitung, wie auch die untersuchten Daten kritisch zu sehen sind.

Weitere Studien mit größeren Fallzahlen, welche die unterschiedlichen Operationsmethoden genauer bzgl. Morbiditäten, wie Miktion, Defäkation, Kohabitationsfähigkeit und psychosoziale Aspekte untersuchen, wären wünschenswert.

Die primäre Metastasierung des Vulvakarzinoms erfolgt in die inguinal-femorale Lymphknoten. Im Stadium T1b sind bei 10%, in Stadium T2 schon bei 31% der Patientinnen mit einer inguinalen Lymphknotenmetastase zu rechnen (Tumorzentrum-München, 2011). In unserer Datenanalyse lag die Anzahl der nodal-positiven Patientinnen höher mit 30% in Stadium T1b und in Stadium T2 bei 58%.

Aufgrund der hohen Aussagekraft als prognostischer Faktor wird in Leitlinien die inguinofemorale Lymphonodectomie ab Stadium T1b empfohlen. Bei lateral gelegenen Karzinomen oder bei freien ipsilateralen Tumoren kann auf eine kontralaterale Entfernung der Lymphknoten verzichtet werden (AGO, 2009).

Bei Karzinomen mit einer Invasionstiefe <1mm konnte in verschiedenen Studien kein Risiko für eine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden (Boice et al., 1984; Hoffman et al., 1985; Ross et al., 1987)

Somit stellte sich in allen untersuchten Fällen die klare Indikation für eine inguinale Lymphonodectomie, wobei bei fünf Patientinnen davon abgesehen wurde. Gründe hierfür waren Faktoren wie extreme Adipositas oder andere Komorbiditäten die eine operative Sanierung der Lymphabflusswege verhinderten.

Im rezidivfreien Überleben zeigte sich in unserer Datenanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Lymphonodectomie. Allerdings ist dies wahrscheinlich durch die geringe Fallzahl bedingt.

Ohne Erhöhung des Rezidivrisikos konnte durch die separate Schnittführung der inguinalen Lymphonodectomie im Vergleich zur früher angewandten En-Bloc Resektion von Vulva und Lymphknoten ein deutlicher Rückgang an Morbiditäten erzielt werden, (Lin et al., 1992). In der Technik der inguinalen Lymphonodectomie gab es Ende des letzten Jahrhunderts verschiedene Entwicklungen. *Bell et al.* konnte durch die Schonung der fascia lata einen Rückgang von Komplikationen beobachten, ohne einen Nachteil in der Rezidivrate verzeichnen zu müssen (Bell et al., 2000).

Trotz der weniger invasiven Techniken der inguinalen Lymphonodectomie sind Komplikationen, wie lokale Wunddefekte, Lymphödeme oder Cellulitis häufig (Rouzier et al., 2003).

Aufgrund der hohen Morbiditätsraten und der vielen nodalen-negativen Fällen stellt die Sentinel-Lymphonodektomie eine wichtige Therapieoption dar. *De Hullu et al.* beschreibt die Sentinel-Lymphonodektomie mit der Kombination aus präoperativer Markierung mit Technetium-99m und intraoperativer Farbstoffmarkierung als sichere Methode zur Einschätzung des Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit Vulvakarzinomen kleiner als 4 cm und klinisch unauffälligen inguinalen Lymphknoten (de Hullu et al., 2000). Während in dieser Studie eine Detektionsrate von 100% erreicht wurde, ergab eine deutsche Multicenter-Studie einen Anteil von falsch-negativen Fällen von 7,7%. Eine Ursache für diesen Unterschied liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Erfahrung der Operateure.

Als Voraussetzungen und Kriterien zur Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie wird in der AGO Studie ein unifokalen Tumor <4cm, ein erfahrener Operateur, welcher mindestens 10 erfolgreiche Sentinel-Lymphonodektomien ohne falsch-negative Fälle vorzuweisen hat, beidseitige SLN bei Mittellinientumoren und ein Ultrastaging für alle entfernten Sentinel-Lymphknoten empfohlen (M. Hampl, P. Hantschmann, et al., 2008).

Die S2k-Leitlinie erweitert die Mindestvoraussetzung für eine Sentinel-Lymphonodektomie um eine detaillierte Patientinnenaufklärung, einschließlich der höheren Rezidivgefahr und der erhöhten Zweitoperationshäufigkeit, ein gesichertes follow-up und den klinischen und apparativen N0-Status (AGO, 2009).

Die Rezidivrate bei Patientinnen ohne obligate Lymphonodektomie ist mit 2,3% nur gering höher als bei Frauen mit systematischer Entfernung der Lymphknoten (0,8%) (Van der Zee et al., 2008).

In unserer Analyse konnte kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen Patientinnen mit SLN und systematischer Lymphonodektomie festgestellt werden, wobei zu betonen ist, dass alle Fälle unabhängig des Tumorstadiums betrachtet wurden.

Ingesamt ist die Sentinel-Lymphonodektomie eine schonende Alternative bei frühen Tumorstadien des Vulvakarzinoms, jedoch ist die Indikation stets kritisch zu stellen, da ein inguinales Tumorrezidiv die Prognose der Patientinnen dramatisch verschlechtert.

