

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin im Vivantes Humboldt-
Klinikum

DISSERTATION

Retrospektive Analyse der Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit
präinvasiven und invasiven Vulvaveränderungen aus sechs Vivantes -
Frauenkliniken (2001-2007) verglichen mit den Daten aus dem 26. FIGO
Annual-Report.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Seidelsohn

aus Tallinn / Estland

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. A. D. Ebert
 2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Mechsner
 3. Priv.-Doz. Dr. med. K.- D. Johannsmeyer

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1 Die Vivantes - Frauenkliniken	6
1.2 Präinvasive Vulvaveränderungen und Carcinoma in situ der Vulva	6
1.3. Das Vulvakarzinom	8
1.3.1. Übersicht	8
1.3.2. Ätiologie	9
1.3.3. Diagnostik	11
1.3.4. Staging	12
1.3.5. Therapie	17
1.3.6. Postoperative Komplikationen	20
1.3.7. Prognose	20
1.3.8. Rezidiv	22
1.3.9. Nachsorge	23
2. FRAGE- UND AUFGABENSTELLUNGEN	25
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1. Kurze Geschichte des Annual Reports	27
3.2. Patientinnenkollektiv und Datensammlung	27
3.3. Statistische Methoden	28
4. ERGEBNISSE	29
4.1. Patientinnen mit Carcinoma in situ der Vulva	29
4.1.1. Allgemeine Daten	29
4.1.2. Diagnose des Carcinoma in situ	31
4.1.3. Therapie des Carcinoma in situ	31
4.1.4. Follow-up (Verlauf)	32
4.2. Patientinnen mit Vulvakarzinom	33
4.2.1. Beschreibung des Patienten-Kollektivs	33
4.2.2. Staging	37
4.2.3. Therapie	41
4.2.4. Strahlentherapie	46
4.2.5. Primäre Radiochemotherapie	48
4.2.6. Gesamtüberleben	49
4.2.7. Rezidive	59
4.3. Klinischer Vergleich zwischen den Patientinnen mit einem Carcinoma in situ und den Patientinnen mit einem Vulvakarzinom.	61
5. DISKUSSION	63

5.1. Übersicht über die Arbeit	63
5.2. Alter	64
5.3. Histologischer Typ	64
5.4. Grading	65
5.5. Lokalisation des Tumors	65
5.6. Symptome und Diagnosesicherung	66
5.7. Therapeutisches Vorgehen	67
5.8. Staging	68
5.9. Größe und T-Stadium des Tumors	69
5.10. FIGO - Stadium	70
5.11 Lymphknotenstatus	71
5.12. Therapie des Carcinoma in situ	71
5.13. Therapie des Vulvakarzinoms	72
5.13.1 Operative Therapie	72
5.13.2. Operative Therapie der regionalen Lymphknoten	73
5.13.3. Chemo- und Radiochemotherapie	75
5.13.4. Strahlentherapie	77
5.14. Rezidiv	78
5.15. Übersicht über die Prognose und (bei Vorhandensein der Daten) Vergleich mit den Angaben aus dem 26. FIGO Annual-Report	79
6. ZUSAMMENFASSUNG	81
7. LITERATURVERZEICHNIS	83
DANKSAGUNG	93
TABELLARISCHER LEBENS LAUF	94
PUBLIKATIONS LISTE	95
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	96

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
AZ	Allgemeinzustand
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DE	Diagnostische Entnahme bzw. Tumorexstirpation
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ED	Erstdiagnose
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d`Obstetrique
GOG	Gynecologic Oncology Group
HPV	Humaner Papillomavirus
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
OP	Operation
PE	Probeentnahme
RR	Relatives Risiko
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SNL-Technik	Sentinellymphknoten-Technik
UICC	International Union Against Cancer
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	World Health Organisation
5 FU	5-Fluorouracil
5JÜR	5-Jahres-Überlebensrate

1. Einleitung

1.1 Die Vivantes - Frauenkliniken

Die Daten dieser Studie stammen aus den sechs Frauenkliniken des Vivantes Konzerns. Vivantes wurde 2001 in Berlin gegründet und ist zurzeit der größte kommunale Krankenhauskonzern Deutschlands. Dazu gehören neun Krankenhäuser, 12 Pflegeheime, 2 Seniorenwohnhäuser, eine ambulante Rehabilitation, medizinische Versorgungszentren, eine ambulante Krankenpflege sowie Tochtergesellschaften für Catering, Gebäudereinigung und Wäsche. Sechs Krankenhäuser, die zu dem Vivantes Netzwerk gehören, verfügen über eine Frauenklinik, die unter anderem auch Erkrankungen der Vulva behandeln:

Vivantes Klinikum am Urban (Chefarzt Dr. Nohe)

Vivantes Auguste–Viktoria Klinikum (Priv.-Doz. Dr. Mecke)

Vivantes Klinikum im Friedrichshain (Chefarzt PD Dr. Hellmeyer)

Vivantes Klinikum Hellersdorf (Chefarzt Dr. Müller)

Vivantes Humboldt-Klinikum (Chefarzt Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. h.c. Andreas D. Ebert)

Vivantes Klinikum Neukölln (Chefarzt Priv.- Doz. Dr. Torsten)

1.2 Präinvasive Vulvaveränderungen und Carcinoma in situ der Vulva

Die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie hat in den letzten Jahren stark zugenommen und liegt bei 7–10/100.000 Frauen (38). In einer Untersuchung konnte sogar gezeigt werden, dass die Anzahl der präinvasiven Veränderungen der Vulva Grad 3 (VIN 3) von 1973 bis 2000 um 411% gestiegen ist (46). Im gleichen Zeitraum kam es zu einer 20%igen Zunahme der invasiven Vulvaläsionen. Die betroffenen Frauen sind in der Regel jünger als 65 Jahre, der Alterspeak liegt bei den 40 bis 49-jährigen, danach nimmt die Inzidenz ab (6, 46, 90).

Nach Empfehlung der WHO (World Health Organisation) werden die Veränderungen an der Vulva ähnlich zur zervikalen Neoplasie in drei Stadien als vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) eingeteilt (91), dabei sind bei der VIN III (bzw. Carcinoma in situ) alle drei Epithelschichten neoplastisch verändert, die Basalmembran bleibt jedoch intakt bestehen. 2004 schlug die International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) vor, die Bezeichnung VIN I nicht mehr zu verwenden, da es keine ausreichende Beweise für den präinvasiven Charakter dieser Veränderungen gibt (78).

Außerdem wurde die Empfehlung ausgesprochen, die VIN-Veränderungen in 2 Typen zu unterteilen: VIN vom gewöhnlichen Typ und VIN vom differenzierten Typ. Zu dem gewöhnlichen Typ gehören drei histologische Untertypen: warzenartiger Typ, Basaliom und gemischter Typ. Diese Veränderungen sind fast immer HPV-assoziiert (6, 35, 78, 87). Bei 30% der Vulvakarzinome sind diese vulvären HPV-assoziierten Veränderungen präsent (78). Dadurch liegt die Vermutung nahe, dass durch die HPV-Impfung die Anzahl der HPV-positiven vulvären Veränderungen stark gesenkt werden könnten (6, 35, 78, 87).

Der differenzierte Typ ist selten. Seine Ätiologie gilt weiterhin als ungeklärt (78). Hier sind häufiger postmenopausale Frauen betroffen (78, 79, 94). Öfters werden diese Veränderungen schon mit einem bestehenden plattenepithelialen Vulvakarzinom (78) diagnostiziert oder in Kombination mit Lichen sclerosus (36, 78). Es gibt jedoch keinen absoluten Beweis, dass die VIN III bzw. Carcinoma in situ in jedem Fall zu einem invasiven Karzinom führen muss (90).

Die Symptome der vulvären intraepithelialen Neoplasien sind uncharakteristisch und ähneln denen des invasiven Vulvakarzinoms: Pruritus vulvae, Brennen, Wundgefühl (38, 44, 47). Eine endgültige Diagnose kann und sollte histologisch gestellt werden. Die Therapie der VIN-Veränderungen erfolgt in der Regel durch eine lokale Exzision mittels Skalpell oder Laser (21, 38, 45, 90). Bei sehr ausgeprägten und multifokalen Veränderungen ist in der Regel eine so genannte „skinning vulvektomie“ im Sinne einer oberflächigen Vulvektomie notwendig (48, 51). Das Rezidivrisiko erhöht sich von 17% bei freien Resektionsrändern auf 47% bei einem befallenen Resektionsrand (90).

1.3. Das Vulvakarzinom

1.3.1. Übersicht

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1,5 – 2 / 100.000 Frauen pro Jahr und macht etwa 4-5% aller Genitalmalignome aus (5, 85). So kommen auf ein Vulvakarzinom etwa 30 Mammakarzinome, sechs Ovariakarzinome und fünf Zervixkarzinome (75). In Deutschland erkranken etwa 1600 und sterben etwa 768 Frauen jährlich am Vulvakarzinom (Stand 2009) (80). Die Anzahl der Neuerkrankungen steigt jährlich weiter (75, 80). So wurden im Jahr 2000 in den deutschen Krankenhäusern insgesamt 4161 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom behandelt. 2008 waren es bereits 5705 Patientinnen (29).

Der Altersgipfel für das invasive Karzinom liegt zwischen dem 65. und dem. 75 Lebensjahr (6, 9, 47, 70). Die Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung des Vulvakarzinoms aus dem 26. FIGO Annual-Report (9) (erschienen 2006).

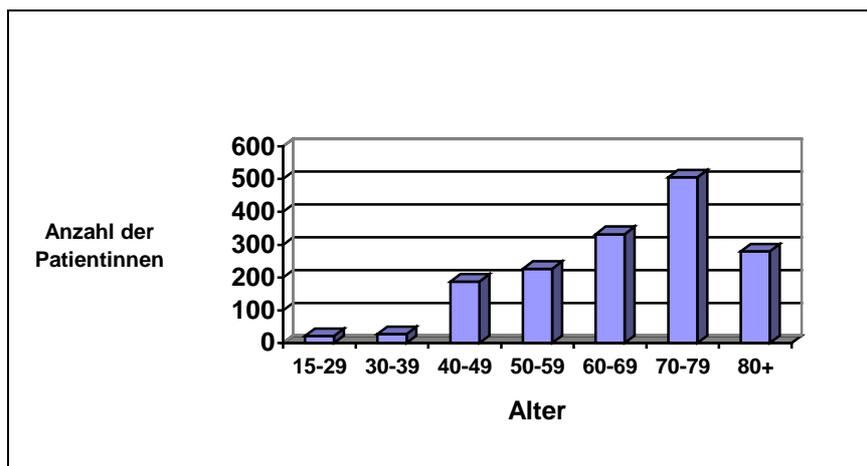


Abb. 1: Altersverteilung des Vulvakarzinoms nach Angaben des 26. Annual Reports der FIGO (9)

Die Angaben in der Literatur über die Inzidenz von Vulvakarzinom variieren etwas. So gibt es Angaben aus Dänemark, die eine altersabhängige Inzidenz von < 2 / 100.000 erkrankten Frauen pro Jahr unter 50 jährigen angeben, diese steigt ab 85. Lebensjahr auf maximal 13 /100.000 (6). Die Daten aus den USA geben eine Inzidenz von 2,5 / 100.000 an (34) an. Aus Deutschland gibt es Daten mit der Inzidenz von 2 – 7 /100.000 (24). Alles deutet daraufhin, dass immer mehr jüngere Frauen (< 50 Jahre) an einem Vulvakarzinom erkranken (24). Dabei scheint die HPV-Infektion, wie auch bei den präinvasiven Vulvaveränderungen, bei dem Auftreten von Vulvakarzinomen eine zunehmende Rolle zu spielen (24).

1.3.2. Ätiologie

Die Ursachen für die Entstehung eines Vulvakarzinoms sind trotz intensiver Forschung noch unbekannt (2, 35, 42). Viele Daten deuten darauf hin, dass sich die Neoplasien oft auf dem Boden einer vulvären intraepithelialen Neoplasie entwickeln (2, 34, 42, 53), andere Beobachtungen zeigen eine Korrelation mit der Condylomata acuminata (60) oder mit einer HPV-Infektion (2, 34, 35, 42, 43, 60).

Es scheint zwei Arten von Vulvakarzinomen zu geben:

Der erste Typ entsteht bei den älteren Frauen (> 70 Jahre) ohne HPV-Nachweis, aber mit oft angrenzendem Lichen sclerosus (42, 53). Es gibt jedoch keinen Beweis, dass Lichen sclerosus eindeutig zum Entstehen eines invasiven Vulvakarzinoms führt (34, 42, 48, 53). Bei dieser Art von Karzinom ist das Auftreten öfter unifokal und das Wachstum aggressiver (43). Der Tumor metastasiert früher und hat eine höhere Rezidivrate (43, 60, 61).

Das Vulvakarzinom der jüngeren Frauen (ca. 50 Jahre und zunehmend noch jünger) ist häufig HPV-assoziiert (2, 35, 42, 52, 60) und kann multifokal auftreten (61). Oft sind angrenzende VIN III - Veränderungen zu finden, aus denen sich die invasiven Veränderungen eventuell entwickelt haben (2, 34, 43, 52). In vielen Fällen sind in der Eigenanamnese andere HPV-assoziierte Veränderungen der Zervix, der Vagina oder des Anus bzw. Perianalregion bekannt (38, 52, 60, 87).

Eine Immunsuppression sowie das Rauchen scheinen das Entstehen des Vulvakarzinoms, vor allem des HPV-positiven Karzinoms, zu fördern (52, 61). Diese Vulvakarzinome werden einigen Autoren zufolge jedoch früher entdeckt und scheinen (eventuell dadurch) eine bessere Prognose zu haben (2, 52). Es wurde gezeigt, dass es keine altersabhängigen Unterschiede in der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und Diagnosestellung gibt (60).

Die eingeführte Impfung gegen HPV 16 und 18 lässt vermuten, dass die Zahl der betroffenen jüngeren Frauen mit HPV-positiven Vulvakarzinomen stark reduziert werden könnte (35). Ob dadurch auch die Inzidenz des HPV-unabhängigen Vulvakarzinoms der älteren Frau verringert wird, ist jedoch vor dem Hintergrund des vermuteten Mechanismus der Tumorentstehung fraglich.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben allerdings gezeigt, dass keine klare Trennung zwischen den zwei Typen möglich ist (2, 38, 60).

In der Mehrzahl der Fälle (ca. 90%) handelt es um Plattenepithelkarzinome (30, 47, 81). Seltener treten Melanome (4,8%), Basalzellkarzinome (1,4%), Karzinome der Bartholin-Drüsen (1%) und Adenokarzinome (0,6%) auf (47, 81).

Das Vulvakarzinom tritt (je nach Literaturangabe) in 60-80% der Fälle an der Labia majora auf. Seltener ist das Karzinom im Bereich der Labia minora, der Klitorisregion und der hinteren Kommissur lokalisiert (47, 75, 81). Zunehmend werden mehr invasive Veränderungen im Bereich der Klitoris und Urethra beschrieben, vor allem bei jungen Frauen (< 50 Jahre) (34). Hier könnte die erhöhte Anfälligkeit des nicht-verhornenden Epithels in Bereich zwischen der Klitoris und Urethra für die Verletzungen und dadurch entstehende HPV-Infektionen eine Rolle spielen (34). In den meisten Fällen sind die Veränderungen scharf abgegrenzt (53, 81). Bei den fortgeschrittenen Fällen kann bei ausgedehntem disseminiertem Wachstum die primäre Lokalisation nicht mehr festgestellt werden (81).

Eines der größten Probleme in der Diagnostik des Vulvakarzinoms stellt die uncharakteristische Symptomatik dieser Erkrankung dar (40). Am häufigsten tritt chronischer Juckreiz auf, der aber auch schon bei den Präkanzerosen auftreten kann (34, 43, 47, 52, 75). Häufig ist ein „neu aufgetretener“ tastbarer Tumor der Grund für die Arztvorstellung (43, 47, 52, 60). Die Symptome des Vulvakarzinoms sind alters- und typ-unabhängig (52, 60) und werden nicht selten verkannt.

Aufgrund der uncharakteristischen Symptome ist die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Beschwerden bis zur Diagnosestellung lang (34, 44, 60). In einer Studie an insgesamt 102 Frauen wurde gezeigt, dass bei 88 % der Patientinnen Symptome über 6 Monate, und bei 25% sogar über 5 Jahre bestanden, bevor das Vulvakarzinom diagnostiziert wurde (44).

1.3.3. Diagnostik

Die Diagnostik des Carcinoma in situ der Vulva sowie des Vulvakarzinoms fängt mit der Anamnese und der gynäkologischen Untersuchung an. Da die Symptome sehr uncharakteristisch sind, ist es wichtig, alle Unregelmäßigkeiten zu erfassen, wie Hautniveauunterschiede, Ulzerationen, Gefäßneubildungen, Tumoren und chronische Entzündungen (47). Die Veränderungen können endophytisch aber auch exophytisch (blumenkohlartig) wachsen (47), siehe Abbildungen 2 und 3.



Abb. 2: Vulvakarzinom mit exophytischem Wachstum



Abb. 3: ulzeriertes Vulvakarzinom

Eine Vulvoskopie unter Applikation einer 3-5%igen Essigsäure kann zur Evaluierung der suspekten Bezirke hinzugezogen werden (21, 47, 75). Die Zytologie sowie der Toluidin-Blau-Test nehmen in der aktuellen Diagnostik der Vulvakarzinome und seiner Vorstufen keinen Stellenwert ein (21, 85). Erst die Stanzbiopsie, die mit einer Hautstanze (siehe Abbildung 4) meist in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, liefert die endgültige Diagnose (5, 21, 47, 48, 75, 85). Auch bei den benignen Veränderungen kann dadurch das weitere Procedere geplant werden (21, 47, 48, 75, 85). Um die Eindringtiefe bei frühinvasiven Läsionen exakt festzustellen, sollte die Hautbiopsie senkrecht zur Hautoberfläche geschnitten werden (5).

Die Diagnose wird bei unspezifischen Symptomen oft erst sehr spät gestellt (34, 44, 60). Da es sich häufig um ältere und multimorbide Frauen handelt, mit langsam wachsenden und oft indolenten Tumoren (81), die selten oder gar nicht zur gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung gehen (oder gehen können), kann die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der malignen Veränderungen bis zur histologischen Sicherung mehrere Monate oder sogar Jahre andauern (44, 81).



Abb. 4: BIOPSY PUNCH Hautstanze

1.3.4. Staging

Für die Therapie des Vulvakarzinoms ist die Kenntnis der Metastasierungswege von entscheidender Bedeutung (81). Im Allgemeinen erfolgt die Metastasierung beim Vulvakarzinom unabhängig vom histologischen Typ lymphogen (81).

Die lymphogene Ausbreitung des Vulvakarzinoms wird vor allem von dem Sitz des Primärherdes bestimmt. So metastasieren die Karzinome der hinteren Vulva und seltener der vorderen Vulva in die inguinalen Lymphknoten auf der V. femoralis und in die externen iliakalen Lymphknoten (47). Das Ausbreitungsmuster des vorderen Vulvabereiches sieht etwas anders aus: Hier kommt es meistens zum Befall der Lymphknoten über den subsymphysären Plexus in die vesikalen und obturatorischen Lymphknoten und über die tiefen Bahnen in die tiefen inguinalen hypogastischen und iliakalen Lymphknoten (47). Für alle Arten und Lokalisationen des Vulvakarzinoms gilt, dass es zuerst zum Befall der oberflächigen Leistenlymphknoten sowie der femoralen Lymphknoten kommt. Erst danach werden die tiefen pelvinen Lymphknoten befallen (81). Mögliche Fernmetastasierungsorte beim Vulvakarzinom, die oft erst sehr spät und selten auftreten, sind die Haut des Unterbauches und des Rumpfes sowie Leber, Lunge, Pleura, Nieren, Myokard, Gehirn und die Wirbelsäule (47, 75).

Bei einem fortgeschrittenen Vulvakarzinom mit einem Befall von Vagina, Urethra oder Rektum sollte eine vaginale bzw. rektale Sonographie sowie eine Zystoskopie und Rektoskopie durchgeführt werden (5). Weitere bildgebende Verfahren des kleinen Beckens und Abdomens können zur individuellen Therapieplanung, entsprechend der klinischen Situation und vor allem bei fortgeschrittenen Stadien, hinzugezogen werden (5).

Seit 1988 wird das Vulvakarzinom nach dem einheitlichen TNM – System klassifiziert und seit 1994 wurde das FIGO-Stadium I in IA und IB unterteilt (5, 8, 9, 21, 47).

Die klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (5). Die FIGO-Stadien werden in der Regel anhand des Operationssitus klassifiziert (92) (Tabelle 1, Tabelle 2).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms nach FIGO- bzw. UICC*-Kriterien(5,92)

FIGO	UICC	Tumorausdehnung
0	Tis	Carcinoma in situ
I IA IB	T1 N0 M0	Tumorausdehnung ≤ 2 cm, auf Vulva und / oder Perineum beschränkt Stromainvasion ≤ 1 mm Stromainvasion > 1 mm
II	T2 N0 M0	Tumordurchmesser > 2 cm, auf Vulva und/oder Perineum beschränkt
III	T3 N0 M0 T 1-3- N1 M0	Befall der unteren Urethra und/oder Vagina und/oder Anus und / oder Einseitiger Befall der regionären Lymphknoten
IVa	T4 N0-2 M0 T1-3 N2 M0	Befall der oberen Urethra und/oder Blasen-/Rektummukosa und/oder Beckenwand und/oder Beidseitiger Befall der regionären Lymphknoten
IVb	Alle T, alle NM1	Fernmetastasen und/oder Befall der pelvinen Lymphknoten

*International Union Against Cancer

Tabelle 2: Regionale Lymphknoten (inguinal und femoral) und Fernmetastasen (nach UICC) (92)

Nx	nicht geprüft
N0	Lymphknoten (histologisch) nicht befallen
N1	Leistenlymphknoten (einseitig) befallen
N2	Beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten
Mx*	Nicht geprüft
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Jegliche Fernmetastasen, auch pelvine Lymphknoten
Invasionstiefe definiert als Abstand zwischen dem tiefsten Punkt der Invasion und der am weitesten oberflächlich gelegenen benachbarten dermalen Papille	

* ab 2010 ist die Mx-Angabe nicht mehr zulässig (92)

In Abhängigkeit von dem Differenzierungsgrad kann das Vulvakarzinom in 4 Stufen eingeteilt werden (9, 47) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Grading beim Vulvakarzinom

Gx	unbekannt
G1	Hoch differenziertes Karzinom
G2	Mäßig differenziertes Karzinom
G3	Gering differenziertes Karzinom

1.3.4.1 Diagnostik des allgemeinen Lymphknotenstatus

Da der Lymphknotenstatus einer der limitierenden Prognosefaktoren beim Vulvakarzinom ist, wurden Untersuchungen zur Diagnostik der Lymphknoten unternommen (12, 40, 51, 60, 70). Neben der von den deutschen Leitlinien empfohlenen Palpation sind weitere diagnostische Methoden möglich und notwendig. Eine der Methoden ist die Feinnadelbiopsie auffälliger Lymphknoten mittels präoperativem Ultraschall (1, 65). Ähnlich wie bei der Therapie des Melanoms oder des Mammakarzinoms wird auch beim Vulvakarzinom eine Sentinellymphonodektomie mittels Technetium 99m-Markierung oder Methylenblau diskutiert (4, 18-20, 54, 55, 76, 89, 93).

Eine Übersicht über die einzelnen Verfahren und ihre Spezifität bzw. Sensitivität, die in einer Metaanalyse untersucht wurden, gibt die untenstehende Tabelle 4:

Tabelle 4: Präoperative Lymphknoten-Diagnostik nach Selman et al., (Review) (76)

Art der Diagnostik	Sensitivität	Spezifität
Feinnadelbiopsie	72%	100%
PET (Positronenemissionstomographie)	71%	72%
MRT	86%	87%
Sonographie	45-100%	58-96%
Sentinelmarkierung mittels Methylenblau	95%	100%
Sentinelmarkierung mittels Tc99m	97%	100%

1.3.4.2 Sentinellymphknoten-Technik (SNL-Technik)

Die Überlegung, dass es einen Sentinellymphknoten geben kann, wurde primär 1977 beim Peniskarzinom untersucht (15). 1992 wurde das Konzept erfolgreich in die Therapie des Melanoms eingeführt (64). Die histologische Untersuchung liefert die Aussage über die Dignität des einen bzw. gegebenenfalls anderen Sentinellymphknoten. In Abhängigkeit davon wird bei unauffälligem Sentinellymphknoten auf die weitere Lymphonodektomie verzichtet. In der Gynäkologie konnten Krag et al. (49) erfolgreich die Anwendung der Technetium-99m Markierung des Sentinellymphknotens beim Mammakarzinom präsentieren. Zurzeit gehört die Sentinel-Lymphonodektomie zur Standardbehandlung des Mammakarzinoms bei klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten. Durch diese Methode kann die intraoperative und postoperative Komplikationsrate (vor allem das postoperative Lymphödem des Armes) reduziert werden (22, 59).

Es gab einige Untersuchungen zu der Sentintel-Lymphnode-Biopsie-Methode bei der operativen Therapie des Vulvakarzinoms (4, 18-20, 54, 55, 76, 89, 93).

Schon in den 70er Jahren wurde versucht, das Ausmaß der Lymphknotenentfernung und die daraus resultierende Morbidität zu reduzieren. So haben DiSaia et al. (23) festgestellt, dass bei der Therapie des Vulvakarzinoms auf die pelvine Lymphonodektomie verzichtet werden kann, wenn 8 von 10 oberflächigen Leistenlymphknoten nicht befallen sind. Levenback et al. (54) haben in einem Zeitintervall von 1993 bis 1999 bei 52 Patientinnen mit Vulvakarzinom eine Sentinellymphonodektomie mit Methylenblau durchgeführt. Die Technik des „Wächterlymphknotens“ basiert auf der Grundlage der Sentinellymphonodektomie bei Therapie des Melanoms, die von Morton et al. (64) beschrieben wurde. In Anlehnung an diese Methode haben Levenback et al. (54) Methylenblau mit einer Nadel in den Tumor injiziert und beschrieben, dass nach fünf Minuten in der Leiste der blau verfärbte Lymphknoten zu sehen war (Beispiel siehe Abbildung 5 und 6). Bei streng einseitig gelegenen Tumor wurde nur die entsprechende Leiste inspiziert, bei einem in der Mitte (innerhalb der zwei cm der Mittellinie) gelegenen Tumor erfolgte die bilaterale inguinale Lymphonodektomie (54). 45 Minuten nach der Applikation des Farbstoffes verschwand das Methylenblau aus der Leiste. Die blau verfärbten Lymphknoten wurden separat von den übrigen Lymphknoten zur histologischen Untersuchung geschickt. Das Ausmaß der weiteren Lymphonodektomie wurde den Operateuren überlassen.



Abb. 5: intraoperative Markierung mit Methylenblau

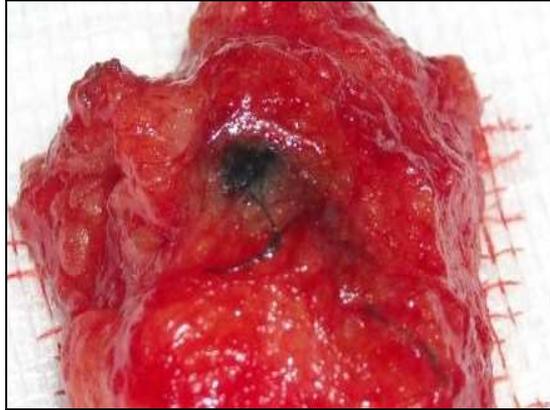


Abb. 6: Sentinellymphknoten nach Methylenblau-Markierung

Levenback et al. (54) beschreiben drei mögliche Faktoren, die das Auffinden des Sentinellymphknoten negativ beeinflussen:

1. Bei der Diagnosesicherung ist eine Exzisionsbiopsie ungünstiger für die Validität der Sentinelmethode als eine Stanzbiopsie.
2. Lateral gelegene Tumoren sind deutlich günstiger bei der Durchführung der Sentinellymphonodektomie.
3. Eine große Rolle spielt außerdem die individuelle Erfahrung des Operateurs.

Nach Auswertung der Ergebnisse kamen Levenback et al. (54) zu dem Entschluss, dass bei Anwendung durch einen erfahrenen Arzt in mehr als 95% der Fälle eine Detektion des Sentinellymphknoten möglich ist (54). Für die Methode haben sich folgende Autoren ausgesprochen: De Cicco et al. (18) mit 37 Patientinnen und 100% Trefferquote, de Hullu et al. (19) mit 59 Patientinnen und DeCesare mit 10 Patientinnen. Dagegen haben Ansink et al. (4). mit Methylenblau-Markierung eine Sensitivität von nur 82% und Spezifität von nur 18% erreicht.

Tabelle 5: Literaturübersicht über Sentinellymphonodektomie bei Vulvakarzinom

Autor	SNL-Methode	N der Pat.	Detektionsrate	Sensitivität %	Spezifität%
Ansink et al. 1999	Methylenblau	51	56%	82%	95%
Levenback et al. 2001	Methylenblau	52	75%	>95	100%
De Cicco et al. 2000	Prä- und intraoperative Lymphoszintigraphie mit Technetium 99m	37	100%	100	100%
De Hullu et al. 2000	Präoperative Lymphoszintigraphie, intraoperative Lymphoszintigraphie und Methylenblau	59	100%	100%	100%
De Cesare 1997	Prä- und intraoperative Lymphoszintigraphie mit Technetium 99m	10	100%	96%	50%

Auch wenn bereits viele Studien zur Anwendung des Sentinellymphknotens erfolgt sind, stellt die Sentinellymphknoten-Technik bei der Therapie des Vulvakarzinoms laut der Organkommission Vulva- und Vaginaltumoren der AGO (5) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Zeit noch kein Routineverfahren dar (21). Auch in den internationalen Leitlinien wird diese Methode noch nicht als Standard bezeichnet (66, 72). Laut den aktuellen Leitlinien (21) sollte eine Sentinellymphknoten-Technik nur nach ausführlicher Patientinnenaufklärung, vor allem wegen der eventuellen hohen Rezidivrate, angewandt werden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Voraussetzungen könnte die Methode nach heutiger Datenlage bei den Patientinnen mit Vulvakarzinom im Anfangsstadium mit klinisch und sonographisch unauffälligem Leistenlymphknotenstatus angewandt werden (21, 89, 93).

1.3.5. Therapie

Grundsätzlich gilt, dass die Therapie der Präkanzerosen sowie der invasiven Veränderungen nicht nur an die Größe und Flächenausdehnung des Tumors, sondern auch an das Alter, die bestehenden Begleiterkrankungen und den Erhalt der Sexualfunktion angepasst werden sollte (16, 21, 85).

1.3.5.1. Operative Therapie

Früher gehörte die radikale Vulvektomie mit bilateraler inguinaler Lymphonodektomie (ggf. mit pelviner Lymphonodektomie) mittels einer en-bloc-Resektion zur Standardbehandlung des Vulvakarzinoms (57). Dadurch entstanden große Wundflächen. Das Infektionsrisiko war groß, und die Lebensqualität der Patientinnen war erheblich beeinträchtigt (33, 57). Aus diesen Überlegungen heraus entstanden über die Jahre hinweg die Bestrebungen nach einer Änderung der Therapie. Diese sollte stadiengerecht und vor allem individuell angepasst sein (16). Durch das deutlich weniger radikale Operieren können heute die unmittelbar postoperativen Komplikationen gesenkt werden, ohne dass die Prognose beeinträchtigt wurde (3, 33, 57, 70).

Bei den Tumoren, die auf die Vulva und/oder den Damm beschränkt und nicht größer als 2 cm sind, ist eine Tumorentfernung mit Sicherheitssaum von mindestens 1 cm notwendig (21, 37, 70). Bei älteren Patientinnen mit angrenzenden VIN-Veränderungen wird öfters eine einfache Vulvektomie durchgeführt (75). Im Stadium 1a, also wenn die Stromainvasion geringer oder gleich 1 mm ist, reicht eine „wide excision“ oder eine einfache Vulvektomie aus (5, 21, 25, 47). Auf eine Lymphonodektomie kann in diesen Fällen bei dem sehr seltenem Vorkommen von positiven Lymphknoten (< 1%) verzichtet werden (21, 26, 57, 93). Ab dem Stadium Ib sollte neben der radikalen Tumorexzision eine systemische inguino-femorale Lymphonodektomie durchgeführt werden (5). Ansink et al. haben in einer Cochrane-Analyse gezeigt, dass eine radikale Tumorexzision eine sichere Alternative zur einer radikalen Vulvektomie darstellt (3). Bei einem mehr als 1 Zentimeter von der Mittellinie entfernten Tumor und freien Lymphknoten reicht nach aktuellem Stand eine ipsilaterale Lymphonodektomie, bei positiven Lymphknoten sollte die kontralaterale inguino-femorale Lymphonodektomie angeschlossen werden (5, 21). Die pelvine Lymphonodektomie sollte bei drei nachgewiesenen inguinalen Metastasen, bei Makrometastasen oder einem Kapseldurchbruch durchgeführt werden (5, 21, 47). Ein Befall der pelvinen Lymphknoten bei negativen inguino-femorale Lymphknoten ist selten (14, 81).

Bei den fortgeschrittenen Tumorstadien T3 mit einem Übergang des Tumors in die distale Urethra, Vagina und/oder Anus besteht die Möglichkeit einer primären Operation mit Tumorsektion. Bei Verlust des distalen Urethradrittels bleibt die Patientin in der Regel harnkontinent. Bei Befall des Anus ist das Risiko für die Anlage eines Anus

praeters gegeben. Bei einem fortgeschrittenem Vulvakarzinom sollte eine ausführliche Aufklärung und interdisziplinäre Besprechungen des Falles erfolgen (5).

1.3.5.2. Radiochemotherapie

Eine Alternative zu der primären Operation stellt im Stadium T3 die primäre Radiochemotherapie mit Verringerung der Tumorgöße dar, so dass später eine weniger radikale Operation möglich ist (17, 28, 84). Eine Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin bzw. Mitomycin C scheint eine gute Alternative zu einer Exenterationsoperation für die Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom (ab FIGO-Stadium III-IV) zu sein (17, 28, 84).

In der Literatur wird nach der Chemotherapie bei 64-72% der Patientinnen eine klinische Komplettremission und bei ca. 14-28% eine klinische Partialremission angegeben (11, 17, 28, 84). Ein einheitliches Schema über die Dosierung und die Dauer der Radiochemotherapie scheint es zurzeit nicht zu geben.

Bei Erreichen einer Komplettremission könnte nach einigen Autoren von einer Operation sogar abgesehen werden, da es keinen Unterschied zum Rezidiv- und Gesamtüberleben gibt (17). Andererseits wurden in einigen Studien bei Untersuchungen des Tumorbettes bei klinischen Komplettremission histologisch Reste des Vulvakarzinoms nachgewiesen (28, 62, 63). Cunningham et al. (17) haben ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 15,7 Monaten nach ausschließlicher Radiochemotherapie des fortgeschrittenen Vulvakarzinoms gezeigt. Nach heutiger Datenlage kann keine eindeutige Aussage darüber gemacht werden, ob auf eine Operation nach der erfolgten primären Radiochemotherapie verzichtet werden kann, oder nicht.

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt bei inkompletter Remission eine Nachresektion (21). Die primäre Radiochemotherapie bleibt den fortgeschrittenen Vulvakarzinom-Stadien vorbehalten (21).

1.3.5.3 Strahlentherapie

1.3.5.3.1. Primäre Strahlentherapie

Bei Patientinnen mit Komorbidität und Kontraindikationen für eine Operation oder bei den fortgeschrittenen Vulvakarzinomen kann eine primäre Strahlentherapie zwecks Verminderung der Symptome und zur Wachstumsminderung des Tumors angewandt werden (5, 7, 21).

1.3.5.3.2. Sekundäre Strahlentherapie

Zur Vermeidung von Rezidiven sollten Tumore, die nur R1-reseziert werden konnten oder nur knapp im Gesunden (< 10mm) entfernt wurden, eine adjuvante Strahlentherapie erhalten (7, 21, 37). Wenn ein N0-Stadium vorliegt, müssen die Lymphabflusswege nicht bestrahlt werden (21).

Bei Befall von drei oder mehr inguinalen Lymphknoten wird die Bestrahlung der inguinalen und pelvinen Lymphabflusswege oder eine pelvine Lymphonodektomie mit nachfolgender Bestrahlung empfohlen (21, 39). Die übliche Dosis der Radiatio beträgt 45-50 Gy und kann bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Kapseldurchbruch oder R1-Resektion auf 68 Gy erhöht werden (21). Wenn weniger als drei befallene Lymphknoten nachgewiesen werden, ist keine Strahlentherapie notwendig (39).

1.3.6. Postoperative Komplikationen

Die Rate und das Ausmaß der Komplikationen bei der Behandlung des Vulvakarzinoms sind durch die Reduzierung der Radikalität der Operation und die Modifizierung des Operationszuganges durch getrennte Schnitzzugänge stark reduziert worden (3, 16, 33, 65, 70) (siehe Tabelle 6). Die meisten Komplikationen, die in der Literatur beschrieben werden, entstehen durch die inguinale Lymphonodektomie (27, 70).

Tabelle 6: Vergleich der Komplikationen nach Verschiedenen Operationszugängen in % (nach Rodolakis) (70)

Art der Komplikation	Hemivulvektomie mit inguinofemoraler LNE durch getrennte Schnitte	Modifizierte radikale Vulvektomie mit inguinofemoraler LNE	En block-Vulvektomie mit inguinofemoraler LNE
Wundheilungsstörungen	2,1%	28,3%	60,9%
Wundinfektion	2,1%	10%	16,2%
Lymphödem	4,3%	11,7%	13,3%
Lymphzyste	10,9%	15%	10,5%
Embolie	2,1%	0%	0,95%
Tiefe Beinvenenthrombose	0%	1,7%	2,8%

1.3.7. Prognose

Die Prognose des Vulvakarzinoms wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (12, 51). Viele Untersuchungen haben eine Verschlechterung der Prognose mit zunehmender Tumorgröße und der lokalen Ausdehnung des Tumors gezeigt (12, 40, 51, 60, 77). In Abhängigkeit des T-Stadiums gibt es Untersuchungen zur 5-Jahres-

Überlebensrate. Im T1-Stadium war die 5-Jahres-Überlebensrate 57,9% (12) bis 98% (40), im T3-Stadium sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 35,1% (12) bzw. 74 % (40). Des weiteren scheint die 5-Jahres-Überlebensrate stark durch den Lymphknotenbefall reduziert zu werden (12, 16, 32, 40, 41, 51, 70, 75, 77). So finden sich je nach Literaturangaben Daten zur 5-Jahres-Überlebensrate von 91,3% (75) bis 87% (77) bei nodal-negativen Patientinnen. Beim Befall der Lymphknoten verringert sich die 5-Jahres-Überlebensrate je nach Literaturangabe auf 52,4% (75), 38% (77) oder gar auf 20% (16).

Eine Auswertung der Prognosefaktoren in Anlehnung an die GOG 36 Studie (Gynecologic Oncology Group) zu den Aspekten der modernen Behandlung des Vulvakarzinoms durch Landrum et al. (51) zeigt eine eindeutige Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate von der Tumorausdehnung und dem Lymphknotenbefall. Bei dieser Studie wurden vier unterschiedliche Gruppen gebildet (s. Tabelle 7):

Tabelle 7: Risikogruppen und Fünfjahresüberleben (5 JÜR) nach Landrum et al.(51) und GOG (40)

Risikogruppe	Tumorgröße/ LK-Befall	5 JÜR* bei Landrum et al. (51)	5 JÜR bei GOG 36 (40)
Minimal	a) Tm ≤ 2 cm und negative LK	100% N= 89	97,9% N=154
Low	a) Tumor 2,1 – 8 cm und negative LK b) Tumor ≤ 2 cm und 1 pos. LK	97,1% N=69 a) N = 58 b) N=11	87,4% N=232
Intermediate	a) Tumor > 8 cm und neg. LK b) Tumor > 2 cm und 1 pos. LK c) Tumor ≤ und 2 unilaterale pos. LK	81,8% N =11 a) N=0 b) N=5 c) N=6	74,8% N = 104
High	a) Tumor > 8 cm und 2 unilaterale pos. LK b) 3 oder mehr pos. LK c) bilaterale pos. LK	100% N=6 a) N=0 b) N=1 c) N=5	29,0% N= 87

*5 JÜR = 5-Jahres-Überlebensrate

LK = Lymphknoten

Die GOG 36 Studie gibt eine Übersicht über die Therapie des Vulvakarzinoms von 1977-1984 (40). Im Vergleich dazu zeigen die Daten aus den Jahren 1990 – 2005 eine weniger radikale operative Therapie, die stadiengerechter behandelt und zunehmend individuell angepasst ist (51). Dabei wird klar gezeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patientinnen in der minimal- und low- Risikogruppe trotz der weniger radikalen Therapie konstant bleibt (51).