Bei Frauen mit 3-4 inguinalen Lymphknotenmetastasen steigt das Risiko für positive, pelvine Lymphknoten (Hacker et al., 1983). In diesen Fällen sollte eine operative Therapie oder Radiatio der Beckenlymphknoten durchgeführt werden. Aussagekräftige

Studien, welche die Vor- und Nachteile der Therapieoptionen bei positiven Beckenlymphknoten untersuchen, gibt es bisher nicht.

In unserer Studie erfolgte in drei Fällen eine pelvine Lymphonodektomie. Nur bei einer Patientin konnten positive, pelvine Lymphknoten nachgewiesen werden, weshalb keine signifikante Aussage über Therapieoptionen bei pelvinen Metastasen getroffen werden kann.

Als klare Indikation für eine postoperative Strahlentherapie gilt ein nicht im Gesunden resezierter Tumor (Busch et al., 2000). Dies wurde in allen untersuchten Fällen (n=4) leitliniengerecht befolgt.

Eine weitere Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie der Leisten ist der Nachweis von Lymphknotenmetastasen.

Neuere Untersuchungen konnten einen Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie bei nur einem befallenen Lymphknoten aufzeigen, wenn weniger als 12 Lymphknoten operativ entfernt wurden (Parthasarathy et al., 2006).

In unserer Datenanalyse erhielten von 14 nodal-positiven Fällen (N1 und N2), lediglich acht Patientinnen eine Strahlentherapie. Unter den 6 Fällen, welche nicht inguinal bestrahlt wurden, hatten vier Frauen nur eine Lymphknotenmetastase und wurden somit nach aktuellen Leitlinien therapiert. Ob diese Patientinnen dennoch von einer postoperativen Strahlentherapie profitiert hätten, konnte in dieser Analyse nicht gezeigt werden. Hierfür sind größere Fallzahlen notwendig.

Von den zwei weiteren Patientinnen, bei denen keine Radiatio durchgeführt wurde, verstarb eine wenige Monate nach der Operation an den Folgen der Tumorerkrankung. Bei dem anderen Fall konnte aus den Daten keine Ursache für die fehlende adjuvante Radiatio gefunden werden.

In der Gruppe der nodal-positiven Frauen konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Strahlentherapie festgestellt werden.

Die deutsche Leitlinie zur Therapie des Vulvakarzinoms empfiehlt, dass bei drei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten eine pelvine Lymphonodektomie oder eine Strahlentherapie des Beckens erfolgen sollte (AGO, 2009). Alle Fälle, für die diese Situation zutrifft wurden dieser Maßgabe entsprechend therapiert. Vier Patientinnen wurden postoperative bestrahlt, bei einer Patientin wurde zusätzlich eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. *Kunos et al.* konnte in einer Analyse von 114 Patientinnen mit Vulvakarzinom einen signifikanten Vorteil für die adjuvante

Strahlentherapie des Beckens gegenüber der pelvinen Lymphonodektomie nachweisen (Kunos et al., 2009). Um diese Aussage zu bestätigen, sollten weitere Studien mit großen Fallzahlen erfolgen.

Allgemein stellt sich die Frage, ob eine alleinige Strahlentherapie der Leiste die operative Therapie der inguinalen Lymphabflusswege ersetzen kann. *Stehmann et al.* untersuchte 58 Patientinnen mit klinisch unauffälligen Leistenknoten. Es zeigte sich ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben bei Fällen, welche inguinal lymphonodektomiert wurden gegenüber Frauen, die nur inguinal bestrahlt wurden (Stehman et al., 1992). In einer Analyse der Cochrane Datenbank konnte die höhere Rezidivrate der Strahlentherapie der Leiste gegenüber der operativen Therapie bestätigt werden, wobei die Radiatio mit einer geringeren Morbidität assoziiert war (van der Velden et al., 2011).

Eine kombinierte Radiochemotherapie wird in der Therapie des Vulvakarzinom meist als primäre Therapie oder neoadjuvant bei primär inoperablen Fällen eingesetzt.

Eine Cochrane Datenbank Analyse zeigt bei primär operablen Patientinnen einen Vorteil der alleinigen Operation gegenüber einer neoadjuvanten Radiochemotherapie, wobei die Analyse auf lediglich fünf Studien basiert. Schwere Komplikationen der Radiochemotherapie überwiegen eine mögliche Verbesserung der Operabilität (van Doorn et al., 2006).

Meist wird als Chemotherapeutika 5-Fluorouracil kombiniert mit Cisplatin oder Mitomycin C verwendet.

Cunningham et al. zeigte bei 14 Patientinnen mit primär inoperablem Vulvakarzinom, bei 64% eine komplette Remission nach alleiniger Radiochemotherapie mit 5-FU und Cisplatin. Nachdem bei diesen Fällen auf eine Exzision verzichtet wurde, entwickelte nur eine Frau ein Lokalrezidiv (Cunningham et al., 1997).

Eine multizentrische Studie mit 73 untersuchten Fällen von primär inoperablen Vulvakarzinomen zeigte in 46,5% eine Komplettremission nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU. In 2,8% der Fälle konnte weiterhin keine Operation durchgeführt werden. Der Großteil der Patientinnen konnte eine gute Operabilität erreicht werden und zudem ein weniger radikales Vorgehen gewählt werden (Moore et al., 1998).

Die Kombination aus 5-FU, Mitomycin C und einer Strahlentherapie erreichte in einer weiteren Studie in 72% der Fälle eine Komplettremission und ein tumorfreies

Überleben von 71% nach vier Jahren. Die Radiochemotherapie wird hier als effektive Alternative gegenüber der radikalen Operation beim lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinom gesehen (Tans et al., 2011).

Eine weitere Untersuchung von 54 Patientinnen zeigte, dass bei einer Rezidiv- oder Primärbehandlung die Radiochemotherapie mit 5-FU in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin Vorteile im Überleben gegenüber der alleinigen Strahlentherapie hat. Als adjuvante Therapie bringt die Radiochemotherapie jedoch keinen Vorteil gegenüber der Radiatio (Han et al., 2000).

Alle genannten Studien zeigen die Radiochemotherapie als mögliche neoadjuvante oder definitive Therapieoption bei primär inoperablen Patientinnen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese Empfehlung aus Studien mit geringen Fallzahlen stammen (max. 73 Fälle), weshalb die Indikation zur Radiochemotherapie weiterhin individuell und kritisch zu stellen ist. Studien mit größeren Patientenkollektiven sind hier notwendig.

Auch unsere Datenanalyse kann keine neuen Erkenntnisse zum Stellenwert der Radiochemotherapie innerhalb der Therapie des Vulvakarzinoms erbringen. Bei den untersuchten Fällen wurde die Chemotherapie entgegen der o.g. Empfehlungen verwendet. In zwei Fällen erfolgte eine adjuvante Radiochemotherapie, wobei als Agens jeweils Cisplatin mono verwendet wurde. Eine dieser Patientinnen war bei Diagnosestellung bereits fernmetastasiert. Auch *Wagenaar et al.* empfiehlt bei Fernmetastasen eine Chemotherapie mit Cisplatin mono.

In beiden Fällen zeigte sich keine Remission des Tumors. In einem dritten Fall wurde eine neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin durchgeführt.

Dieses Therapievorgehen spiegelt die aktuelle Datenlage wieder. Entscheidungen erfolgen noch nicht nach Leitlinien, sondern müssen individuell und patientenbezogen getroffen werden.

Zur praktischen Durchführung einer Radio- und Radiochemotherapie gibt es klare Empfehlung des *Tumorzentrum Münchens*. Die Planung einer Strahlentherapie sollte in einem spezialisierten Zentrum in Zusammenarbeit zwischen Strahlentherapeuten und Gynäkologen erfolgen.

Bei einer neoadjuvanten und adjuvanten Radiotherapie wird eine Gesamtstrahlendosis von 45-50,4 Gy empfohlen, wobei bei Tumorresten eine adjuvante Dosisaufsättigung von 10-14 Gy erfolgen kann. Bei definitiver Radiotherapie kann die lokale Dosis auf max. 70 Gy gesteigert werden. Die

Lymphabflusswege werden mit 45 – 50,4 Gy bestrahlt (Tumorzentrum-München, 2011). Diese Richtlinien wurden bei den untersuchten Fällen eingehalten. Unabhängig des Zeitpunkts der Strahlentherapie wurde mit einer mittleren Gesamtdosis von 52,7 Gy (28 – 73 Gy) bestrahlt.

Eine Fernmetastasierung stellt einen prognostisch ungünstigen Faktor dar. In unserem Patientenkollektiv hatten die Frauen mit Metastasen ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben, wobei sich bei der kleinen Fallzahl keine Signifikanz zeigen konnte. Andere Studien zeigen eine 5-jahres-Überlebensrate von nur 15% bei fernmetastasierten Fällen (Maggino et al., 2000). Einheitliche Therapieempfehlungen bei Fernmetastasen gibt es bisher nicht. In einer Studie wird die Chemotherapie mit Taxanen, Cisplatin und Methotrexat beschrieben, wobei die Ansprechraten gering bleiben (Wagenaar et al., 2001). Innerhalb unseres Kollektivs wurde nur eine Patientin mit Fernmetastase mit Cisplatin mono therapiert.

In unserer Studie erkrankten 20% (n=7) der Frauen an einem Tumorrezidiv. Die Rezidive traten am häufigsten lokal (n=5) auf. Zwei Patientinnen erlitten ein inguinales Lymphknotenrezidiv.

Die Rezidivraten werden mit 28% – 43% in der Literatur etwas höher als in unserer Analyse beschrieben. Das Lokalrezidiv ist auch hier die häufigste Lokalisation, gefolgt vom inguinofemorale und pelvinen Rezidiv (Iversen & Tretli, 1998; Maggino et al., 2000; Podratz et al., 1983; Preti et al., 2000; Schmidt, Villena-Heinsen, et al., 1992; Stehman et al., 1996; Tilmans et al., 1992).

R1 Resektionsstatus, FIGO-Stadium und eine Lymphangiosis carcinomatosa sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidives (Hyde et al., 2007).

In der Literatur wird eine 5-Jahres-Überlebensrate bei Lokalrezidiven von 60%, gegenüber 27% bei inguinalen und pelvinen Lymphknotenrezidiven beschrieben (Maggino et al., 2000; Stehman et al., 1996).