Für die Hochrisikogruppe erscheinen die Daten (51) durch die geringe Anzahl der Patientinnen nicht repräsentativ zu sein, was auch die Verfasser der Publikation selbst kritisieren (51).

Rodolakis et al. (70) beschreiben eine schlechtere Prognose durch multifokale Läsionen (5-Jahres-Überlebensrate 50% im Vergleich zu der 5-Jahres-Überlebensrate von 76% bei unifokal gelegenen Karzinomen), und ein besseres Überleben bei Vulvakarzinomen im posterioren Vulvabereich (5-Jahres-Überlebensrate 79,5% vs. 54,4% bei anterior gelegenen Karzinomen).

Auch das Alter spielt eine nicht unerhebliche Rolle (9, 12, 51). So lag die 5-Jahres-Überlebensrate in der Arbeit von Blecharz et al. bei Patientinnen unter 70 Jahren bei 54,7% gegenüber einer Rate von 30,5% bei den über 70-Jährigen (12).

Zusätzlich beeinflusst ein ausreichender Sicherheitsabstand bei der Vulvektomie ebenfalls die 5-Jahres-Überlebensrate. So verringert sich das Überleben um circa die Hälfte beim unzureichenden, also kleiner als 1 cm betragenden Sicherheitsabstand zum Tumor (70). Inwiefern der histologische Typ einen Einfluss auf die Prognose hat, ist unklar, da es dazu zu wenige Untersuchungen gibt (56, 85). Im 26. FIGO Annual-Report (9) wurde die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Plattenepithelialenkarzinomen mit 65,4% angegeben, bei den Adenokarzinomen mit 32,5% und bei den Karzinomen der Bartholin-Drüsen mit 65,4% (9). Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

1.3.8. Rezidiv

Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation auf (31, 67). 35% der Rezidive entstehen erst nach 5 Jahren (31).

Das rezidivfreie Überleben wird durch das Tumorstadium, das Vorhandensein von befallenen Lymphknoten, sowie den Einbruch des Tumors in die Gefäße und Stroma bestimmt (31).

Das Vorgehen beim Rezidiv ist abhängig von der Art des Rezidivs, der Primärtherapie und der aktuellen klinischen Situation. Bei den Patientinnen in Anfangsstadien der Erkrankung kann es eher zu einem Lokalrezidiv kommen, während bei fortgeschrittenen Stadien zusätzlich zu einem Lokalrezidiv auch Metastasen auftreten können (70). Die Operationsmöglichkeiten erstrecken sich von der einfachen Tumorexzision (70) über die komplettierende Re-Vulvektomie bis hin zu einer Exenteration ggf. mit plastischen Rekonstruktionen mittels lokaler oder myokutaner Lappenplastiken (5). Bei

Kontraindikationen einer primären operativen Therapie (z. B. bei eingeschränkter Operabilität) kann bei nicht vorbestrahlter Patientin eine Strahlentherapie durchgeführt werden (5, 56).

Das Überleben der Patientin mit einem Lokalrezidiv beträgt nach der erfolgten chirurgischen Behandlung mindestens 18 Monate (70). Maggino et al. (56) zeigten nach der operativen Entfernung eines Rezidivs sogar eine 5-Jahres-Überlebensrate von 51%. Lokale Rezidive an der Vulva bzw. perianal treten nach einer Medianzeit von 35,9 Monaten (82) bzw. 27 Monaten (67) auf, deutlich später als Leistenrezidive mit einer Medianzeit von 7 Monaten (82) bzw. 8 Monaten (67). Stehman et al. haben gezeigt, dass die lokalen Rezidive eine bessere Prognose (35,9 Monate Überlebenszeit) als Leistenrezidive (9,4 Monate Überlebenszeit) haben.

1.3.9. Nachsorge

Die Nachsorge dient der frühestmöglichen Entdeckung und Therapie eines Rezidives (56, 67). Die möglichen weiteren Ziele der Nachsorge können die Beruhigung der Patientin, eine psychoonkologische Unterstützung, die Evaluierung und die Therapie der krankheitsspezifischen Komplikationen sein (67). 65% der Rezidive werden bei den Follow-up Untersuchungen diagnostiziert, wobei nur die Hälfte der Patientinnen entsprechende Symptome angaben (67).

Die Nachsorge über mindestens 5 Jahre ist wichtig, da etwa ein Drittel der Rezidive fünf Jahre nach der abgeschlossenen primären Therapie entstehen (31).

Die Nachsorge beinhaltet vor allem die gynäkologische Untersuchung, diese kann durch Vulvoskopie, Zytologie und Biopsie ergänzt werden (5, 21, 47). Bei entsprechenden Symptomen können bildgebende Verfahren angewandt werden (5).

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sollte die Nachsorge über drei Jahre alle drei Monate, dann über zwei Jahre alle sechs Monate und ab dem sechsten Jahr einmal jährlich erfolgen (21). Bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (z.B. rezidivierenden VIN-Veränderungen in der Anamnese) kann die Kontrolle in engeren Intervallen notwendig sein.

Eine Patientin mit Zustand nach Behandlung eines Vulvakarzinoms kann eine notwendige hormonelle Substitution in der Postmenopause erhalten (5).

Tabelle 8: Nachsorgeschema aus den Leitlinien der DGGG

Intervall (in Jahren)	Frequenz (in Monaten)	Obligate Untersuchungen	Symptombezogene Untersuchungen	Bemerkungen
1-3	3 monatlich	Anamnese, klinische Untersuchung	Ultraschall, CT, Röntgen	Bei susp. Bezirk Biopsie
4-5	6 monatlich	Anamnese, klinische Untersuchung	Ultraschall, CT, Röntgen	Bei susp. Bezirk Biopsie
>= 6	12 monatlich	Anamnese, klinische Untersuchung	Ultraschall, CT, Röntgen	Bei susp. Bezirk Biopsie

2. Frage- und Aufgabenstellungen

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Erkrankung der Frau. Trotzdem gab es in den letzten Jahren eine Zunahme der präinvasiven und invasiven Vulvaveränderungen mit dem Hintergrund einer Verjüngung der Patientinnen (2, 21, 34, 38, 46, 73). Es gibt Hinweise, dass eine HPV-Infektion bei der Pathogenese des Vulvakarzinoms eine Rolle spielen kann (34, 35, 42, 43, 53, 61). Das invasive Vulvakarzinom wird jedoch immer noch oft in einem zu fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (12, 32, 44, 70).

Die operative Therapie kann mit einer hohen Rate von Komplikationen verbunden sein, die von den Patientinnen als äußerst unangenehm empfunden werden (27, 70). Diese Komplikationen treten vor allem im Zusammenhang mit einer Lymphonodektomie auf (27, 41, 70). Die Sentinelmethode könnte die Komplikationsrate, aber auch die Operationsdauer und die Dauer des stationären Aufenthaltes, verringern (18, 83). Zur alleinigen operativen Therapie gibt es alternative Therapieformen, wie die Radiochemotherapie oder die neo- oder adjuvante Chemotherapie (11, 17, 28, 62, 63). Allerdings sind viele Studien, die sich mit der Anwendung des Sentinelverfahrens und der Radio- bzw. Chemotherapie in der Therapie des Vulvakarzinom befassen, durch die kleinen Patientenzahlen in ihren Aussagen limitiert (1, 4, 11, 18).

In der heutigen Zeit sollte einerseits die Therapie individuell, angepasst an das Alter, den Allgemeinzustand und an das Tumorstadium erfolgen. Andererseits wird das Gesamtüberleben von vielen verschiedenen Faktoren, wie Lymphknotenstatus (12, 32, 40, 41, 51, 70), Tumorgröße (12, 40, 51), Alter (9, 12, 71) und freie Schnittränder (70) beeinflusst.

Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv die Diagnostik und die Therapie von Patientinnen mit invasiven Veränderungen der Vulva, die von 2001 bis 2007 im größten kommunalen Krankenhauskonzern Deutschlands behandelt wurden, auszuwerten. Dazu wurden folgende Aufgabenstellungen formuliert:

- Zu den Patientinnen mit Carcinoma in situ:
 1. Wie viele Patientinnen wurden untersucht?
 2. Wie war die Altersverteilung?
 3. Gab es eine HPV-Diagnostik?
 4. Welche Lokalisationen waren bevorzugt befallen?
 5. Gab es eine Therapieverzögerung?
 6. Welche Therapieformen wurden eingesetzt?

7. Welche Angaben zum Verlauf waren bei den Patientinnen mit Carcinoma in situ möglich
8. Welche Vorgehensweisen müssen kritisch hinterfragt werden?
 - Zu den Patientinnen mit Vulvakarzinom
 1. Wie viele Patientinnen wurden im Berichtszeitraum untersucht?
 2. Wie war die Altersverteilung?
 3. Welche Zusatzerkrankungen gab es?
 4. Welcher histologische Befund dominierte im Patientinnenkollektiv?
 5. Gab es eine Diagnoseverzögerung?
 6. Wie wurde die Diagnose gestellt?
 7. Welche Stagingmethoden wurden angewandt?
 8. Wie waren die Tumorcharakteristika verteilt?
 9. Welche klinische Stadieneinteilung war zu beobachten?
 10. Welche Therapiearten wurden angewandt?
 11. Wie sind die Daten der Ergebnisqualität vor dem Hintergrund des 26. Annual-Reports zu interpretieren?
 - A. Gibt es ein einheitliches Schema für die Diagnostik und Therapie der präinvasiven und invasiven Vulvaveränderungen an den Vivantes Frauenkliniken?
 - B. Leiten sich aus der Gesamtheit der Daten Hinweise für eine Verbesserung der Diagnostik und der Therapie ab?
 - C. Wie sieht das Gesamtüberleben nach verschiedenen Kriterien in Anlehnung an den sechsten FIGO Annual Report aus?
 - D. Welche Vorgehensweisen müssen kritisch hinterfragt werden?

3. Material und Methoden

3.1. Kurze Geschichte des Annual Reports

Die erste Publikation des Annual Reports erschien 1937. In der ersten Ausgabe wurde nicht nur erstmalig die Zusammenstellung der Therapieergebnisse und deren statistische Auswertung gezeigt, sondern vor allem die geschichtliche Entwicklung der Therapie von gynäkologisch-onkologischen Erkrankungen über eine Zeitspanne von 70 Jahren (10). Ganz am Anfang wurde von den Autoren die Notwendigkeit der einheitlichen Datenerfassung aus verschiedenen Kliniken als sehr wichtig eingeschätzt, damit die Informationen tatsächlich miteinander verglichen werden können. Das führte zu der ersten Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms(10). Im Jahr 1928 beauftragte das Gesundheitskomitee des Völkerbundes die radiologische Krebskommission, einen Report über die radiologische Therapie des Zervixkarzinoms zu erstellen. So zeigten die ersten Annual Reports (erschieden in den Jahren 1937, 1938 und 1939) retrospektive Daten der Radiotherapie des Zervixkarzinoms (10). Seit 1958 wird der Annual Report unter Leitung der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) erstellt. Dort werden ebenfalls die Therapiedaten der übrigen gynäkologischen Malignome ausgewertet (10). Die ersten Daten zur Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms erschienen 1979. Auch die Zahl der ausgewerteten Patientinnen stieg von anfangs 6.000 Frauen auf mehr als 34.000 Frauen. Damit entwickelte sich der Annual Report zu einem bemerkenswerten Teil der Geschichte der gynäkologischen Onkologie (10).

Die Daten des Annual Reports werden im 3-Jahres-Rhythmus veröffentlicht, exakt zum Zeitpunkt des FIGO-Weltkongresses (10).

3.2. Patientinnenkollektiv und Datensammlung

In dieser retrospektiven Studie wurden 136 Patientinnen mit der Erstdiagnose einer präinvasiven oder invasiven Vulvaveränderung, die von 2001 bis 2007 in Berlin an den sechs Vivantes-Kliniken mit gynäkologischer Abteilung behandelt wurden, eingeschlossen. Die Diagnostik und weitere Therapie sollte überwiegend in einer der Vivantes-Kliniken erfolgen. Ausnahmen waren die Erstdiagnosesicherungen, die bereits auswärts und gelegentlich ambulant erfolgten. Die Recherche erfolgte anhand der Krankenakten der jeweiligen Kliniken und der Daten, die im zentralisierten Computerprogramm der Vivantes-Kliniken (ORBIS) erfasst wurden. Die Patientinnen

bekamen eine Identifikationsnummer, bestehend aus der jeweils eingeteilten Kliniknummer und den Initialen der Patientin, so dass jederzeit eine Zuordnung der Daten möglich war. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle von Microsoft Office XP erfasst und gespeichert.

Das Follow-up wurde entweder über die Tumornachsorge, die Wiederaufnahme der Frauen in den jeweiligen gynäkologischen Abteilungen oder über eine Nachfrage bei den betreuenden ambulanten Kolleginnen bzw. Kollegen durchgeführt. Aktuelle Informationen über die Patientinnen, die über die ambulante ärztliche Betreuung nicht zu evaluieren waren, wurden über das zuständige Einwohnermeldeamt ermittelt.

3.3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 17.0. Die Patientendaten (Untersuchungsdaten) wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC bearbeitet und ausgewertet. Die statistische Datenverarbeitung und die Auswertung der Ergebnisse erfolgten nach der Fachberatung durch den Medizinstatistiker Herr Bernd Schicke aus dem Tumorzentrum Berlin.

Zur Beschreibung der Verteilung von quantitativen Merkmalen wurden statistische Maßzahlen berechnet:

- der arithmetische Mittelwert und der Median als Lagemaße
- die Standardabweichung und die Quartile zur Charakterisierung der Streuung
- Minimal- und Maximalwert, die im Allgemeinen sehr ausreißerempfindlich sind
- 95% Konfidenzintervalle für die Mittelwerte

Zur grafischen Darstellung dienten Histogramme für die Darstellung der Verteilung der Werte in einzelnen Gruppen. Für den Vergleich zwischen den Werten verschiedener Gruppen wurden Balkendiagramme oder Fehlerbalken verwendet, wobei die Balken in den ausgeführten Grafiken das 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes ausdrücken. Die qualitativen Merkmale wurden mit der Kontingenztafelmethode und dem parameterfreien χ^2 -Test ausgewertet. Zum Vergleich der Mittelwerte von Messwerten wurden Mittelwertsvergleiche mit dem t-Test nach Student durchgeführt. Die Berechnung des Overall-Survival erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Modell. Die komplexe Bewertung der Einflussgrößen auf das Überleben wurde mit der Cox-Regression nach dem proportionalen Hazardmodell bewertet (74).

4. Ergebnisse

4.1. Patientinnen mit Carcinoma in situ der Vulva

4.1.1. Allgemeine Daten

32 Patientinnen mit Carcinoma in situ der Vulva wurden zwischen dem 1.1.2001 und dem 31.12.2007 an den sechs gynäkologischen Kliniken des Vivantes Netzwerkes für Gesundheit in Berlin behandelt.

Eine Übersicht über die Anzahl der Fälle aus den einzelnen Kliniken gibt die Tabelle 9. In der Abbildung 7 ist die jährliche Verteilung dargestellt.

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen aufgeschlüsselt nach einzelnen Kliniken (in alphabetischer Reihenfolge)

Name der Klinik	Anzahl der Patientinnen
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum (AVK)	9
Vivantes Humboldt-Klinikum (HUK)	2
Vivantes Klinikum Am Urban (KAU)	7
Vivantes Klinikum Hellersdorf (KHD)	4
Vivantes Klinikum im Friedrichshain (KFH)	4
Vivantes Klinikum Neukölln (KNK)	6
Gesamt	32

Die Anzahl der Patientinnen über die Jahre war zunächst konstant. Ab dem Jahr 2005 kam es zu einem Anstieg der Patientinnenzahl, im Jahr 2006 konnte die höchste Anzahl an Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

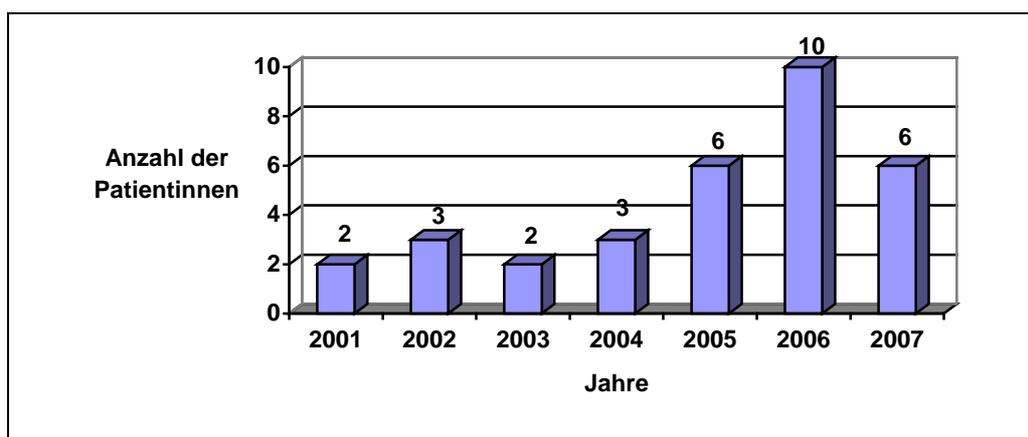


Abb. 7: Jahresverteilung der Patientinnen mit Carcinoma in situ der Vulva in den Jahren 2001 - 2007

Das mittlere Alter in dieser Gruppe betrug 58,63 Jahre (21-85 Jahre). Die meisten Patientinnen befanden sich in der Altersgruppe 60-69 Jahre.

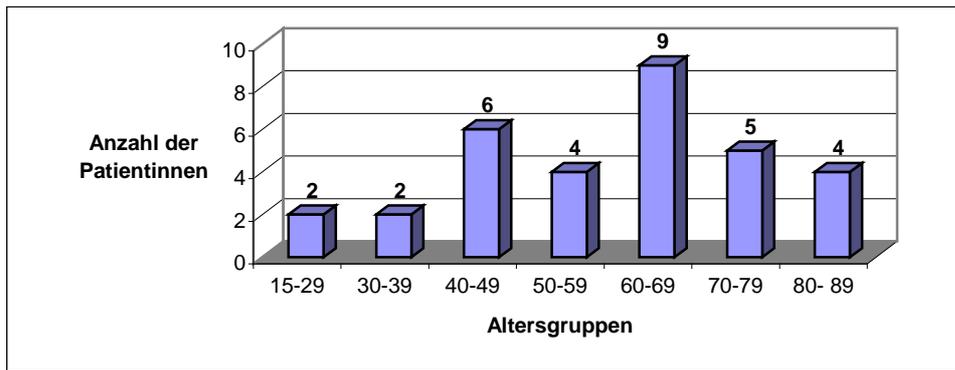


Abb. 8: Verteilung nach Altersgruppen

Die Patientinnen hatten im Durchschnitt 1,1 (1-3) Kinder bekommen. 12 von 32 (37,5%) Patientinnen waren Raucherinnen. Bei neun Frauen waren anamnestisch bereits Malignome an anderen Organen bekannt (siehe Tabelle 10). Eine HPV-high-risk Infektion wurde bei 3 Fällen (bei insgesamt 5 durchgeführten Untersuchungen) nachgewiesen.

Tabelle 10: Malignome anderer Lokalisationen in der Eigenanamnese*

Veränderungen	Anzahl
Anal- oder Rektum-Karzinom oder Carcinoma in situ	2
Carcinoma in situ der Zervix	1
Zervix-Karzinom	1
Mamma-Karzinom	4
Blasen-Karzinom	1
Basaliom der Nase	1

* mehrfaches Vorkommen möglich

In 46,9 % der Fälle befand sich das Carcinoma in situ an den großen Labien, gefolgt von den Veränderungen an der hinteren Kommissur in 34,4% (Tabelle 11).