In unserer Datenuntersuchung lag das 5-Jahres-Überleben mit 71% bei Tumorrezidiv, unabhängig von der Lokalisation, etwas höher.

Die mediane Zeitspanne von Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Tumorrezidives betrug sieben Monate (6 – 17 Monate).

Bei Lokalrezidiven ist die Therapie der Wahl die Operationen. In unserer Studie wurden in drei von fünf Lokalrezidiven operiert. Eine der zwei nicht operierten Fällen war schon primär bei Komorbiditäten nicht operabel.

Im zweiten Fall bestand nach radikaler Vulvektomie bereits ein R1-Resektionsstatus. Es ist zu vermuten, dass eine weitere Exzision bei großer Defektbildung nicht mehr möglich war. Bei dieser Patientin wurde bei Therapiewunsch eine Chemotherapie mit Carboplatin mono begonnen. Kurz nach Beginn der CTX ist die Patientin verstorben. Eine Patientin mit inguinalem Lymphknotenrezidiv wurde bestrahlt, im anderen Fall wurde eine Lymphknotenextirpation durchgeführt.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 35 Patientinnen untersucht, die zwischen 1998 – 2008 aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Im November 2011 erfolgte ein Follow up der Patientinnen. Anhand der gesammelten Daten wurde das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit verschiedener Parameter untersucht, um deren Stellenwert als prognostische Faktoren zu ermitteln. Die vorliegende Studie ist Teil der AGO CaRE-1 Studie, in welcher die Daten von über 1600 Patientinnen aus 29 deutschen Zentren einfließen.

Das Patientinnenkollektiv entspricht mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 69 Jahren den Angaben der Literatur. Die chirurgische, neoadjuvante und adjuvante Therapie erfolgte an der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar gemäß aktueller deutscher und internationaler Leitlinien.

30 Frauen wurden primär operiert, bei 25 wurden zudem die lokalen Lymphknoten entfernt. Die neun Fälle in denen das Sentinel-Verfahren eingesetzt wurde zeigten keinen Nachteil im rezidivfreien Überleben gegenüber Fällen mit systematischer Lymphonodektomie. Damit wird diese Methode als schonendes Verfahren, sofern die geforderten Kriterien gegeben sind, bestätigt.

13 Patientinnen erhielten eine Radiatio, drei Frauen eine Chemotherapie. Innerhalb des Untersuchungszeitraums entwickelten sieben Patientinnen ein Tumorrezidiv. Bis November 2011 waren 22 Patientinnen verstorben.

Die Überlebensanalyse dieser Studie ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 128 Monaten und einem 5-Jahres-Überleben von 71% mit Angaben aus der Literatur zu vergleichen. Ein Tumorrezidiv senkte das mediane Gesamtüberleben auf 89 Monate.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren des Vulvakarzinoms sind der Befall der lokalen Lymphknoten, das Tumorstadium und der Resektionsrand.

In der Berechnung des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit des Tumorstadiums zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,042$). In den Stadien T1b und T2 zeigt sich ein knapp 3 Jahre längeres, rezidivfreies Überleben als in den Stadien T3 und T4

Bei 14 Frauen mit Befall der lokalen Lymphknoten verringerte sich das mediane rezidivfreie Überleben um 78 Monate. Es konnte ein deutlicher signifikanter Unterschied in den Kurven des rezidivfreien Überlebens zwischen Patientinnen mit und ohne Lymphknotenmetastasierung gezeigt werden ($p=0,002$).

Diese Zahlen werfen die Frage auf, ob eine adjuvante Therapie den prognostischen Nachteil einer Lymphknotenmetastase ausgleichen bzw. verringern kann. In unserer Studie zeigten Patientinnen, welche bei lokalen Lymphknotenmetastasen adjuvant bestrahlt wurden eine Verdopplung des medianen rezidivfreien Überleben gegenüber Frauen ohne Radiatio, unabhängig der Anzahl der befallenen Lymphknoten.

Auch die Gesamtanalyse der AGO CaRE-1 Studie konnte einen Überlebensvorteil nach einer adjuvanten Strahlentherapie, unabhängig der Anzahl der befallenen Lymphknoten zeigen. Aktuelle Leitlinien empfehlen diese erst ab drei bzw. zwei befallenen lokalen Lymphknoten. Der retrospektive Studienaufbau ist jedoch als limitierender Faktor zu sehen, weshalb eine evidente Empfehlung bezüglich der adjuvanten Therapie erst nach randomisierten, prospektiven Studien möglich sein wird.

7. Literaturverzeichnis

- Abercrombie, P. D., & Korn, A. P. (1998). Vulvar intraepithelial neoplasia in women with HIV. *AIDS Patient Care STDS*, 12(4), 251-254.
- AGO. (2009). *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen*.
- Ansink, A., & van der Velden, J. (2000). Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD002036.
- Ansink, A. C., & Heintz, A. P. (1993). Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 48(2), 111-115.
- Bell, J. G., Lea, J. S., & Reid, G. C. (2000). Complete Groin Lymphadenectomy with Preservation of the Fascia Lata in the Treatment of Vulvar Carcinoma. *Gynecol Oncol*, 77(2), 314-318.
- Beller, U., Quinn, M. A., Benedet, J. L., Creasman, W. T., Ngan, H. Y., Maisonneuve, P., . . . Heintz, A. P. (2006). Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 95 Suppl 1, S7-27.
- Boice, C. R., Seraj, I. M., Thrasher, T., & King, A. (1984). Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: present status and reassessment. *Gynecol Oncol*, 18(1), 71-76.
- Busch, M., Wagener, B., & Duhmke, E. (1999). Long-term results of radiotherapy alone for carcinoma of the vulva. *Adv Ther*, 16(2), 89-100.
- Busch, M., Wagener, B., Schaffer, M., & Duhmke, E. (2000). Long-term impact of postoperative radiotherapy in carcinoma of the vulva FIGO I/II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48(1), 213-218.
- Chakalova, G., & Karagiozov, A. (1993). The surgical management of recurrent carcinoma of the vulva. *Eur J Gynaecol Oncol*, 14(4), 318-322.
- Chan, J. K., Sugiyama, V., Pham, H., Gu, M., Rutgers, J., Osann, K., . . . DiSaia, P. J. (2007). Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis. *Gynecol Oncol*, 104(3), 636-641.
- Crum, C. P. (1992). Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol*, 79(3), 448-454.
- Cunningham, M. J., Goyer, R. P., Gibbons, S. K., Kredentser, D. C., Malfetano, J. H., & Keys, H. (1997). Primary Radiation, Cisplatin, and 5-Fluorouracil for Advanced Squamous Carcinoma of the Vulva. *Gynecol Oncol*, 66(2), 258-261.
- De Hullu, J. A., Hollema, H., Lolkema, S., Boezen, M., Boonstra, H., Burger, M. P., . . . Van Der Zee, A. G. (2002). Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*, 95(11), 2331-2338.

- de Hullu, J. A., Hollema, H., Piers, D. A., Verheijen, R. H., van Diest, P. J., Mourits, M. J., . . . van Der Zee, A. G. (2000). Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol*, *18*(15), 2811-2816.
- de Hullu, J. A., & van der Zee, A. G. J. (2006). Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *60*(1), 38-58.
- de Sanjose, S., Alemany, L., Ordi, J., Tous, S., Alejo, M., Bigby, S. M., . . . group, H. V. s. (2013). Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*, *49*(16), 3450-3461.
- Edgren, G., & Sparen, P. (2007). Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol*, *8*(4), 311-316.
- Fons, G., Groenen, S. M., Oonk, M. H., Ansink, A. C., van der Zee, A. G., Burger, M. P., . . . van der Velden, J. (2009). Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol*, *114*(2), 343-345.
- Groenen, S. M., Timmers, P. J., & Burger, C. W. (2010). Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer*, *20*(5), 869-873.
- Hacker, N. F., Berek, J. S., Lagasse, L. D., Leuchter, R. S., & Moore, J. G. (1983). Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol*, *61*(4), 408-412.
- Hampl, M., Deckers-Figiel, S., Hampl, J. A., Rein, D., & Bender, H. G. (2008). New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol*, *109*(3), 340-345.
- Hampl, M., Hantschmann, P., Michels, W., & Hillemanns, P. (2008). Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*, *111*(2), 282-288.
- Hampl, M., Hantschmann, P., Michels, W., & Hillemanns, P. (2008). Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: Results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*, *111*(2), 282-288.
- Hampl, M., Sarajuuri, H., Wentzensen, N., Bender, H. G., & Kueppers, V. (2006). Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*, *108*(6), 1361-1368.
- Han, S. C., Kim, D. H., Higgins, S. A., Carcangiu, M. L., & Kacinski, B. M. (2000). Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *47*(5), 1235-1244.
- Heaps, J. M., Fu, Y. S., Montz, F. J., Hacker, N. F., & Berek, J. S. (1990). Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, *38*(3), 309-314.

- Heller, D. S. (2007). Report of a new ISSVD classification of VIN. *J Low Genit Tract Dis*, 11(1), 46-47.
- Hoffman, J. S., Kumar, N. B., & Morley, G. W. (1985). Prognostic significance of groin lymph node metastases in squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*, 66(3), 402-405.
- Homesley, H. D., Bundy, B. N., Sedlis, A., & Adcock, L. (1986). Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol*, 68(6), 733-740.
- Homesley, H. D., Bundy, B. N., Sedlis, A., Yordan, E., Berek, J. S., Jahshan, A., & Mortel, R. (1991). Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol*, 164(4), 997-1003; discussion 1003-1004.
- Hyde, S. E., Valmadre, S., Hacker, N. F., Schilthuis, M. S., Grant, P. T., & van der Velden, J. (2007). 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*, 17(1), 154-158.
- Iversen, T., & Tretli, S. (1998). Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol*, 91(6), 969-972.
- Jones, R. W., Baranyai, J., & Stables, S. (1997). Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*, 90(3), 448-452.
- Joura, E. A., Losch, A., Haider-Angeler, M. G., Breitenecker, G., & Leodolter, S. (2000). Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med*, 45(8), 613-615.
- Joura, E. A., Zeisler, H., Losch, A., Sator, M. O., & Mullauer-Ertl, S. (1998). Differentiating vulvar intraepithelial neoplasia from nonneoplastic epithelial disorders. The toluidine blue test. *J Reprod Med*, 43(8), 671-674.
- Judson, P. L., Habermann, E. B., Baxter, N. N., Durham, S. B., & Virnig, B. A. (2006). Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*, 107(5), 1018-1022.
- Kaplan, & P., M. (1958). Nonparametrics Estimation from Incomplete Observations. *J.Am.Stat.Assoc.* 53, 457-481.
- Kock, L., Mahner, S., Choschzick, M., Eulenburg, C., Milde-Langosch, K., Schwarz, J., . . . Woelber, L. (2011). Serum carbonic anhydrase IX and its prognostic relevance in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 21(1), 141-148.
- Kürzl, R., & Messerer, D. (1989). Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: A multivariate analysis. *Gynecol Oncol*, 32(2), 143-150.