Tabelle 11: Lokalisation des Carcinoma in situ

Lokalisation	Anzahl	Prozent
hintere Kommissur	11	34,4
Klitoris	2	6,3
Labia majora	15	46,9
Labia minora	0	0
Ausbreitung über mehrere Vulvabereiche	3	9,4
multizentrisch	1	3,1
Gesamt	32	100

4.1.2. Diagnose des Carcinoma in situ

Die Dauer der Symptome bis zur Feststellung der endgültigen Diagnose konnte in den meisten Fällen (20/32) nicht sicher ermittelt werden.

Tabelle 12: Dauer der Symptome bis zur histologischen Sicherung

Angaben in Monaten	Anzahl
0-3 Monate	5
4-6 Monate	1
7-9 Monate	0
10-12 Monate	1
> 12 Monate	5
Fehlende Angaben	20

In den meisten Fällen (21/32) wurde die Diagnose durch eine Probeentnahme von einem makroskopisch suspekten Bereich gestellt. In elf Fällen (34%) erfolgte eine Tumorexstirpation in Narkose.

4.1.3. Therapie des Carcinoma in situ

Bei 75% der Patientinnen (24/32) wurde eine wide excision durchgeführt. Bei 25% der Patientinnen (8/32) war eine Hemivulvektomie notwendig. Bei 12 Patientinnen musste zur vollständigen Tumorentfernung eine Nachresektion durchgeführt werden.

Tabelle 13: Art der Operation		
OP-Art	Anzahl	Prozent
Wide excision	24	75
Hemivulvektomie	8	25
Gesamt	32	100
Nachresektion	12	37,5

Abb. 9: Art der Operation des Carcinoma in situ

Die Komplikationsrate bei der Therapie der nicht invasiven Vulvaveränderungen war sehr gering: so war nur in einem Fall eine Wundheilungsstörung zu verzeichnen.

4.1.4. Follow-up (Verlauf)

Von insgesamt 32 Patientinnen konnten 27 Patientinnen bis zum Jahr 2008 verfolgt werden. Zwei Patientinnen sind verstorben, davon eine am Herz-Kreislauf-Versagen. Die Todesursache bei der anderen Patientin ist nicht bekannt.

Tabelle 14: Follow-up der Patientinnen mit Carcinoma in situ

Todesursache	Anzahl
Tumorbedingt	0
Herz-Kreislauf-Versagen	1
Andere Ursache	0
unbekannt	1

Bei drei Patientinnen kam es zu einem Rezidiv des Carcinoma in situ, bei einer Patientin wurde ein mikroinvasives Karzinom festgestellt.

4.2. Patientinnen mit Vulvakarzinom

4.2.1. Beschreibung des Patienten-Kollektivs

Die in dieser Arbeit eingeschlossenen 104 Patientinnen mit invasivem Karzinom der Vulva wurden von 2001 bis 2007 an den sechs Frauenkliniken des Vivantes Netzwerkes für Gesundheit in Berlin behandelt. Eine Übersicht über die Anzahl der Fälle aus den einzelnen Kliniken gibt die Tabelle 15. In der Abbildung 10 ist die Verteilung nach einzelnen Jahren dargestellt.

Tabelle 15: Anzahl der Patientinnen eingeteilt nach einzelnen Kliniken (in alphabetischer Reihenfolge)

Name der Klinik	Anzahl der Patientinnen
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum (AVK)	17
Vivantes Humboldt-Klinikum (HUK)	27
Vivantes Klinikum Am Urban (KAU)	8
Vivantes Klinikum Hellersdorf (KHD)	13
Vivantes Klinikum im Friedrichshain (KFH)	16
Vivantes Klinikum Neukölln (KNK)	23
Gesamt	104

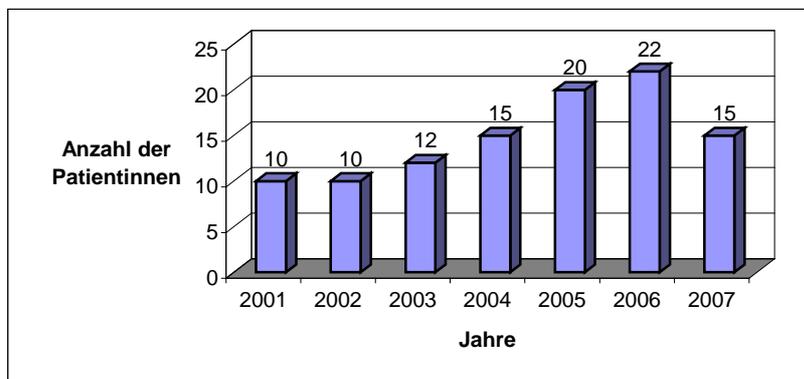


Abb. 10: Jahresverteilung der Patientinnen mit Vulvakarzinomen in den Jahren 2001 - 2007

Die Anzahl der Patientinnen aus den verschiedenen Jahren erreichte ihren Höhepunkt im Jahr 2006 mit 22 Patientinnen, gefolgt vom Jahr 2005 mit 20 Patientinnen. In den Jahren davor wurden pro Jahr im Schnitt 11,7 Patientinnen in den verschiedenen Vivantes Kliniken behandelt.

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 69,7 Jahre (26 bis 94 Jahre). Wie die Abbildung 11 zeigt, handelt es sich bei der Mehrzahl der Patientinnen um Frauen

jenseits der siebten Lebensdekade, es sind aber auch Frauen im Lebensalter ab 50 Jahren betroffen.

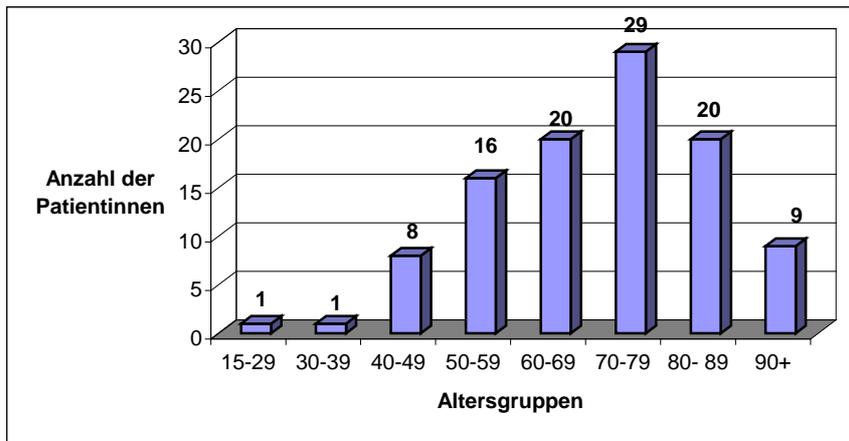


Abb. 11: Verteilung nach Altersgruppen

Die Altersgruppe 70-79 Jahre war mit 29 Fällen (27,9%) am häufigsten besetzt, dicht gefolgt von Frauen in der sechsten und achten Lebensdekade mit jeweils 19,2%. An der vierten Stelle der Häufigkeit stehen Frauen ab 50 bis 59 Jahren mit 15,4%. Selten sind die Patientinnen, die jünger als 50 mit 9,6% bzw. älter als 89 Jahre sind mit 8,7%. Die jüngste Patientin, die in diesem Kollektiv an einem Vulvakarzinom erkrankte, war 26 Jahre alt. Die Anzahl der Geburten lag im Durchschnitt bei 1,6 (0-5 Kinder). Der HPV-high-risk Status wurde in 93 Fällen nicht bestimmt, so dass diese Variable nicht in die Datenauswertung eingegangen ist. Tumormarker (SCC = Squamous Cell Carcinoma Antigen) wurden in sechs Fällen bestimmt.

In zwei Fällen waren genitale Infektionen bekannt, die auf Grund einer fehlenden weiteren Dokumentation aber nicht genau klassifiziert werden konnten.

Von 104 Patientinnen war bei 18 Frauen anamnestisch Nikotinabusus bekannt bei insgesamt 40 fehlenden Angaben. Bei den übrigen 46 Patientinnen war kein Nikotinabusus bekannt. Bei 21 Patientinnen war in der Eigenanamnese das Vorhandensein eines Carcinoma in situ oder eines invasiven Karzinoms eines anderen Organs bekannt. (Übersicht gibt die Tabelle 16).

Tabelle 16: Präinvasive oder invasive Veränderungen an anderen Organen

Veränderungen	Anzahl
Anal- oder Rektum-Karzinom	2
Borderline-Tumor des Ovars	2
Carcinoma in situ der Zervix	3
Zervix- Karzinom	2
Mamma- Karzinom	5
Corpus- Karzinom	1
Carcinoma in situ der Vulva	2
Lichen sclerosus	1
Nierenzell- Karzinom	1
Chronische lymphatische Leukämie	1
Pankreas- Karzinom	1

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Vulvakarzinome handelte es sich um Plattenepithelialkarzinome (97,1%). Bei zwei Patientinnen zeigten sich verrucöse Karzinome (1,9%) und bei einer Patientin war ein Karzinom der Bartholin-Drüse aufgetreten (1%) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einteilung nach der Histologie

	Anzahl	Prozent
Plattenepithel-Karzinom	101	97,1%
Verrucöses Karzinom	2	1,9%
Karzinom der Bartholin Drüse	1	1%
Gesamt	104	100%

Die Mehrheit der Veränderungen war auf die Labien begrenzt und betraf vor allem die kleinen Labien. Das Vorkommen im Bereich der hinteren Kommissur war mit 16 Fällen gleich denen im Klitorisbereich. Ebenso häufig waren die Tumore über mehrere Bereiche einer Vulvaseite ausgebreitet. Seltener war das multizentrische Vorkommen. Ein Karzinom ist von der Bartholin-Drüse ausgegangen.

Tabelle 18: Lokalisation der Tumoren

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Bartholin-Drüse	1	1,0
hintere Kommissur	16	15,4
Klitoris	16	15,4
Labia majora	24	23,1
Labia minora	28	26,9
Ausbreitung über mehrere Vulvabereiche*	16	15,4
multizentrisch	3	2,9
Gesamt	104	100

* darunter wurden die Tumore subsummiert, die zum Beispiel von der kleinen Labie auf die hintere Kommissur übergingen oder ähnliche kontinuierliche Wachstumsbilder zeigten.

Die Dauer der Diagnosestellung vom Auftreten der ersten Symptome bis zu der histologischen Sicherung betrug im Schnitt 9,25 Monate. Bei 26 Frauen (25%) konnte die Diagnose eines invasiven Karzinoms innerhalb von drei Monaten nach Auftreten der Beschwerden diagnostiziert werden, es gab aber auch acht Patientinnen (7,7%), bei denen die Diagnose erst nach mehr als einem Jahr gestellt wurde.

Tabelle 19: Dauer der Symptome bis zur histologischen Sicherung

Angaben in Monaten	Anzahl	Prozent
0-3 Monate	26	25
4-6 Monate	4	3,8
7-9 Monate	2	1,9
10-12 Monate	3	2,9
> 12 Monate	8	7,7
Fehlende Angaben	61	58,7

Die histologische Sicherung erfolgte in 70,2% der Fälle (73 Frauen) durch eine Probeentnahme. Bei 25 Frauen wurde eine Tumorexstirpation durchgeführt, dabei wurde das Karzinom in sechs Fällen lokal komplett und ausreichend entfernt. Bei 19 Patientinnen war eine Nachresektion notwendig (18,3%). Bei zwei Frauen (1,9%) wurde auf Grund von suspekten Bereichen eine Hemivulvektomie mit intraoperativem Schnellschnitt und bei drei Frauen (2,9%) eine Hemivulvektomie ohne intraoperativen Schnellschnitt durchgeführt. Bei einer Frau (1%) wurde die Diagnose durch eine Leisten-Lymphknoten-Exstirpation gestellt.

Tabelle 20: Art der histologischen Sicherung der Diagnose

Art der Diagnostik	Anzahl	Prozent
Probeentnahme	73	70,2
Tumorexstirpation	25 (6 komplett entfernt, 19 inkomplett bzw. Nachresektion notwendig)	24
Hemivulvektomie mit Schnellschnitt	2	1,9
Hemivulvektomie ohne Schnellschnitt	3	2,9
Leisten-Lymphknoten-Exstirpation	1	1,0
Gesamt	104	100

4.2.2. Staging

Nach der histologischen Sicherung der invasiven Vulvaveränderungen erfolgte das Staging. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 21 zusammengefasst. Es fällt auf, dass nur knapp über die Hälfte der Patientinnen eine Palpation der Leistenlymphknoten erhalten hat. Die erfolgten Staginguntersuchungen wurden der zu dem Zeitpunkt geltenden Leitlinienempfehlung gegenübergestellt.

Tabelle 21: Staging

Art der Diagnostik	Anzahl	Positive Befunde*	Letilinenempfehlung
Röntgen-Thorax	82	0	Nein
Abdomen Sonographie	37	2	Nein
CT-Abdomen	47	6	Nein
MRT-Becken	11	2	Nein
Sonographie der Leisten	17	5	Nein
Palpation der Leisten-Lymphknoten	59	18	Ja
Verschiedene Untersuchungen **	10		

* Verdacht auf befallene regionale Lymphknoten oder Metastasen

** Zystoskopie (5), Rektoskopie (4). CT-Thorax (1)

4.2.2.1. Größe des Tumors

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren etwas mehr als die Hälfte der Karzinome (51,9%) im Tumordurchmesser größer als zwei Zentimeter (größer als T1-Stadium). 36,5% der Tumore waren kleiner als zwei Zentimeter. In 12 Fällen (11,5%) konnte die primäre Tumorgöße auf Grund von fehlenden Angaben nicht mehr festgestellt werden.

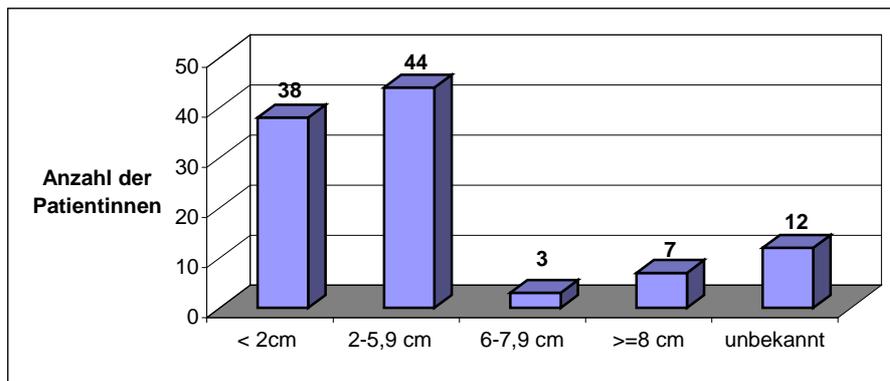


Abb. 12: Größe des Tumors

4.2.2.2 Grading

Ein mäßig differenziertes Vulvakarzinom lag bei 69 Patientinnen (66,3%) vor, gefolgt von gering differenzierten (18,3%) und gut differenzierten Karzinomen (14,4%). In einem Fall wurde das Grading nicht angegeben (Grad x). (Tabelle 22).

Tabelle 22: Grading

	Anzahl	Prozent
Grad 1	15	14,4
Grad 2	69	66,3
Grad 3	19	18,3
Grad x	1	1,0

4.2.2.3. TNM-Stadium (präoperativ)

Die klinische Einschätzung des Tumorstadiums entsprechend der TNM-Klassifikation zeigte, dass 42 der Patientinnen (40,4%) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Stadium T1 mit einem Tumordurchmesser unter 2 cm aufwiesen. 46 Patientinnen (44,2%) befanden sich im Stadium T2 mit einem Tumordurchmesser über 2 cm. Die Tumore waren begrenzt auf die Vulva bzw. das Perineum. Fortgeschrittene Fälle (Stadium T3 und größer) wurden bei 16 Patientinnen (15,4%) diagnostiziert. Betrachtete man das N-Stadium, so fiel auf, dass klinisch 73,1% der Fälle freie Leistenlymphknoten hatten. Bei etwa über 15,4% der Patientinnen war klinisch ein einseitiger

Lymphknotenbefall nachweisbar. Bei 9,6% der Patientinnen bestand der Verdacht auf beidseitige Metastasierung der regionalen Lymphknoten. Fernmetastasen wurden bei drei Patientinnen klinisch vermutet.

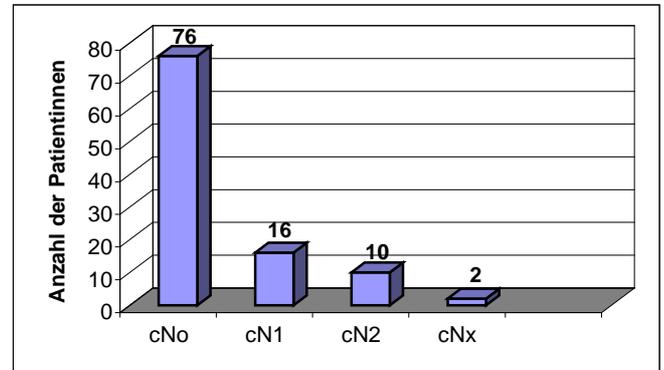
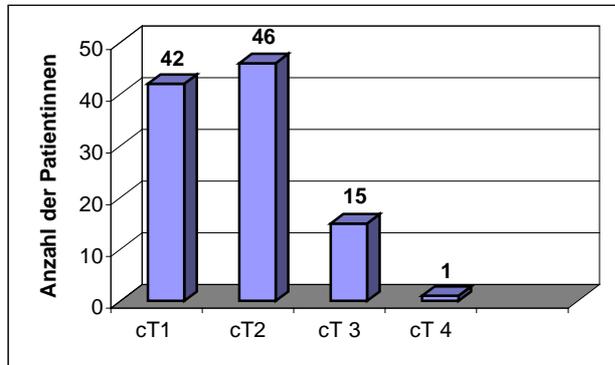


Abb. 13: Übersicht der Anzahl der Patientinnen nach cT-Stadien Abb. 14: Übersicht der Anzahl der Patientinnen nach cN-Stadien

4.2.2.4. pT-Stadium und pN-Stadium (postoperativ) bei den operierten Patientinnen.

Insgesamt wurden 91 Patientinnen in diese Auswertung einbezogen.

Bei Betrachtung der operierten Patientinnen konnte festgestellt werden, dass 51 Patientinnen (56%) sich zum Zeitpunkt der Operation im pT-Stadium 1 befanden, davon 11% (10/91) im mikroinvasiven Stadium pT1a, und 45% (41/91) im Stadium pT1b. 38,5% der Patientinnen befanden sich im Stadium pT2. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien erfolgte nur in fünf Fällen (Stadium T3, klinisch cT3 insgesamt bei 15 Patientinnen) eine Operation (5,5%). Keine Patientin des Stadiums T4 wurde operativ behandelt. Bei neun Patientinnen (weniger als 10%) war ein einseitiger Lymphknotenbefall zu verzeichnen. Ein beidseitiger Lymphknotenbefall wurde bei drei Patientinnen (3,3%) diagnostiziert. In fast 40% der Fälle (36/91) wurde aus verschiedenen Gründen von einer Lymphonodektomie abgesehen (dazu folgen noch weitere Angaben).

Tabelle 23: Übersicht über pT-Stadien und pN-Stadien

pT-Stadium	Anzahl der Pat.		pN-Stadium	Anzahl der Pat.	
	N	%		N	%
pT1a	10	11	pN0	43	47,2
pT1b	41	45	pN1	9	9,9
pT2	35	38,5	pN2	3	3,3
pT3	5	5,5	pNx*	36	39,6
pT4	0	0			
Gesamt	91	100,0	Gesamt	91	100

* es wurde keine LNE durchgeführt

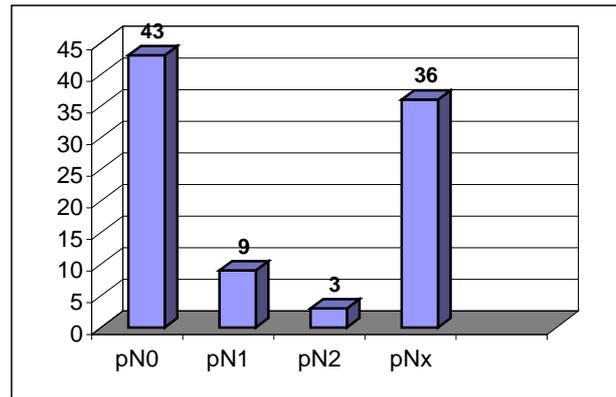
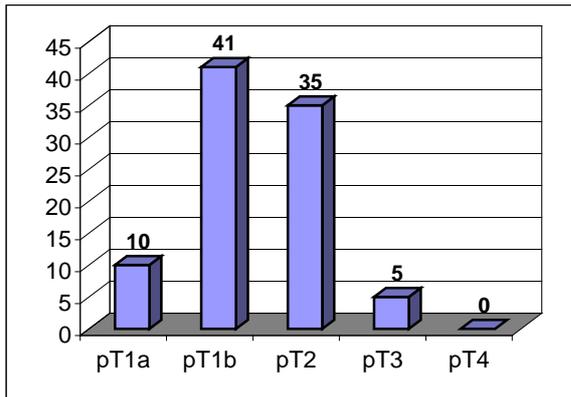


Abb. 15: Übersicht der Anzahl der Patientinnen nach pT- Stadien Abb. 16: Übersicht der Anzahl der Patientinnen nach pN-Stadien

4.2.2.5. FIGO-Stadium

Bei Betrachtung der FIGO-Stadien wurden bei operierten Patientinnen die pathologisch erbrachten Befunde und bei nicht operierten Patientinnen die klinisch erbrachten Tumor-Daten ausgewertet. Die meisten Vulvakarzinome (48/104) waren im FIGO-Stadium I. Die Tumore im FIGO-Stadium II und III waren fast gleich mit 23 bzw. 22 Fällen verteilt. Bei neun Patientinnen waren die Vulvakarzinome im FIGO-Stadium IVa und bei zwei Patientinnen im Stadium IVb.

Tabelle 24: Übersicht über FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Anzahl	Prozent
I	48	46,2
IA	9	8,7
IB	39	37,5
II	23	22,1
III	22	21,2
IV A	9	8,7
IV B	2	1,9
Gesamt	104	100

4.2.3. Therapie

4.2.3.1. Übersicht über die Therapiearten

Von insgesamt 104 Patientinnen mit einem invasiven Vulvakarzinom wurden 91 Patientinnen (87,5%) operiert. Von diesen Patientinnen erhielten 76 Patientinnen keine weitere adjuvante Therapie, in 15 Fällen wurde eine Strahlentherapie angeschlossen. Eine primäre Strahlentherapie wurde in elf Fällen (10,6%) durchgeführt, ohne dass eine weitere Behandlung erfolgte (soweit aus den vorliegenden Daten hervorgehend). Eine Patientin (1%) erhielt eine primäre Radiochemotherapie (mit Cisplatin und 5-Fluorouracil und nachfolgende Bestrahlung mit 63,9 Gy Gesamtdosis). Bei einer Patientin (1%) konnte bei fortgeschrittenem Vulvakarzinom und reduziertem Allgemeinzustand keine Therapie mehr erfolgen. (s. Tabelle 25).

Tabelle 25: Therapiemodalitäten

Therapieart	Anzahl	Prozent
Primäre operative Therapie	76	73,1
Primäre operative Therapie + Radiatio	15	14,4
Primäre Radiochemotherapie	1	1
Primäre Strahlentherapie (ausschließlich)	11	10,6
Keine Therapie	1*	1
Gesamt	104	100

*Patientin mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom und reduziertem AZ

Die Gründe für den Verzicht auf eine primäre operative Therapie waren in zehn Fällen die Größe des Tumors, so dass die Patientinnen eine primäre Strahlentherapie bekamen. In einem Fall war die Patientin aufgrund des Allgemeinzustandes nicht operationsfähig. Alle 11 Patientinnen bekamen eine primäre und ausschließliche Strahlentherapie. Bei einer anderen Patientin konnte wegen der Sphinkternähe des Tumors keine Operation durchgeführt werden. Eine weitere Patientin hat die Operation abgelehnt (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Grund für keine primäre operative Therapie

Inoperabel wegen der Größe	10
Reduzierter Allgemeinzustand	1
Patientin hat die OP abgelehnt	1
Inoperabel wegen Sphinkternähe	1

4.2.3.2. Operative Therapie

Bei etwa der Hälfte der Patientinnen (53/104) wurde eine Hemivulvektomie durchgeführt. In 32 Fällen (30,8%) wurde zusätzlich eine Lymphadenektomie durchgeführt. Bei neun Patientinnen (8,7%) war eine alleinige wide excision ausreichend, bei zwei Patientinnen (1,9%) wurde der wide excision eine Lymphadenektomie angeschlossen.

In 21 Fällen war eine totale Vulvektomie mit Lymphadenektomie notwendig (20,2%), in 5 Fällen wurde eine totale Vulvektomie ohne Lymphadenektomie durchgeführt. Eine Patientin konnte mit der Laser-Skinektomie therapiert werden (s. Tabelle 27).

Tabelle 27: Übersicht über die Art der Operation der Patientinnen mit Vulvakarzinom

OP-Art	N	%	Lymphadenektomie			
			ja		nein	
			N	%	N	%
wide excision	11	10,6	2	1,9	9	8,7
Hemivulvektomie	53	51	32	30,8	21	20,2
Totale Vulvektomie	26	25	21	20,2	5	4,8
Laser-skinektomie	1	1	0	0,0	1	1,0
Keine Operation	13	12,5				
Gesamt	104	100		52,9		34,6

4.2.3.3. Übersicht über Diagnostik und operative Therapie

Bei der Gesamtheit der diagnostischen Sicherung und der nachfolgenden Therapie zeigten sich verschiedene Vorgehensarten. So wurde bei einigen Patientinnen (34/104) die Erstdiagnose mittels Probeentnahme gestellt, dann folgte die stadiengerechte Operation mit Hemivulvektomie (19 Frauen) bzw. totaler Vulvektomie (15 Frauen) und inguinaler (ggf. zusätzlicher pelviner) Lymphonodektomie (Tabelle 28). Bei 19 Patientinnen wurde nach der Probeentnahme mit Nachweis eines invasiven Karzinoms die entsprechende Hemivulvektomie (12 Frauen) oder totale Vulvektomie (5 Fälle) durchgeführt. Bei einer Patientin wurde eine wide excision und bei einer Patientin eine Laserskinektomie durchgeführt. Die Lymphonodektomie wurde entweder auf Wunsch der Patientin oder bei reduziertem Allgemeinzustand der Patientin nicht durchgeführt. Bei einer Patientin war der Grund für Verzicht auf eine Lymphonodektomie aus der Krankenakte nicht ersichtlich. In 13 Fällen wurde die Diagnose zwar mittels Tumorexstirpation (so genannte diagnostische Entnahme) gestellt, aufgrund der nicht

ausreichenden Karzinomentfernung war allerdings eine Nachresektion zusätzlich zur stadiengerechten Lymphonodektomie notwendig. Bei drei Frauen wurde nach der histologischen Sicherung mittels Probeentnahme die Hemivulvektomie mit alleiniger Sentinellymphknotenentfernung durchgeführt. Bei vier weiteren Patientinnen erfolgte die Diagnosesicherung mittels Probeentnahme, danach folgte wide excision (1 Frau) bzw. Hemivulvektomie (3 Frauen). Bei dem Tumorstadium pT1a war kein weiterer Eingriff an den regionalen Lymphknoten notwendig. 13 Patientinnen haben aus den bereits beschriebenen Gründen keine operative Behandlung erhalten. Über die Vielfalt des diagnostischen Vorgehens und die nachfolgenden Therapien gibt die unten stehenden Tabellen 28 eine Übersicht.

Tabelle 28: Art der Diagnostik und Therapie

Art der Diagnostik und Therapie	N
ED mittels PE, dann stadiengerechte OP mit Hemivulvektomie (in 19 Fällen) bzw. Vulvektomie (in 15 Fällen) und LNE	34
ED mittels PE, dann wide excision (1 Fall), Hemivulvektomie (12 Fälle), totale Vulvektomie (5 Fälle) und Laserskinnektomie (1 Fall), ohne LNE bei red. AZ mit/ohne Vorhandensein von Fernmetastasen (16 Fälle) oder Wunsch der Patientin (2 Fall), Grund unklar (1 Fall)	19
ED mittels DE, dann da nicht im Gesunden entfernt nochmals Nachresektion i.S. einer wide excision (1 Fall), Hemivulvektomie (7 Fälle) und Vulvektomie (5 Fälle) und LNE	13
keine operative Therapie	13
ED mittels PE, dann Hemivulvektomie mit SNL (neg.) , keine weitere LNE	3
ED mittels PE, dann Hemivulvektomie in 3 Fällen und wide excision (1 Fall), keine weitere LNE bei pT1a	4
ED mittels DE mit vollst. Entfernung des Tumors, keine weitere LNE auf Wunsch der Patientin (2 Fälle) oder bei red. AZ (2 Fälle), Grund unklar (1 Fall)	5
ED mittels DE, Tumor nicht vollständig entfernt, Nachresektion i.S. wide excision (2 Fälle) und Hemivulvektomie (4 Fälle) ohne nachfolgende LNE: auf Wunsch der Pat (1 Fall), red. AZ (3 Fälle), pTa1 (1 Fall), Grund unklar (1 Fall)	6
ED mit Hemivulvektomie mit Schnellschnitt mit LNE	2
ED mit Hemivulvektomie ohne Schnellschnitt mit nachfolgender LNE (1 Fall) oder ohne LNE (2 Pat. in red. AZ)	3
ED mittels Lymphknoten-Exstirpation, dann Vulvektomie und LNE	1
ED mittels DE, vollst. Entfernt, nachfolgend lediglich LNE	1

PE= Probeentnahme

DE = diagnostische Entnahme bzw. Tumorexstirpation

ED= Erstdiagnose

SNL = Sentinellymphonodektomie

AZ = Allgemeinzustand

LNE = Lymphonodektomie

4.2.3.4. Lymphonodektomie

Von 104 Patientinnen mit histologisch gesichertem Vulvakarzinom wurde bei 55 Frauen, also bei 53% der Patientinnen, eine inguinale Lymphonodektomie durchgeführt. Bei 36 Frauen (35%) erfolgte ein isolierter Eingriff an der Vulva. Bei 28 Patientinnen (27%) wurde entweder bei reduziertem Allgemeinzustand (inklusive Patientinnen mit fortgeschrittenem Alter) bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen oder auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin die Lymphonodektomie nicht durchgeführt. Fünf Frauen (4,8%) waren durch die lokale Operation ausreichend therapiert. Bei drei Frauen (2,9%) wurde bei bestehender Indikation keine Lymphonodektomie durchgeführt (die Gründe sind aus den Krankenakten nicht ersichtlich).

Tabelle 29: Übersicht über Therapie in Bezug auf die Lymphonodektomie

Beschreibung des Vorgehens	Anzahl	Anzahl
Lymphonodektomie (LNE)	55	
keine Operation	13	
keine Lymphonodektomie	36	
keine Lymphonodektomie wegen Metastasen und red. AZ		1
keine Lymphonodektomie auf Wunsch der Patientin		5
keine Lymphonodektomie bei red. AZ (auch inkl. Patientinnen im fortgeschrittenen Alter)		22
keine Lymphonodektomie indiziert		5
Keine Lymphonodektomie erfolgt bei bestehender Indikation		3
Gesamt	104	36

Tabelle 30 Lymphonodektomie – Art des Eingriffes

	Anzahl	Prozent (bezogen auf alle Pat. mit einer LNE)
Mit Schnellschnitt		
inguinal einseitig	6	10,9
inguinal beidseits	14	25,5
inguinal und pelvin	2	3,6
nur Sentinel-Technik	2	3,6
Ohne Schnellschnitt		
inguinal einseitig	4	7,3
inguinal beidseits	21	38,2
inguinal und pelvin	5	9,1
nur Sentinel - Technik	1	1,8
Gesamt	55	100

Die nachfolgenden Prozentzahlen beziehen sich nur auf die Patientinnen, bei denen eine Lymphonodektomie erfolgt ist (insgesamt 55 Patientinnen).

In 25,5% der Fälle erfolgte eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung während der beidseitigen inguinalen Lymphonodektomie, in 10,9% bei der einseitigen inguinalen Lymphonodektomie und jeweils in 3,6% bei der inguinalen und pelvinen bzw. alleiniger Sentinellymphonodektomie.

Eine Lymphonodektomie ohne einen Schnellschnitt wurde in 38,2% der Fälle bei der bilateralen inguinalen Lymphonodektomie und in 9,1% bei inguinaler und pelviner Lymphonodektomie durchgeführt. Bei einem Fall (1,8%) wurde lediglich ein Sentinellymphknoten ohne Schnellschnittuntersuchung gewonnen.

Somit hat mit 63,6% die Mehrheit der Patientinnen eine bilaterale inguinale Lymphonodektomie bekommen, in 38,2% ohne Schnellschnitt, in 25,5% mit intraoperativem Schnellschnitt.

Tabelle 31: Lymphonodektomie–Art des Eingriffes (Übersicht ohne Angaben des Schnellschnittes)

Art der Lymphonodektomie	Anzahl	Prozent (bezogen auf alle Patientinnen mit einer LNE*; ges = 55 Patientinnen)
Inguinal einseitig	10	18,2
Inguinal bds.	35	63,6
Inguinal und pelvin	7	12,7
nur Sentinel	3	5,5

* LNE = Lymphonodektomie

Im Durchschnitt wurden inguinal je Seite 6,7 Lymphknoten, und pelvin 9,5 Lymphknoten entfernt (siehe Tabelle 32). Davon waren bei 12 Patientinnen (21,8% aller Frauen mit Lymphonodektomie) die inguinalen Lymphknoten befallen. Es zeigten sich bei keiner Patientin pelvine Metastasen (siehe Tabelle 33).

Tabelle 32: Anzahl der entfernten Lymphknoten

	Anzahl der entfernten Lymphknoten: Mittelwert (Min.-Max.)
Inguinal (je Seite)	6,7 /pro Leiste (1-16)
Pelvin (insgesamt)	9,5 / pro inguino-femorale LNE (2-26)

Tabelle 33: Anzahl der entfernten positiven Lymphknoten

	N	Prozent *
Inguinal	12	21,8%
Pelvin (insg.)	0	

* bezogen auf die erfolgte inguinale LNE

Insgesamt wurden bei diesem Patientenkollektiv in 12 Fällen eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt, davon wurde bei neun Frauen eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung und bei drei Patientinnen keine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Zur Markierung wurde in neun Fällen Methylenblau, in zwei Fällen Technetium 99m und in einem Fall eine Kombination aus beiden Verfahren angewandt. Es zeigte sich lediglich bei zwei Patientinnen ein befallener Wächter-Lymphknoten. Die anschließende inguinale Lymphonodektomie bei diesen Frauen zeigte weitere befallene Lymphknoten. In drei Fällen wurde nur eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt, bei negativem Befall des Sentinel-Lymphknoten wurde auf eine weitere Lymphonodektomie verzichtet.

4.2.3.5. Postoperative Komplikationen

Tabelle 34: Postoperative Komplikationen (bei insgesamt 91 operierten Patientinnen)

Komplikation*	Anzahl	Prozent
Wundheilungsstörungen	11	12
Serom inguinal	11	12
Leistenabszess	1	1
Sensibilitätsstörungen im Oberschenkel oder Beinheberschwäche	3	3,3
Erysipel	1	1
Harnwegsinfekt	1	1
Durchgangssyndrom	1	1

* Mehrfachnennungen sind möglich

Bei ca. einem Drittel (27/91) der operierten Patientinnen trat eine Komplikation auf. Am häufigsten (jeweils in 11 Fällen) waren eine lokale Wundheilungsstörung und inguinale Serome. Die anderen Komplikationen, auch die eher seltenen, sind in der Tabelle 34 dargestellt.

4.2.4. Strahlentherapie

4.2.4.1. Übersicht über Strahlentherapie

Von insgesamt 104 Patientinnen mit histologisch gesichertem Vulvakarzinom bekamen 11 (10,6%) Patientinnen eine primäre und 15 (14,4%) Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie.

4.2.4.2 Primäre Strahlentherapie

Von den Patientinnen, die eine primäre Strahlentherapie bekommen haben, waren acht Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium cT3 mit positiven Lymphknoten. Eine detaillierte Übersicht über die TNM-Stadien und FIGO-Stadien geben die Tabellen 35 und 36. Bei einer Patientin bestand der Verdacht auf Fernmetastasen, die anderen befanden sich im cM0-Stadium (8 Fälle) bzw. cMx-Stadium (2 Fälle).

Tabelle 35: Übersicht über klinische T- und N-Stadien bei primärer Strahlentherapie

cT-Stadium	Anzahl	cN-Stadium	Anzahl
cT1	0	cN0	4
cT2	2	cN1	3
cT3	8	cN2	4
cT4	1		

Tabelle 36: Übersicht nach FIGO-Stadien bei primärer Strahlentherapie

FIGO-Stadium	Anzahl
I	0
II	1
III	6
IVa	4
IVb	0

Die Gründe für die primäre Strahlentherapie waren in neun Fällen entsprechend den Leitlinien der DGGG das klinische Tumorstadium. Eine Patientin hat die operative Therapie abgelehnt, der Radiatio jedoch zugestimmt. Bei einer anderen Patientin wurde wegen des reduzierten Allgemeinzustandes von einer Operation abgesehen und die primäre Bestrahlung als Alternative durchgeführt.

4.2.4.3. Adjuvante Strahlentherapie

Eine adjuvante Strahlentherapie wäre nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bei insgesamt 28 Patienten indiziert gewesen, wurde aber nur bei 15 Patientinnen durchgeführt. Bei den 13 Frauen, die keine adjuvante Strahlentherapie erhielten, hatten sechs Patientinnen die empfohlene adjuvante Therapie abgelehnt. Bei sieben Patientinnen wurde nach der Vorstellung der

Patientinnen in der Tumorkonferenz wegen des reduzierten Allgemeinzustandes auf die Radiatio verzichtet.

Nach Vorstellung der Fälle in der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde bei den Patientinnen im FIGO-Stadium IB und II entweder bei einem knapp resezierten Tumor oder bei einem nachgewiesenen Gefäß- oder Lymphgefäßeinbruch eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt.

Tabelle 37: Anzahl der Patientinnen mit adjuvanter Strahlentherapie entsprechend dem FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Anzahl
Ia	0
Ib	3
II	3
III	4
IVa	4
IVb	1

4.2.5. Primäre Radiochemotherapie

Bei einer Patientin mit einem invasiven Vulvakarzinom, die sich im FIGO-Stadium IVa befand, wurde durch die primäre Radiochemotherapie mit 82,5 mg Cisplatin und 4 x 1650 mg 5-Fluorouracil über 2 Zyklen durchgeführt und eine komplette Remission erzielt. Die 46-jährige Patientin war Ende 2008 drei Jahre nach der Erstdiagnose rezidivfrei.

4.2.6. Gesamtüberleben

Das Follow-up der Patientinnen erfolgte für diese Arbeit bis Ende 2008. Dabei konnten 93 von 104 Patientinnen verfolgt werden, bei 11 Patientinnen gab es keine Informationen. Von insgesamt 104 Patientinnen sind 39 (37,5%) verstorben, der Tumor war in 13 Fällen die Todesursache. Eine Übersicht über die einzelnen Todesursachen gibt die Tabelle 38.