- Kunos, C., Simpkins, F., Gibbons, H., Tian, C., & Homesley, H. (2009). Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, *114*(3), 537-546.
- L.H. Sobin, C. W. (2002). *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition*.
- Lataifeh, I., Carraro Nascimento, M., Nicklin, J. L., Perrin, L. C., Crandon, A. J., & Obermair, A. (2004). Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, *95*(3), 701-705.
- Lin, J. Y., DuBeshter, B., Angel, C., & Dvoretzky, P. M. (1992). Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol*, *47*(1), 80-86.
- Madeleine, M. M., Daling, J. R., Carter, J. J., Wipf, G. C., Schwartz, S. M., McKnight, B., . . . Galloway, D. A. (1997). Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst*, *89*(20), 1516-1523.
- Maggino, T., Landoni, F., Sartori, E., Zola, P., Gadducci, A., Alessi, C., . . . Konishi De Toffoli, G. (2000). Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer*, *89*(1), 116-122.
- Moore, D. H., Thomas, G. M., Montana, G. S., Saxer, A., Gallup, D. G., & Olt, G. (1998). Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *42*(1), 79-85.
- Oonk, M. H., de Hullu, J. A., & van der Zee, A. G. (2010). Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol*, *22*(5), 481-486.
- Oonk, M. H., van Hemel, B. M., Hollema, H., de Hullu, J. A., Ansink, A. C., Vergote, I., . . . van der Zee, A. G. (2010). Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*, *11*(7), 646-652.
- Paladini, D., Cross, P., Lopes, A., & Monaghan, J. M. (1994). Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer*, *74*(9), 2491-2496.
- Parthasarathy, A., Cheung, M. K., Osann, K., Husain, A., Teng, N. N., Berek, J. S., . . . Chan, J. K. (2006). The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*, *103*(3), 1095-1099.
- Piura, B., Masotina, A., Murdoch, J., Lopes, A., Morgan, P., & Monaghan, J. (1993). Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol*, *48*(2), 189-195.
- Podratz, K. C., Symmonds, R. E., Taylor, W. F., & Williams, T. J. (1983). Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol*, *61*(1), 63-74.

- Preti, M., Ronco, G., Ghiringhello, B., & Micheletti, L. (2000). Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer*, 88(8), 1869-1876.
- Rosén, C., & Malmström, H. (1997). Invasive Cancer of the Vulva. *Gynecol Oncol*, 65(2), 213-217.
- Ross, M. J., & Ehrmann, R. L. (1987). Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*, 70(5), 774-784.
- Rouzier, R., Haddad, B., Dubernard, G., Dubois, P., & Paniel, B.-J. (2003). Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *Journal of the American College of Surgeons*, 196(3), 442-450.
- Schiller, J. T., Castellsague, X., & Garland, S. M. (2012). A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 20(30), 108.
- Schmidt, W., Schmid, H., Villena-Heinsen, C., Kuhn, W., Jochum-Merger, N., & von Fournier, D. (1992). [Results of treatment in vulvar cancer from 1970 to 1990]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 52(12), 749-757.
- Schmidt, W., Villena-Heinsen, C., Schmid, H., Engel, K., Jochum, N., & Muller, A. (1992). [Recurrence of vulvar cancer--treatment, experiences and results]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 52(8), 462-466.
- Scurry, J. P., & Vanin, K. (1997). Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol*, 38 Suppl 1, S20-25.
- Shylasree, T. S., Bryant, A., & Howells, R. E. (2011). Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003752.
- Statistisches-Bundesamt. (2011). Gesundheitsberichterstattung 2011. from www.gbe-bund.de
- Stehman, F. B., Bundy, B. N., Ball, H., & Clarke-Pearson, D. L. (1996). Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*, 174(4), 1128-1132; discussion 1132-1123.
- Stehman, F. B., Bundy, B. N., Thomas, G., Varia, M., Okagaki, T., Roberts, J., . . . Heller, P. B. (1992). Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24(2), 389-396.
- Tans, L., Ansink, A. C., van Rooij, P. H., Kleijnen, C., & Mens, J. W. (2011). The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol*, 34(1), 22-26.
- Tilmans, A. S., Sutton, G. P., Look, K. Y., Stehman, F. B., Ehrlich, C. E., & Hornback, N. B. (1992). Recurrent squamous carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, 167(5), 1383-1389.