Tabelle 38: Todesursachen

Todesursache	N
Tumorbedingt	13
Herz-Kreislauf-Versagen	1
Andere Ursache	2
unbekannt	23

4.2.6.1. Gesamtüberleben nach Lokalisation des Tumors

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 17) und die Tabelle 39 zeigen das Gesamtüberleben (Overall Survival) von Patientinnen mit Vulvakarzinom, adjustiert nach dem Alter, innerhalb der ersten 5 Jahre in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. So ist das Gesamtüberleben in der vorliegenden Studie für Patientinnen mit der Tumorlokalisation im Bereich der hinteren Kommissur im ersten Jahr 100% und nimmt mit der Zeit ab, so dass sie im fünften Jahr 86% beträgt (siehe Tabelle 39). Die Patientinnen mit der Tumorlokalisation an der Labia majora weisen eine Überlebensrate von 78% im ersten Jahr auf, im fünften Jahr beträgt sie 34%. Ähnlich verhält sich das Gesamtüberleben bei den Patientinnen mit den Tumoren im Bereich der Labia minora bis zum zweiten Jahr und liegt ab dem dritten Jahr etwas höher mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 48%. Bei den Patientinnen mit der Tumorlokalisation an der Klitoris ist die 1-Jahres-Überlebensrate 93%, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 57%. Die niedrigsten Überlebensraten ergaben sich bei den Patientinnen mit den Tumoren, die sich über mehrere Vulvabereiche ausbreiten: Hier ist das Gesamtüberleben im ersten Jahr 48% und im fünften Jahr beträgt es 26%.

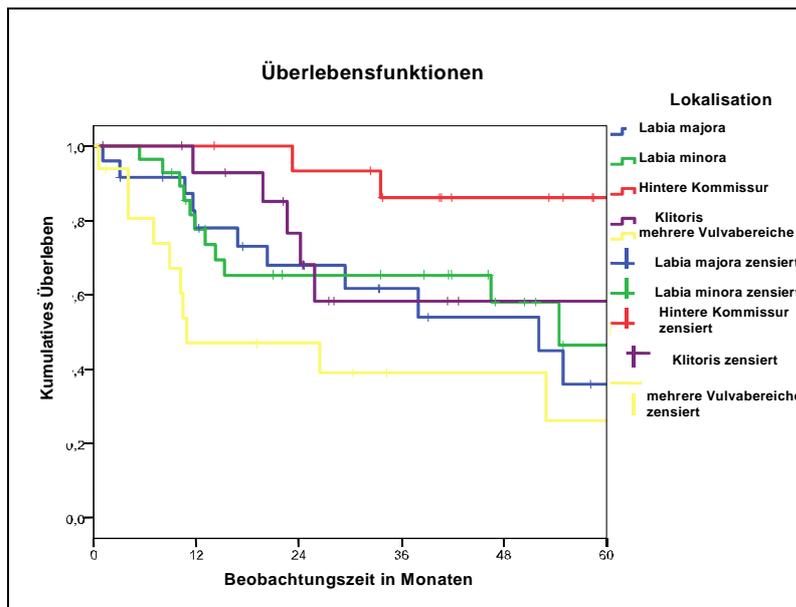


Abb. 17: Überlebensfunktion nach Tumorlokalisierung

Tabelle 39: Gesamtüberleben nach Lokalisation

Lokalisation	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
Labia majora	24	73,25	78	68	62	54	34	1	Referenz	
Labia minora	28	70,21	78	65	65	59	48	1,292	0,559	2,988
hintere Kommissur	16	64,06	100	94	86	86	86	0,227	0,050	1,040
Klitoris	16	68,38	93	78	57	57	57	0,903	0,309	2,639
Ausbreitung über mehrere Vulvabereiche *	16	74,19	48	48	39	39	26	3,009	1,221	7,413

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95% Konfidenzintervall (CI) für Lokalisation adjustiert nach dem Alter
RR = relatives Risiko

*multizentrische Tumoren sind wegen der geringen Zahlen (N=3) nicht in die Berechnung eingegangen

Wenn die Labia majora als Referenz gewählt wird, haben altersadjustiert Frauen mit Tumoren mit der Ausbreitung über mehrere Vulvabereiche ein 3-faches Risiko zu sterben. Dieses Risiko ist signifikant (siehe Tabelle 39).

4.2.6.2. Überlebensraten nach Alter

Die Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 18 zeigen das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter.

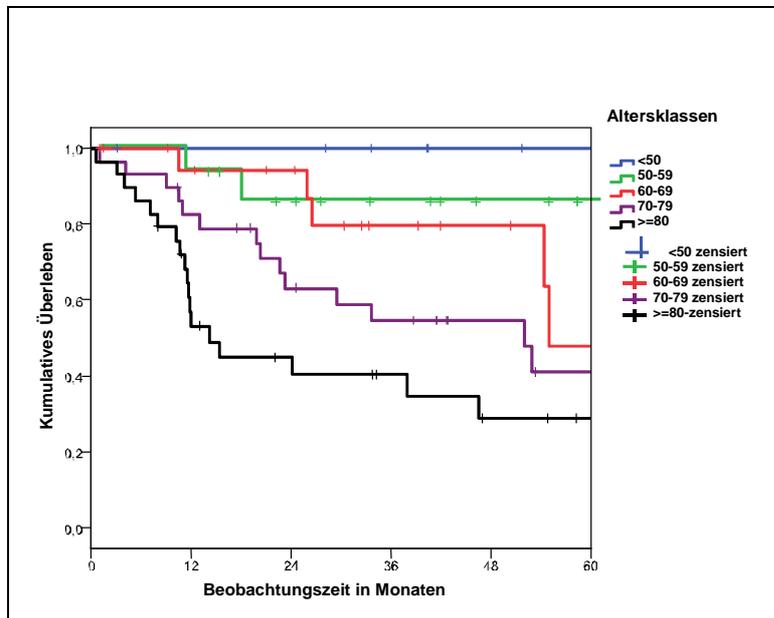


Abb. 18 Überlebensraten nach Altersgruppen

Tabelle 40: Überlebensraten nach Alter

Altersklassen	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren				
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
< 50	10	41,70	100	100	100	100	100
50-59	16	54,31	94	87	87	87	87
60-69	20	65,30	95	95	79	79	50
70-79	29	74,72	82	64	55	55	41
80-89	20	83,55	44	44	37	29	29
>= 90	9	91,89	76	49	49	24	24

Wie die Tabelle 40 und die Abbildung 18 zeigen, fällt die Gesamtüberlebensrate mit fortgeschrittenem Alter ab. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei unter 50-Jährigen 100% und bei unter 60-Jährigen 87%. Ab 60 Jahren fällt die 5-Jahres-Überlebensrate um die Hälfte ab und sinkt dann kontinuierlich. Dabei muss man anmerken, dass die Gruppe der unter 50-Jährigen und die Gruppe der über 90-Jährigen wegen ihrer geringen Fallzahl sehr kritisch betrachtet werden muss.

4.2.6.3. Überlebenskurven nach dem T-Stadium

Für die Berechnung der Jahresüberlebensrate war aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Gruppen ein Zusammenführen von T1a und T1b notwendig. Die Gruppe T4 mit nur einer Patientin musste wegen der geringen Fallzahl aus der Betrachtung herausgenommen werden. Bei den Tumorstadien wurde bei den operierten Patientinnen die pT-Stadieneinteilung und bei nicht operierten Patientinnen die cT-Stadieneinteilung verwendet.

Die Kaplan-Meier-Kurve in der Abbildung 19 sowie die Tabelle 41 zeigen das Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom in Abhängigkeit vom T-Stadium, adjustiert nach dem Alter. So beträgt in unserer Studie das Gesamtüberleben der Patientinnen im T1-Stadium im ersten Jahr 96% und reduziert sich im fünften Jahr auf 64%. Im T2-Stadium ist das Gesamtüberleben im ersten Jahr 75% und im fünften Jahr 28%. T3-Stadium zeigt sich konstant vom ersten bis zum fünften Jahr bei 45%.

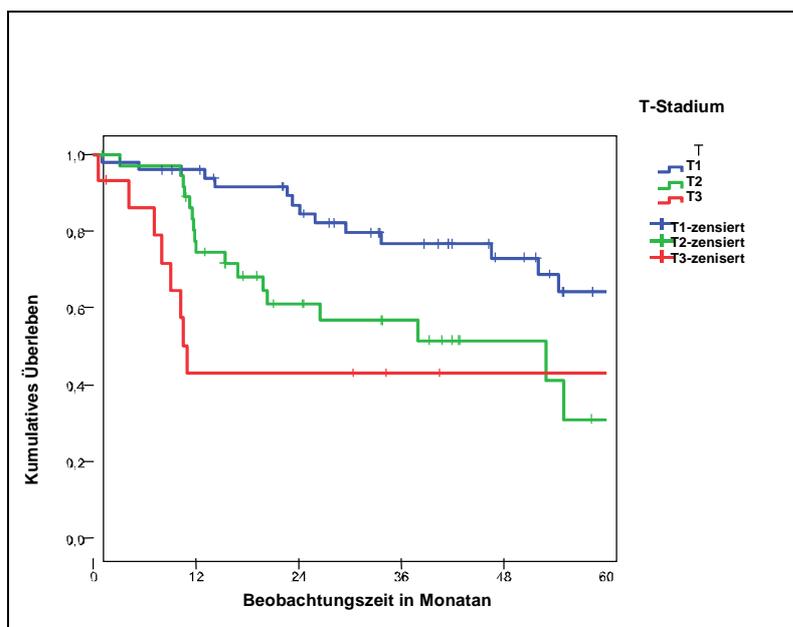


Abb. 19: Überlebensrate nach T-Stadium unabhängig von dem therapeutischen Vorgehen

Tabelle 41: Überlebensraten nach T-Stadium

T	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
T1	51	65,96	96	87	77	73	64	1	Referenz	
T2	37	72,84	75	62	58	51	28	1,48	0,71	3,12
T3	15	74,00	45	45	45	45	45	2,28	0,94	5,53

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für T adjustiert nach dem Alter
RR = relatives Risiko

Es zeigt sich eindeutig, dass die Überlebensrate mit fortgeschrittenem T-Stadium abnimmt (siehe Abbildung 19 und Tabelle 41). Statistisch finden sich jedoch keine Unterschiede in Abhängigkeit vom T-Stadium.

4.2.6.4. Überlebensraten nach dem Nodalstadium

Die Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 20 sowie die Tabelle 42 zeigen die Überlebensraten der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom in Abhängigkeit von dem Nodalstadium. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei den nodalnegativen Patientinnen 73%, bei den nodalpositiven ist sie 63%. Bei den nur lokal an der Vulva operierten Patientinnen (ohne Lymphadenektomie) fällt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 33%. Am niedrigsten ist das Gesamtüberleben bei den nicht operierten Patientinnen, es beträgt 18%.

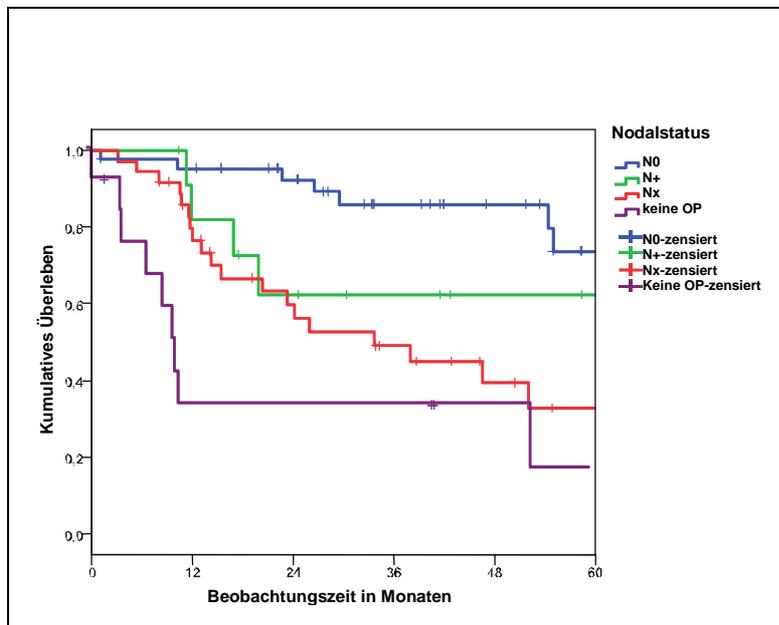


Abb. 20: Überlebensraten nach Nodalstadium

Tabelle 42: Überlebensraten nach Nodalstadium

Nodalstatus	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
N0	43	61,84	95	93	86	86	73	1	Referenz	
N+	12	71,83	83	63	63	63	63	1,853	,536	6,403
NX	36	78,08	77	60	49	40	33	2,163	,852	5,493
keine OP	13	71,15	36	36	36	36	18	11,078	3,977	30,858

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für N adjustiert nach dem Alter
RR = relatives Risiko

Es fällt auf, dass die Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eine geringere Überlebensrate haben als die Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen. Dies ist jedoch statistisch nicht signifikant. Dafür liegen die Überlebensraten der nicht operierten Patientinnen stark unter denen der anderen Patientinnen, das ist statistisch signifikant. Sie haben sogar ein 11fach erhöhtes Risiko zu sterben verglichen mit den nodalnegativen Patientinnen nach Altersadjustierung.

4.2.6.5. Überlebensraten nach FIGO-Stadien

Bei der Zuordnung der FIGO-Stadien wurden bei den operierten Patientinnen die Befunde entsprechend der pathologischen Untersuchung (also pT-, pN-Stadien) und bei nicht operierten Patientinnen die klinische Einschätzung (also cT-, cN-, cM-Stadien) benutzt. Für die nachfolgende Darstellung der Überlebenszeit musste aus statistischen Gründen bei sonst sehr kleinen Fallzahlen auf die Unterteilung in das Stadium I A und I B, sowie IVa und IVb verzichtet werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 21 und die Tabelle 43 zeigen die Überlebensraten in Abhängigkeit von den FIGO-Stadien. Die Gesamtüberlebensrate der Patientinnen mit FIGO-Stadium I liegt im ersten Jahr bei 96% und fällt bis zum fünften Jahr auf 63% ab. Bei Patientinnen im FIGO-Stadium II fällt die Gesamtüberlebensrate von 86% im ersten Jahr auf 34% im fünften Jahr. Bei Patientinnen mit FIGO-Stadium III beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 43%. Der Anschein, dass das Stadium III eine besonders schlechte Prognose hat, wird bei der Altersadjustierung relativiert (siehe Tabelle 43). Statistisch gesehen hatten die Patientinnen im Stadium IV das größte Risiko an dem Vulvakarzinom zu sterben. Nur Patientinnen im FIGO-Stadium IV hatten nach Altersadjustierung ein signifikant höheres Risiko zu versterben.

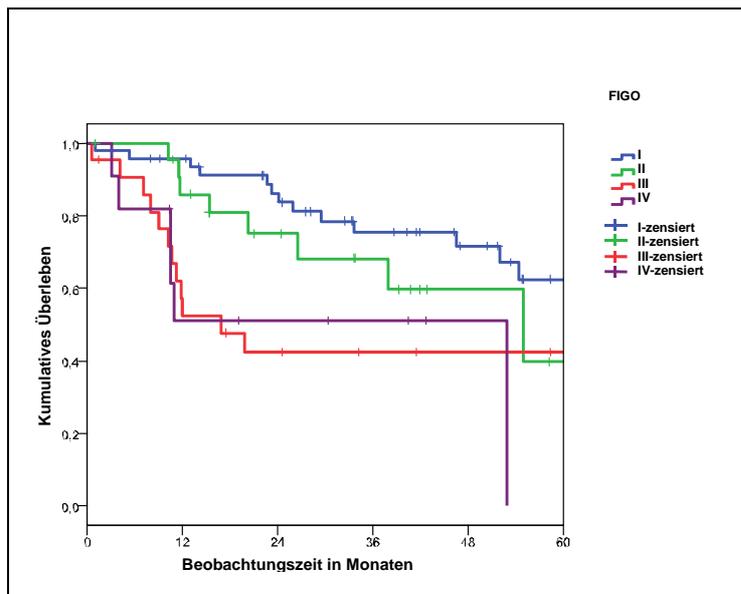


Abb. 21: Überlebensraten nach FIGO-Stadium

Tabelle 43: Überlebensrate nach FIGO-Stadium

FIGO	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
I	48	65,94	96	86	76	72	63	1	Referenz	
II	23	70,30	86	76	68	57	34	,966	,390	2,389
III	22	76,23	53	43	43	43	43	1,749	,796	3,844
IV	11	72,55	52	52	52	52	0	3,193	1,209	8,433

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für FIGO adjustiert nach dem Alter
 RR = relatives Risiko

4.2.6.6. Überlebensrate nach Therapieart

In der Abbildung 22 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven die 1- bis 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Therapieart. Die Gesamtüberlebensrate beträgt bei den Patientinnen, die eine primäre Operation erhalten haben, im ersten Jahr 89% und fällt bis zum fünften Jahr auf 58% ab (siehe Tabelle 44). Es folgen die Patientinnen mit kombinierter operativer Therapie und adjuvanter Radiatio mit einer Gesamtüberlebensrate im ersten Jahr von 72% mit Verringerung in den nächsten Jahren. Am niedrigsten liegen die Überlebensraten von Patientinnen, die eine primäre Radiatio bekommen haben.

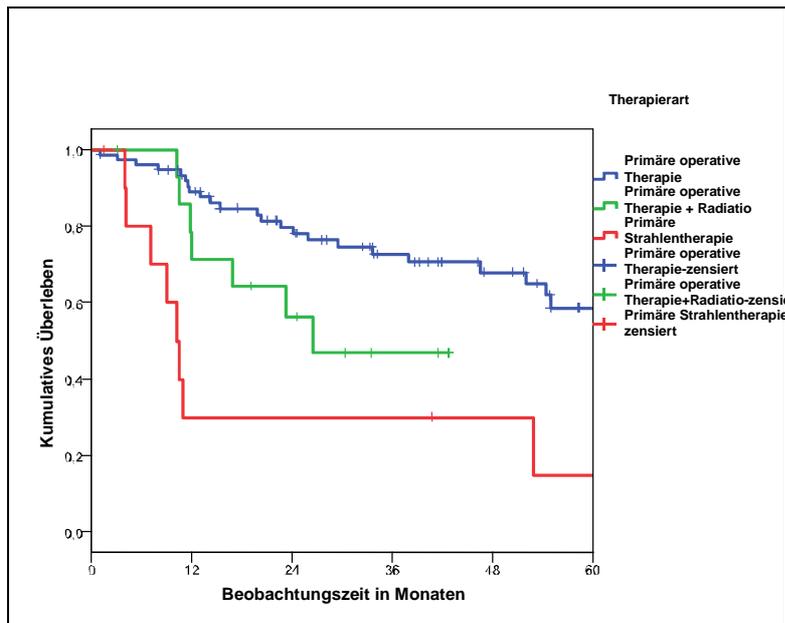


Abb. 22: Überlebensrate nach Therapieart

Tabelle 44: Überlebensraten nach der Art der Therapie

Therapie	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
Primäre Operation	76	70,08	89	80	73	68	58	1	Referenz	
Operation + Radiotherapie	15	67,07	72	57	47	47	-	3,034	1,229	7,486
primäre Radiotherapie	11	72,45	33	33	33	17	17	8,225	3,400	19,897

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für Therapie adjustiert nach dem Alter
RR = relatives Risiko

Die zusätzliche Radiatio oder die neoadjuvante Strahlentherapie ergeben ein signifikant höheres Sterberisiko auch nach der Altersadjustierung (siehe Tabelle 44).

4.2.6.7. Überlebensraten nach Tumorgröße

Die in der Abbildung 23 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigen, dass die Tumore, die kleiner als zwei Zentimeter sind, die höchsten Gesamtüberlebensraten aufweisen. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe bei 68% (siehe Tabelle 45). Es folgen die Tumore von zwei bis 5,9 Zentimeter mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 39%. Adjustiert nach dem Alter haben nur die Patientinnen mit Tumoren, die sechs Zentimeter oder größer sind, mit der 5-Jahres-Überlebensrate von 33% ein signifikantes höheres Sterberisiko (siehe Tabelle 45).

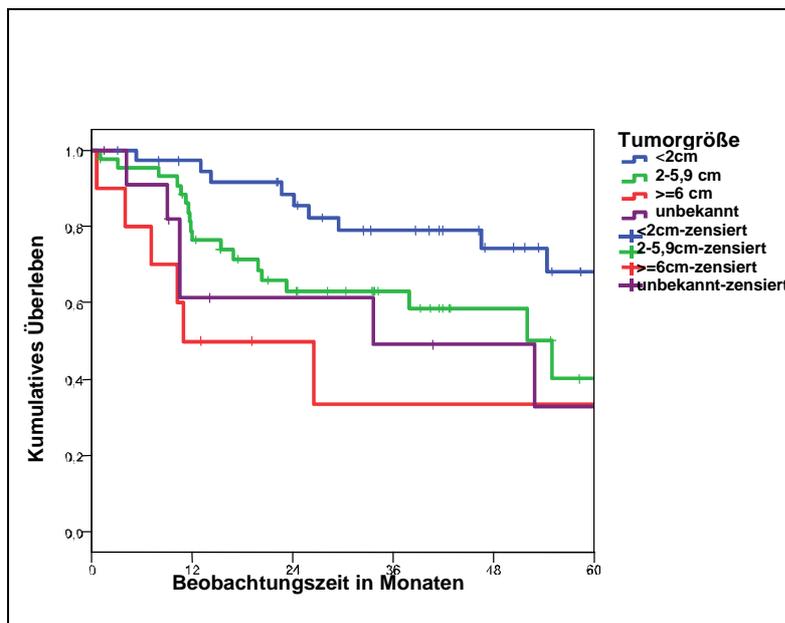


Abb. 23: Überlebensrate nach Tumorgröße

Tabelle 45: Überlebensraten nach Tumorgröße

Tumorgröße	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
< 2cm	38	65,08	97	88	79	74	68	1	Referenz	
2-5,9 cm	44	72,48	77	64	64	58	39	1,071	0,472	2,432
>=6cm	10	77,40	50	50	33	33	33	3,205	1,135	9,044
unbekannt	12	68,42	64	64	51	51	34	2,637	0,946	7,347

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für Tumorgröße adjustiert nach dem Alter
RR = relatives Risiko

4.2.6.8. Überlebensraten nach Grading

Die Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 24 sowie die Tabelle 46 zeigen das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Tumorgrading. So liegt 5-Jahres-Überlebensrate in der vorliegenden Studie bei den Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren (G1) bei 40%, und bei mäßig (G2) bzw. gering differenzierten Tumoren (G3) bei 54% bzw. 53% (siehe Tabelle 46). Eine Patientin mit unbestimmtem Tumorgrading (Gx) ist nicht in die Berechnung eingegangen.

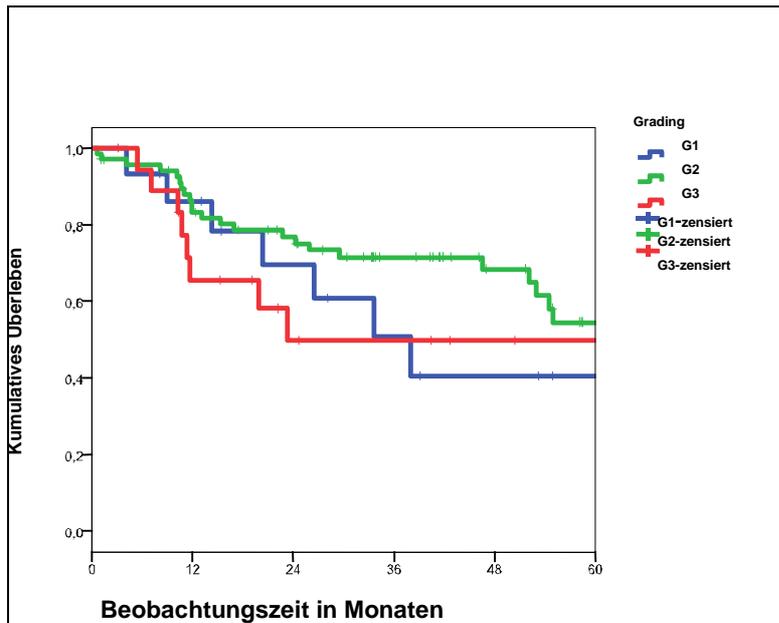


Abb. 24: Überlebensrate nach Grading

Tabelle 46: Überlebensraten nach Grading

Grading	N	Mittelwert Alter	Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
G1	15	73,40	86	71	52	40	40	1	Referenz	
G2	69	68,29	84	77	71	69	54	0,818	0,349	1,919
G3	19	71,79	67	53	53	53	53	1,335	0,478	3,730

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95% Konfidenzintervall (CI) für das Grading adjustiert nach dem Alter.
RR = relatives Risiko

Nach Altersadjustierung hatte das Grading in unserem Untersuchungsmaterial keinen unabhängigen Einfluss auf das Überleben (siehe Tabelle 46).

4.2.7. Rezidive

4.2.7.1. Übersicht

Von insgesamt 104 Patientinnen mit einem invasiven Karzinom wurden 80 Patientinnen (76,9%) mit einer primären Operation mit Entfernung des kompletten Tumors (R0-Resektion) behandelt. Davon bekamen 15 Patientinnen (14,4% von Gesamtkollektivs) ein Rezidiv. Bei 11 Frauen (10,6%) konnte der Tumor nicht vollständig entfernt werden. Die Tabelle 47 gibt eine Übersicht über die Lokalisation der einzelnen Rezidive.

Tabelle 47: Rezidivlokalisierung

Lokalisation von Rezidiv	Anzahl (Prozente)
Lokal	4 (26,7%)
Inguinale LK	8 (53,3%)
Inguinal und lokal	2 (13,3%)
Mons pubis	1 (6,7%)

4.2.7.2. Rezidivfreie Überlebensraten nach FIGO-Stadien

Die Kaplan-Meier-Kurven in der Abbildung 25 sowie die Tabelle 48 zeigen das rezidivfreie Gesamtüberleben nach FIGO-Stadien.

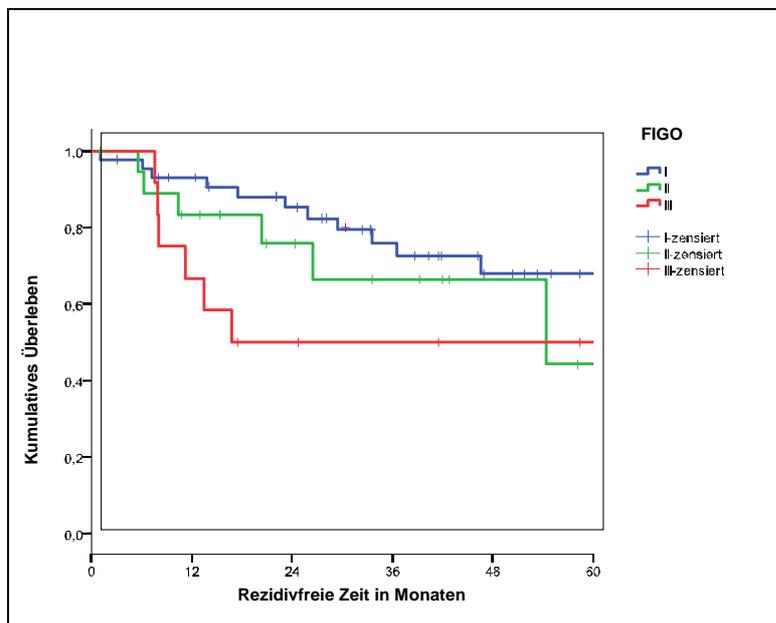


Abb. 25: Rezidivfreie Zeit nach FIGO-Stadien

Tabelle 48: Rezidivfreies Gesamtüberleben nach FIGO-Stadien

FIGO	N	Mittelwert Alter	Relapse-free survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
I	44	64,34	93	85	76	68	68	1	Referenz	
II	19	67,95	83	76	67	67	40	1,317	0,483	3,594
III	12	74,83	67	49	49	49	49	1,525	0,549	4,234
IV	5	73,40	78	78	78	78		0,867	0,111	6,750

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für FIGO adjustiert nach dem Alter für die tumorfreie Zeit
RR = relatives Risiko

Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug im FIGO-Stadium I 68%, und fiel für die Stadien II und III auf 40 bzw. 49% ab. Es ließen sich statistisch keine Unterschiede bei den einzelnen FIGO-Stadien berechnen. Wegen der kleinen Patientinnenanzahl konnte das FIGO-Stadium IV bei dieser Patientinnen-Population nicht berücksichtigt werden (siehe Abbildung 25).

4.2.7.3. Überlebensraten in Abhängigkeit von der stadiengerechten Therapie

Bei der Betrachtung der einzelnen Therapie in unserer Studie wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Patientinnen, die nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (21) eine stadiengerechte Therapie erhalten haben und solche, die keine ausreichende Therapie bekamen oder bekommen konnten. Die Tabelle 49 sowie die Abbildung 26 zeigen das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von der Therapie.

Tabelle 49: Überlebensraten in Abhängigkeit von der stadiengerechten Therapie

Stadiengerechte OP	N	Mittelwert Alter	Relaps-free Overall Survival in % und Jahren					Hazard-Rate		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	RR	95% CI	
ja	53	63,19	94	90	79	75	75	1	Referenz	
nein	27	75,48	69	50	50	43	42	2,593	1,090	6,167

Cox-Regression mit Hazard-Rate und 95 % Konfidenzintervall (CI) für stadiengerechte Operation adjustiert nach dem Alter für die tumorfreie Zeit.

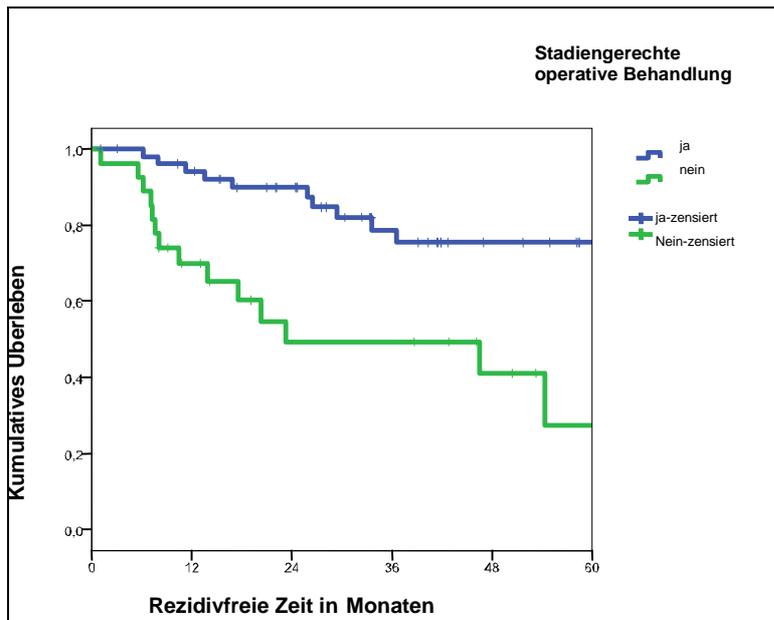


Abb. 26: Rezidivfreie Zeit nach Behandlungsart

Von insgesamt 104 Patientinnen mit einem invasiven Karzinom wurden 80 Patientinnen (76,9%) mit einer primären Operation mit Entfernung des kompletten Tumors (R0-Resektion) behandelt.

Davon haben 53 Frauen eine stadiengerecht angepasste operative Therapie erhalten. Die Übersicht über die Überlebensraten, adjustiert nach Alter, gibt die Tabelle 49 wieder. Die statistische Auswertung der einzelnen Gruppen zeigte, dass im Vergleich mit den Patientinnen, die eine ausreichende Operation bekommen haben, eine nicht stadiengerechte Operation das rezidivfreie Gesamtüberleben der Patientinnen um das 2,6fache verschlechtert (siehe Tabelle 49).

4.3. Klinischer Vergleich zwischen den Patientinnen mit einem Carcinoma in situ und den Patientinnen mit einem Vulvakarzinom.

Wenn man die Gruppen der Patientinnen mit invasiven Karzinomen mit der Gruppe der Carcinoma in situ vergleicht, dann zeigen sich signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter (siehe Abbildung 27) und die Anzahl der geborenen Kinder. So sind die Frauen, die ein invasives Karzinom hatten, mit dem Durchschnittsalter von ca. 69 Jahren signifikant älter und haben im Durchschnitt mit 1,68 mehr Kinder geboren als die Frauen in der Gruppe der Carcinoma in situ mit einem Altersdurchschnitt von 58 Jahren und 1,13 Geburten (siehe Tabellen 50 und 51).

Tabelle 50: Altersvergleich zwischen den Patientinnen mit einem invasiven Karzinom und Carcinoma in situ der Vulva

Alter	Mittelwert (Minimum- Maximum)	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Signifikanz p*
			Untergrenze	Obergrenze	
Invasives Karzinom	69,78 (26-94)	14,6	66,93	72,62	p=0,001
Carcinoma in situ	58,63 (21-85)	17,3	52,38	64,87	

*signifikant bei $p \leq 0,05$

Tabelle 51: Vergleich zwischen den Patientinnen mit einem invasiven Karzinom und Carcinoma ins situ der Vulva bezüglich des Partus

Partus	Mittelwert (Minimum- Maximum)	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Signifikanz p*
			Untergrenze	Obergrenze	
Invasives Karzinom	1,68 (0-5)	1,30	1,40	1,96	p = 0,034
Carcinoma in situ	1,13 (0-3)	0,95	0,78	1,48	

*signifikant bei $p \leq 0,05$

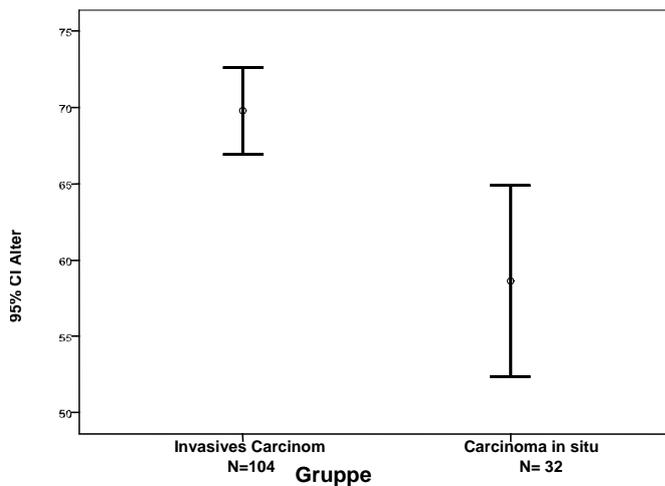


Abb. 27: Altersvergleich zwischen den Patientinnen mit einem invasiven Karzinom und Carcinoma in situ der Vulva

5. Diskussion

5.1. Übersicht über die Arbeit

In diese retrospektive Studie konnten von 2001 bis 2007 136 Patientinnen aus den sechs Frauenklinken des Berliner Vivantes Klinik Konzerns eingeschlossen werden. Das zeigt noch einmal deutlich, wie selten die präinvasiven und invasiven Vulvaveränderungen sind.

Die Anzahl der Patientinnen mit präinvasiven und invasiven Erkrankungen hat in dem Untersuchungszeitraum allerdings kontinuierlich zugenommen. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde im Jahr 2001 bei zehn Patientinnen ein Vulvakarzinom diagnostiziert, im Jahr 2006 waren es bereits 22 Patientinnen.

Bei den präinvasiven Vulvaveränderungen war ebenfalls eine Zunahme von zwei Patientinnen im Jahr 2001 auf zehn Patientinnen im Jahr 2006 festzustellen. Die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit wurde auch in zahlreichen anderen Untersuchungen gezeigt (2, 29, 46, 75, 80). Im Gegensatz zu diesen Angaben ist in der vorliegenden Arbeit im Jahr 2007 eine leicht abfallende Tendenz sowohl bei invasiven Erkrankungen, als auch bei den Carcinoma in situ zu verzeichnen. Dies ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Früher wurde das Vulvakarzinom als Erkrankung der älteren Frau angesehen. Mittlerweile erkranken immer mehr jüngere Frauen an einem Vulvakarzinom (2, 21, 24, 34, 38, 73). Diese Tendenz wird auch anhand dieser Studie gezeigt. Die jüngste Patientin mit präinvasiven Veränderungen war 21 Jahre alt. Die jüngste Patientin mit einem invasiven Karzinom war erst 26 Jahre alt. Das Alter der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom betrug im Durchschnitt 69,7 Jahre, die Patientinnen mit einem Carcinoma in situ waren mit 58,6 Jahren statistisch signifikant jünger. Diese Altersangaben korrelieren mit den Literaturangaben (1, 9, 12, 34, 47, 70, 71). Eine eindeutige Einteilung in zwei Arten von Vulvakarzinom, das der „älteren“ Frau ohne einen HPV-Nachweis und das HPV-abhängige, bei der „jüngeren“ Frau vorkommende, ist nicht eindeutig möglich. Es wäre aber angesichts der 2007 in Deutschland eingeführten HPV-Impfung sehr interessant, wie sich das HPV-abhängige Vulvakarzinom weiter entwickelt (24). Eine HPV-Bestimmung wurde bei dem gesamten Patientinnen-Kollektiv von 136 Frauen nur bei 16 Frauen durchgeführt. Bei fünf Patientinnen mit Vulvakarzinom waren anamnestisch präinvasive oder invasive

Veränderungen der Zervix bekannt. Zwei Frauen wurden wegen eines Carcinoma in situ der Vulva behandelt. Bei diesen kleinen Fallzahlen konnte in dieser Untersuchung der in der Literatur (2, 35, 38, 42, 43, 52, 53, 60, 61, 87) beschriebene Einfluss einer HPV-Infektion auf präinvasive und invasive Veränderungen nicht bewiesen werden. Dieses Thema bedarf weiterer Studien mit größeren Patientinnenzahlen.

Es gab in unserer Studie einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,034$) bezüglich der Anzahl der Geburten zwischen den Patientinnen mit Carcinoma in situ (Mittelwert des Partus 1,13) und den Patientinnen mit invasiven Vulvakarzinom (Mittelwert des Partus 1,68) (siehe Tabelle 51). Es gibt in der Literatur nur wenige Angaben zum Einfluss der Geburten auf die Veränderungen an der Vulva. Rosen et al. (71) konnten bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit invasivem Karzinom keinen Unterschied zwischen den Nullipara und den Frauen mit erfolgten Schwangerschaften nachweisen.

5.2. Alter

Das Alter scheint das Gesamtüberleben bei den Patientinnen mit Vulvakarzinom zu beeinflussen. So lag in dieser Arbeit die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen unter 60 Jahren bei 87%, bei über 70-jährigen hat sie sich auf 41% verringert und nahm mit zunehmendem Alter weiter ab. Die Daten des 26. FIGO Annual-Reports (9) liefern vergleichbare Daten mit maximaler 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen unter 60 Jahren von knapp über 70 Prozent. Bei Frauen über 70 Jahren liegt sie bereits bei maximal 53%. Rosen et al. (71) haben einen signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens bei Patientinnen jenseits der siebten Lebensdekade festgestellt. Auch Blecharz et al. (12) zeigten ein abnehmendes Gesamtüberleben der über 70-jährigen Patientinnen.

5.3. Histologischer Typ

In über 90% der Fälle handelt es sich in der vorliegenden Arbeit um ein plattenepitheliales Vulvakarzinom. In der Literatur finden sich ähnliche Angaben. Im 26. FIGO Annual-Report (9) hatte die Mehrheit (86 %), in einer Studie von Blecharz et al. (12) mehr als 90% der untersuchten Frauen ein plattenepitheliales Vulvakarzinom.

Baandrup et al. (6) fanden in 76%, Rosen et al. (71) in 91,4%, Ghebre et al. (30) in 98% ein plattenepitheliales Vulvakarzinom.

5.4. Grading

In unserer Studie waren 14,4% der Vulvakarzinome gut, 66,3% mäßig und 18,3% der Tumoren schlecht differenziert. Es konnte kein Einfluss des Tumorgradings auf die Prognose nachgewiesen werden (siehe Tabelle 46). In der Literatur gibt es hierzu unterschiedliche Angaben. Es gibt Studien, die nachgewiesen haben, dass schlecht differenzierte Tumore eine schlechtere Prognose als gut oder mäßig differenzierte Tumore haben (12, 41, 71). Hopkins et al. (41) zeigten, dass das Tumorgrading im Stadium I und II einen signifikanten Faktor für das Gesamtüberleben darstellt, nicht jedoch für die Stadien III und IV. In der Studie von Rosen et al.(71) war das Gesamtüberleben bei gut differenzierten Tumoren signifikant ($p=0,02$) höher als bei den mäßig oder schlecht differenzierten Tumoren. Andererseits gibt es auch Studien, die besagen, dass der Differenzierungsgrad des Tumors keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (14, 73).