- Tumorzentrum-München. (2011). *Malignome der Vulva und Vagina* (2. Aufl. ed.). München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt.
- van der Sijde, R., de Bruijn, H. W., Krans, M., Bouma, J., & Aalders, J. G. (1989). Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 35(2), 227-232.
- van der Velden, J., Fons, G., & Lawrie, T. A. (2011). Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(5), CD002224.
- Van der Zee, A. G., Oonk, M. H., De Hullu, J. A., Ansink, A. C., Vergote, I., Verheijen, R. H., . . . Sluiter, W. J. (2008). Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*, 26(6), 884-889.
- van Doorn, H. C., Ansink, A., Verhaar-Langereis, M., & Stalpers, L. (2006). Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD003752.
- Wagenaar, H. C., Colombo, N., Vergote, I., Hoctin-Boes, G., Zanetta, G., Pecorelli, S., . . . Vermorken, J. B. (2001). Bleomycin, Methotrexate, and CCNU in Locally Advanced or Recurrent, Inoperable, Squamous-Cell Carcinoma of the Vulva: An EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *Gynecol Oncol*, 81(3), 348-354.
- Woelber, L., Choschzick, M., Eulenburg, C., Hager, M., Jaenicke, F., Giesecking, F., . . . Mahner, S. (2011). Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Annals of Surgical Oncology*, 18(13), 3811-3818.
- Woelber, L., Eulenburg, C., Choschzick, M., Kruell, A., Petersen, C., Giesecking, F., . . . Mahner, S. (2012). Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer*, 22(3), 503-508.

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Patientenanschreiben	14
Abbildung 2: Altersverteilung bei 35 Patientinnen	16
Abbildung 3 BMI nach WHO Klassifikation	17
Abbildung 4: Verteilung der Tumorstadien T1b bis T4 bei 35 Patientinnen	19
Abbildung 5: Regionäre Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifikation bei 35 Patientinnen	20
Abbildung 6: Fernmetastasierung bei Erstdiagnose bei 35 Patientinnen	21
Abbildung 7: Tumorgading bei 35 Patientinnen	22
Abbildung 8: Tumordurchmesser in cm bei 31 Patientinnen	23
Abbildung 9: Invasionsstiefe in cm bei 29 Patientinnen	23
Abbildung 10: Operationsmethode bei 30 Patientinnen	25
Abbildung 11: Lymphadenektomie bei 30 Patientinnen	26
Abbildung 12: R-Klassifikation bei 30 operierten Patientinnen	27
Abbildung 13: Strahlentherapie bei 35 Patientinnen	29
Abbildung 14: Chemotherapie bei 35 Patientinnen	31
Abbildung 15: Behandlungsergebnis nach Primärtherapie bei 28 Pat.	32
Abbildung 16: Primäres Tumorrezidiv bei 35 Patientinnen	33
Abbildung 17: Overall Survival bei 35 Patientinnen	35
Abbildung 18: Todesursache bei 22 verstorbenen Patientinnen	36
Abbildung 19: Rezidivfreies Überleben bei 35 Patientinnen	37
Abbildung 20: Gesamtüberleben bei Tumorrezidiv	37
Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit zum Lymphknotenstatus bei 30 Patientinnen	38
Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphonodektomie	39
Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben SLN vs. systematische Lymphadenektomie	39
Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der T-Klassifikation	40
Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Resektionsrandes	41
Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben bei R0-Status in Abhängigkeit des genauen Resektionsabstandes	42

Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung	43
Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Strahlentherapie	44
Abbildung 29: Gesamtüberleben bei nodal-positiven Fällen in Abhängigkeit einer Strahlentherapie.	45
Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrading	46
Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	7
Tabelle 2: Klassifikation des malignen Vulvakarzinoms	8
Tabelle 3: Altersverteilung bei 35 Patientinnen	17
Tabelle 4: Verteilung von Komobiditäten bei 35 Patientinnen	18
Tabelle 5: Abhängigkeit von T-Stadium und Lymphknotenbefall	21
Tabelle 6: Abhängigkeit von T-Stadium und Operastionsmethode	25
Tabelle 7: Methode der Lymphadenektomie	27
Tabelle 8: Abhängigkeit zwischen Lymphknotenmetastasen und Strahlentherapie	30
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen Residualtumor und Strahlentherapie bei 30 Patientinnen	30
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Therapieergebnis und Lymphknotenmetastasen	32

9. Anhang

Aufbau der *MACRO* Datenbank des Koordinationszentrum für klinische Studien der Philipps-Universität Marburg

CARE AGO-VOP.1
Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer
A retrospective multicenter-trial

Baseline documentation PatientID

Patient details:

Documented because of

Month of birth (mm)

Year of birth (yyyy)

Height (cm) unknown

Weight (kg) unknown

Calculated BMI

ECOG performance status:

Any listed co-morbidities (If yes, please state below)

Disease	Status
1. Cardiovascular disease	<input type="text"/>
2. Dementia	<input type="text"/>
3. Chronic pulmonary disease	<input type="text"/>
4. Chronic hepatic disease	<input type="text"/>
5. Diabetes	<input type="text"/>
6. Obesity	<input type="text"/>
7. Other cancer	<input type="text"/>

If other, please specify:

Any other co-morbidities (If yes, please specify.)

Other Disease

CARE AGO-VOP.1

Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer
A retrospective multicenter-trial

In- and Exclusion Criteria

PatientID

Inclusion Criteria

- Patients who were diagnosed with and treated for primary or relapsed vulvar cancer between 1998 and 2008
- Women aged \geq 18 years

Exclusion Criteria

- Benign or precursor lesions (VIN - vulvar intraepithelial neoplasia) of the vulva
- Non-squamous neoplasia of the vulva (e.g. melanoma)
- Verrucous vulvar cancer
- Relapsed squamous cell vulvar cancer only receiving surgical excision for treatment

CARE AGO-VOP.1

Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer
A retrospective multicenter-trial

Tumordata primary disease

PatientID

Date of diagnosis

Tumor data:

- Tumor

Classification:

Tumor diameter (mm) unknown

Depth of invasion (mm) unknown

- Nodal involvement

Nodal involvement

Classification

Maximum diameter of the lymph-node metastases (mm) unknown

- Metastases

Metastases

Location of the metastases

- Grade

Grade of vulvar cancer

Vascular space invasion

Lymphovascular space invasion

CARE AGO-VOP.1

Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer

A retrospective multicenter-trial

Surgery, Radio- and Chemotherapy primary disease PatientID

Therapy data:

- Surgery

Surgery performed ▼

Date of intervention (if multiple, date of definitive surgery)

Type of surgery ▼

R0 resection after completion of surgical treatment ▼

Minimal pathological resection margin (mm) unknown

Lymphadenectomy:

Lymphadenectomy performed ▼

Sentinel node lymphadenectomy ▼

Unilateral inguino-femoral LAE ▼ Bilateral inguino-femoral LAE ▼

Unilateral pelvine LAE ▼ Bilateral pelvine LAE ▼

Number of excised nodes groin unknown

Number of affected nodes groin unknown

Number of excised nodes pelvis unknown

Number of affected nodes pelvis unknown

- Radiotherapy

Radiotherapy performed ▼

Intention of radiotherapy ▼

Date of therapy start unknown

Date of therapy end unknown

Radiotherapy fields:

Groins unilateral ▼ Groins bilateral ▼

Vulva ▼ Pelvis ▼

Others ▼

If yes, please specify ...

Cumulative dose (Gy) unknown

Early therapy discontinuation ▼

If yes, why ▼

If other, please specify ...

Chemotherapy:

Chemotherapy performed

Intention of chemotherapy

Date of therapy start unknown

Date of therapy end unknown

Protocol

Agent	Dose	Unit	Frequency	number of cycles
Bleomycin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Carboplatin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Cisplatin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Mitomycin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Paclitaxel	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Topotecan	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
5-FU	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/> ...	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/> ...	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>

Other dosing schedule: ...

Early therapy discontinuation

If yes, why

If other, please sprcify ...

Response after treatment for primary disease

CARE AGO-VOP.1

Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer

A retrospective multicenter-trial

Recurrent Disease

PatientID

Recurrent disease

Date of recurrent disease

Localisation of disease recurrence:

Unknown

Local (Vulva)

Pelvis

Groins

Distant

- Tumor data recurrent disease:

Tumor size (mm)

Grade of vulvar cancer

Lymphnode involvement

Localisation of nodal involvement

If other, please specify

distant Metastases

Localisation of metastases

unknown

unknown

unknown

unknown

unknown

unknown

unknown

- Therapy data recurrent disease

- Surgery

Surgery performed

Date of surgery

(if multiple, date of definitive surgery)

R0 resection after completion of surgical treatment

Minimal pathological resection margin (mm)

Lymphadenectomy:

Lymphadenectomy performed

Sentinel node lymphadenectomy

Unilateral inguino femoral LAE

Unilateral pelvine LAE

Bilateral inguino-femoral LAE

Bilateral pelvine LAE

Number of excised nodes groin

Number of affected nodes groin

Number of excised nodes pelvis

Number of affected nodes pelvis

unknown

unknown

unknown

unknown

- Radiotherapy

Radiotherapy performed

Intention of radiotherapy

Date of therapy start unknown

Date of therapy end unknown

Radiotherapy fields:

Groins unilateral Groins bilateral

Vulva Pelvis

Others

If yes, please specify ...

Cumulative dose (Gy) unknown

Early therapy discontinuation

If yes, why

If other, please specify ...

- Chemotherapy:

Chemotherapy performed

Kind of chemotherapy

Date of therapy start unknown

Date of therapy end unknown

Protocol

Agent	Dose	Unit	Frequency	number of cycles
Bleomycin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Carboplatin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Cisplatin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Mitomycin	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Paclitaxel	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
Topotecan	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
5-FU	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/> ...	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/> ...	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/> <input type="button" value="v"/>	<input type="text"/>

Other dosing schedule: ...

Early therapy discontinuation

If yes, why

If other, please specify ...

Response after treatment of .recurrent

Any further relapses? Yes
 No

10. Danksagung

Ich danke Frau Prof. Marion Kiechle, dass sie mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit an ihrer Klinik durchzuführen.

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Barbara Schmalfedt für das Bereitstellen des Dissertationsthemas und die professionelle, zuverlässige und motivierende Betreuung während der gesamten Bearbeitungszeit herzlich bedanken.

Besonders danke ich den Patientinnen, welche ich im Rahmen des Follow-up kontaktieren durfte. Ihre Auskünfte stellen einen wichtigen Teil der Arbeit da.

Zudem danke ich meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums und der Bearbeitung der Dissertation.