5.5. Lokalisation des Tumors

Der Großteil (15%) der präinvasiven Veränderungen in unserer retrospektiven Studie war im Bereich der Labia majora lokalisiert. Im Gegensatz dazu traten die invasiven Veränderungen mit 26,9% im Bereich der Labia minora auf, dicht gefolgt mit 23,1% im Bereich der Labia majora. Bei jeweils 15,4% der Patientinnen war das Vulvakarzinom an der hinteren Kommissur bzw. im Bereich der Klitoris lokalisiert. Bei 15,4% der Patientinnen konnte bei fortgeschrittenem Tumorstadium mit Ausbreitung des Karzinoms über die verschiedenen Bereiche der Vulva die Erstlokalisierung des Tumors nicht festgestellt werden. In der Literatur werden im Gegensatz zu unseren Daten die Labia majora als die häufigste Lokalisation des Vulvakarzinoms angegeben (47, 81). Schnürch et al. (75) beschreiben in einem Review, dass das Vulvakarzinom in 90% im Bereich der kleinen und großen Labien auftritt und in jeweils 10% im Bereich der Klitoris und der hinteren Kommissur. Es gibt auch Untersuchungen die zeigen, dass es eine Verlagerung der Lokalisation von den Labien in den Bereich der Klitoris und der Urethra gibt (34). Hampl et al. (34) zeigten eine Zunahme des Vulvakarzinoms im Bereich der

Klitoris in den 80er Jahren von 19% auf 37% im Jahr 2007. Das könnte durch die Anfälligkeit der dünnen, nicht verhornenden Epithelschicht erklärt werden, so dass die HPV-Infektion – und dadurch die vulvären intraepithelialen Veränderungen in Kombination mit früher sexueller Aktivität und oft wechselnden Partnern – begünstigt wird (34). Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors zeigten sich in unserer retrospektiven Studie signifikante Unterschiede bei den Tumoren mit einer Ausbreitung über mehrere Vulvabereiche. Bei diesen Fällen konnte häufig die primäre Lokalisation nicht mehr festgestellt werden. Diese ausgedehnten Vulvakarzinome hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26% im Vergleich zu lokalisierten Vulvakarzinomen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 34-86% (siehe Tabelle 39). Dabei ist die beste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 86% bei den Frauen mit einem Tumor im Bereich der hinteren Kommissur. Rodolakis et al. (70) beschreiben ebenfalls eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,5% bei posterior gelegenen Tumoren im Vergleich zu 54,4% bei anterior gelegenen Karzinomen. Im Gegenteil dazu haben Blecharz et al. (12) keinen Einfluss der Tumorlokalisation auf das Überleben nachgewiesen.

5.6. Symptome und Diagnosesicherung

Eine große Rolle spielen hier die unspezifischen bzw. erst in den fortgeschrittenen Stadien auftretenden Symptome. Bei den Patientinnen mit einem Carcinoma in situ konnte in den meisten Fällen (20/32) aufgrund von fehlenden Angaben die Dauer der Symptome bis zur Feststellung der Diagnose nicht ermittelt werden. Das Alter der Frauen mit malignen Veränderungen lag in unserer retrospektiven Studie in 75% der Fälle jenseits der fünften Lebensdekade. Dabei spielt wahrscheinlich eine Rolle, dass gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen, bei denen ein Vulvakarzinom bzw. seine Vorstufen rechtzeitig erkannt werden könnten, nicht regelmäßig wahrgenommen werden (48). Allerdings wird die Diagnosefeststellung auch häufig durch eine versäumte histologische Sicherung verzögert (44). In unserer Studie erfolgte die Diagnosestellung bei der Mehrzahl der Patientinnen innerhalb von drei Monaten nach dem Auftreten der ersten Symptome (im Schnitt 9,25 Monate). Bei 13 Patientinnen hat es jedoch mehr als ein halbes Jahr gedauert, davon bei 8 Frauen sogar mehr als ein Jahr, bis eine histologische Sicherung erfolgt ist. In der Literatur wird die oft zu spät durchgeführte histologische Sicherung durch die betreuenden Ärzte bemängelt, da es nicht immer

gleich zu einer Biopsie kommt, sondern nicht selten zunächst eine frustrane konservative Therapie durchgeführt wird (44, 82). So haben Jones RW et al. gezeigt, dass sich ca. 31% der Patientinnen mindestens dreimal beim Arzt wegen Beschwerden vorgestellt haben. Dabei wurde nur bei 25% dieser Patientinnen eine Biopsie entnommen (44).

In unserer Studie wurden, wie auch in der Literatur beschrieben (21, 47, 48, 75), die meisten Diagnosen eines Carcinoma in situ (21 von 32 Patientinnen), sowie eines Vulvakarzinoms (73 von 104 Frauen) durch eine Probeentnahme gesichert. Wegen der fehlenden Angaben konnte nicht evaluiert werden, ob die Probeentnahmen in einer lokalen Anästhesie oder in einer Allgemeinnarkose durchgeführt wurden. Eine einfache Form der Diagnosestellung ist die Stanzbiopsie (zum Beispiel mittels einer Stiefelstanze). In den meisten Fällen kann so eine Biopsie in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Eine stationäre Aufnahme ist deshalb nicht notwendig, wird jedoch oft aufgrund der Multimorbidität und dem fortgeschrittenem Alter der Patientin in vielen Fällen durchgeführt. Die Stanzbiopsie sollte senkrecht zur Haut erfolgen und tief genug sein, damit die Infiltrationstiefe beurteilt werden kann (5). Dadurch kann das weitere Procedere geplant werden. Bei den präinvasiven Veränderungen in unserer Studie erfolgte bei 75% der Patientinnen eine operative Entfernung der Läsionen im Sinne einer „wide excision“, in acht Fällen war aufgrund der Größe bzw. der multizentrischen Ausbreitung der Veränderungen eine Hemivulvektomie notwendig. Auch von den meisten Autoren wird eine vollständige operative Entfernung der präinvasiven Veränderungen präferiert (21, 50, 69).

5.7. Therapeutisches Vorgehen

Die Planung des weiteren Vorgehens bei den Patientinnen mit einem invasiven Vulvakarzinom sollte individuell (9, 16, 21, 65), in Abhängigkeit vom Alter der Patientin (85), der Begleiterkrankungen (21, 70, 85), der Ausbreitung (3, 21, 33, 65, 85) und der Lokalisation des Tumors (16, 70) erfolgen. Zudem sollte das Operationsrisiko (21) abgeschätzt werden. Dieses sehr individuelle Vorgehen spiegelt sich auch in der vorerlegten retrospektiven Studie wieder. Somit konnte kein einheitliches Schema bei der Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms definiert werden. Bei der Reevaluierung der Diagnosestellung und der operativen Therapie konnte eine Vielzahl verschiedener Vorgehensweisen (insgesamt 12) beschrieben werden. Hinzu kommen

noch die Frauen, die entweder eine primäre Strahlentherapie (11 Patientinnen), eine primäre Chemotherapie (eine Patientin) oder keine Therapie (eine Patientin) erhielten (siehe Tabelle 25). Grundsätzlich ging bei allen Patientinnen die histologische Sicherung der Vulvaveränderungen dem weiteren Vorgehen voran - entweder durch Probeentnahme (bei der Mehrheit) oder durch eine möglichst komplette Tumorexstirpation. Auch im 26. FIGO Annual-Report (9) wurden die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten von operativen Therapien mit einer primären oder sekundären Bestrahlung, mit oder ohne Chemotherapie gezeigt. Leider wurde die Methode der Sentinellymphonodektomie nicht erfasst. Sie sollte jedoch aus der Sicht der Autoren in den nächsten Jahren eingeschlossen werden (9).

5.8. Staging

Zur Planung des weiteren Vorgehens nach der histologischen Sicherung ist die Kenntnis des Tumorstadiums und der eventuellen Metastasierung notwendig (81). Da der Lymphknotenbefall limitierend für die Prognose dieser Erkrankung erscheint (9, 12, 40, 52, 60, 70), ist die Untersuchung des Lymphknotenstatus wichtig (5, 48). Praktisch wird in der vorliegenden Arbeit gezeigt, wie schwierig die Evaluierung des klinischen Lymphknotenstatus ist. Von insgesamt 104 Patientinnen mit einem invasiven Karzinom wurde nur in etwa der Hälfte der Fälle (59 Frauen) eine Palpation der Leisten dokumentiert. Ob eine Palpation bei den anderen Patientinnen tatsächlich stattgefunden hat, ist unklar und sollte nach unserer Meinung im Qualitätsmanagement kontrolliert werden. Die digitale Palpation der Lymphknoten ist eine einfache Methode, die mit keinen Kosten verbunden ist und weder zeitaufwendig noch für die Patientin schmerzhaft ist. In einigen Fällen erfolgte eine apparative Staginguntersuchung mittels Sonographie (17mal Leistensonographien, 37mal Abdomensonographien), Computertomographie (47mal) oder MRT (11mal). In zahlreichen anderen Studien wurden verschiedene Methoden zur Evaluierung des Lymphknotenstatus unternommen (1, 4, 18-20, 23, 54, 65, 76). Moskovic et al.(65) hatten an einer Studie mit insgesamt 25 Frauen (43 Leisteneingriffe) gezeigt, dass die Kombination von präoperativ durchgeführtem hochauflösenden Ultraschall und einer Feinnadelbiopsie der Lymphknoten eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 82% aufweist. Abang et al. (1) haben mit der gleichen Methode bei 20 Patientinnen eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 87,5% nachgewiesen. Dabei wird diese Art der Diagnostik von

den Frauen gut toleriert und weist keine direkten Komplikationen auf. In einer systematischen Metaanalyse aller in der Zeit zwischen 1979 und 2004 publizierten Studien zur Diagnostik des Lymphstatus beim Vulvakarzinom zeigten Selman et al. (76), dass von allen möglichen diagnostischen Verfahren die Sentinellymphnode-Markierung mittels Technetium 99m die zuverlässigste Methode zur Darstellung von Lymphknotenmetastasen darstellt.

Die zusätzlich bei 82 Patientinnen durchgeführten Röntgenthoraxaufnahmen werden, wie aus dem klinischen Alltag bekannt, öfters routinemäßig durchgeführt, da sie oft im Rahmen der anästhesiologischen Vorbereitung bei multimorbiden Patientinnen notwendig sind.

5.9. Größe und T-Stadium des Tumors

Die Mehrzahl (42,3%) der in unserer Studie untersuchten Frauen wies ein Vulvakarzinom mit einer Größe von zwei bis sechs Zentimeter auf. Das korreliert mit den Angaben des 26. FIGO Annual-Report (9) von 39%. Die Größe des Tumors scheint die Prognose der Erkrankung zu beeinflussen, statistisch signifikant ist es in unserer Studie nur bei Tumoren, die größer als sechs Zentimeter sind. Patientinnen mit dieser Tumorgöße haben ein 3,2fach höheres Sterberisiko im Vergleich zu Patientinnen mit Tumoren, die kleiner als zwei Zentimeter sind. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in unserer Studie bei über sechs Zentimeter großen Tumoren 33% (im 26. FIGO-Report (9) 52,6%) vs. 68% bei unter zwei Zentimeter großen Tumoren (im 26. FIGO-Report (9) 74,6%) (siehe Tabelle 45). Des Weiteren haben die Daten unserer Studie eindeutig eine abnehmende Überlebensrate mit zunehmendem T-Stadium gezeigt, dies ist aber statistisch nicht signifikant (5-Jahres-Überlebensrate: T1 - 64% vs. T3 – 45%, beim T2-Stadium sogar noch geringere Überlebensrate mit 28%, siehe Tabelle 41). In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zu den 5-Jahres-Überlebensraten: nach Blecharz et al.(12) und 26. FIGO Annual-Report (9): T1: 61,4% - 77,7%; T2: 54,9% - 50,7%; T3: 40% - 43,1%; T4: 13,3% - 13,1%. Der Einfluss des T-Stadiums (auch der Tumorgöße) auf das Gesamtüberleben wird im verschiedenen Ausmaß in zahlreichen retrospektiven und klinischen Studien gezeigt, auch wenn es nicht immer statistisch signifikant ist (12, 40, 41, 60, 70, 71, 73, 77). Homesley et al. (40) zeigten, dass der Tumordurchmesser neben der erfolgten lymphogenen Metastasierung ein unabhängiger Faktor auf das Gesamtüberleben darstellt ($p=0,0005$). Hopkins et al. (41)

konnten für das Stadium III und IV eine statistisch signifikante Verringerung des Gesamtüberlebens mit zunehmender Tumorgöße zeigen, dies wurde bei den Tumorstadien I und II nicht bewiesen. Rodolakis et al. (70) fanden heraus, dass die Tumorgöße nur im Stadium II statistisch gesehen das Gesamt- und Rezidivfreiesüberleben beeinflusst. Andererseits wurde in einer Arbeit von Blecharz et al. (12) zwar ein statistischer Einfluss der Tumorgöße auf den Befall der Lymphknoten gezeigt, die Tumorgöße alleine beeinflusste das Gesamtüberleben statistisch gesehen jedoch nicht.

5.10. FIGO - Stadium

Die Mehrheit (46,2%) der in dieser Studie untersuchten Patientinnen befand sich im FIGO-Stadium I, (bzw. 37,5% im FIGO-Stadium IB). Die Stadien II und III waren mit 22 bzw. 21,1% gleich vertreten. Das fortgeschrittene Stadium IV war eher seltener (IVa mit 8,7% und IVb 1,9%) (siehe Tabelle 24). In der Literatur finden sich hierzu verschieden Angaben. Im 26. FIGO Annual-Report (9) wird berichtet, dass sich bei 1296 Patientinnen mit einem bekannten Stadium eines Vulvakarzinoms die Mehrzahl der Frauen im Stadium II (35%) bzw. Stadium I (33%) befanden. Das Stadium III war mit 24% vertreten, am wenigsten wurden Patientinnen im Stadium IV (8%) erfasst. Rosen et al. (71) fanden in einer retrospektiven Studie über 328 Patientinnen ebenfalls 35% der Fälle im Stadium I und 37% im Stadium II. Patientinnen im Stadium III waren mit 15% vertreten und 19% der Frauen befanden sich Stadium IV. Im Gegensatz dazu beschreiben Blecharz et al. (12) mehr Patientinnen im fortgeschrittenem III Stadium (38%), gefolgt von Stadium II (29%) und Stadium I (19%). Die wenigsten Patientinnen (14%) waren auch in der Studie von Blecharz et al. (12) im Stadium IV.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens betragen für unser Patientinnen-Kollektiv versus den Angaben des 26. FIGO Annual-Report (9) die 5-Jahres-Überlebensraten für das FIGO-Stadium I 63% vs. 78,5 %, Stadium II 34% vs. 58,8%, im Stadium III 43% vs. 43,2% und im Stadium IV 0% vs. 13% (siehe Tabelle 43). Nach einer Altersadjustierung hat nach unserer Datenlage im Vergleich zum FIGO-Stadium I das Stadium IV (im FIGO-Annual-Report (9) alle Stadien ansteigend) ein signifikant höheres Risiko, an dem Vulvakarzinom zu sterben.

5.11. Lymphknotenstatus

In unserer Studie wurden in 21,8% (12/55) der Fälle, bei denen eine Lymphonodektomie erfolgte, befallene inguinale Lymphknoten gefunden (siehe Tabelle 33).

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus zeigt die Auswertung unserer Daten, dass die Überlebensrate bei positiven Lymphknoten geringer ist, als bei den Patientinnen mit freien Lymphknoten (5-Jahres-Überlebensrate 63% vs. 73%). Dies ist aber statistisch nicht signifikant. Laut dem 26. FIGO Annual-Report (9) ist der Lymphknotenstatus ein unabhängiger Prognosefaktor für die Prognose im Stadium I und II. Für die fortgeschrittenen Stadien ist dies statistisch allerdings nicht signifikant. Dass die lymphogene Metastasierung eine entscheidende Rolle bei dem Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom unabhängig vom Tumorstadium spielt, wurde in vielen Studien gezeigt (12,32,40,41,51,70). Rodolakis et al. (70) haben eine signifikante Verminderung der 5-Jahres-Überlebensrate von 79,7% bei Patientinnen mit unauffälligen Lymphknoten auf 53,8% bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten gezeigt. Des Weiteren haben die Autoren nachgewiesen, dass der Lymphknotenbefall mit zunehmender Tumorgöße wahrscheinlicher ist (19% Metastasen bei Tumoren kleiner als 2 cm, dagegen 51% Lymphknotenmetastasen bei Tumoren größer als 2 cm) (70).

5.12. Therapie des Carcinoma in situ

Alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Carcinoma in situ wurden in unserer retrospektiven Studie operativ behandelt, dabei hatten 75% der Patientinnen eine wide excision bekommen, in 25% wurde eine Hemivulvektomie durchgeführt. In 12 Fällen (37,5%) war aufgrund der unvollständigen Entfernung der präinvasiven Veränderungen eine Nachresektion notwendig. Keine der Patientinnen ist an den Folgen der Erkrankung verstorben. In drei Fällen (9,3%) kam es zum Rezidiv der präinvasiven Veränderungen, bei einer Patientin (3,1%) hat sich ein mikroinvasives Karzinom entwickelt. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in unserer Studie ist eine eindeutige Aussage nicht möglich. Die vollständige Entfernung der Carcinoma in situ ist wegen der hohen Rezidiv-Gefahr notwendig, wie die Studie von Jones et al.(45) gezeigt hat: Hier war bei 50% der Patientinnen mit unvollständiger Entfernung der präinvasiven Veränderungen (inklusive VIN 2+3) in folgenden fünf Jahren eine erneute Therapie

notwendig. Im Vergleich dazu hatten nur 15% der Patientinnen mit einer R0-Resektion ein Rezidiv. Inwiefern die operative Entfernung einer präinvasiven Veränderung vor dem Entstehen eines invasiven Karzinoms schützt, ist noch nicht vollständig geklärt (68).

5.13. Therapie des Vulvakarzinoms

5.13.1 Operative Therapie

Alle Patientinnen, die in unserer Studie untersucht wurden, sind weniger radikal, d.h. ohne en-bloc-Resektion operiert worden. Trotzdem wurde bei 25% der Patientinnen eine totale Vulvektomie und bei 52,9% der Patientinnen eine Lymphonodektomie durchgeführt. Von insgesamt 104 Patientinnen mit einem invasiven Vulvakarzinom wurden 80 Patientinnen (76,9%) tumorfrei (R0) operiert. 53 Frauen (66,2%) aus diesem Kollektiv haben eine stadiengerecht (nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (21)) angepasste operative Therapie erhalten.

Die operative Therapie des Vulvakarzinoms ist im Laufe der Jahre weniger radikal und mehr individuell geworden, so dass die Komplikationsrate abgenommen hat, ohne dass eine Prognoseverschlechterung zu verzeichnen wäre (57, 70). Magrina et al. (57) haben in einer retrospektiven Studie mit 225 Patientinnen die radikale (en-bloc) Operation der Vulva und der Lymphknoten und die modifizierte, weniger radikale Operation durch getrennte Schnitzzugänge verglichen. Dabei zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben, krankheitsfreien und rezidivfreien Überleben, wobei die Komplikationsrate bei modifizierter Operationsmethode viel geringer war (57). Rodolakis et al. (70) haben drei Operationsarten miteinander verglichen: en-bloc-Operation, radikale Vulvektomie mit inguinale Lymphadenektomie und Hemivulvektomie mit Lymphadenektomie. In der Studie von Rodolakis et al. (70) zeigten sich nach Adjustierung des Tumorstadiums keine statistisch relevanten Unterschiede im Gesamtüberleben, krankheitsfreien und rezidivfreien Überleben; die Komplikationsrate war bei der Hemivulvektomie am geringsten. (70).

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in unserer Studie zwischen Patientinnen mit stadiengerechter und „eingeschränkter“ Therapie weisen die letzteren Patientinnen eine 2,6fach schlechtere Prognose auf (siehe Tabelle 49). Dabei muss man anmerken, dass bei den meisten dieser Frauen eine ausgedehnte Operation aufgrund von Multimorbidität und/ oder eines fortgeschrittenen Alters nicht möglich war. Dieses

könnte ebenfalls die schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate von 42% beeinflusst haben. Ähnlich dazu fanden Rutledge et al. (73) einen signifikanten Unterschied ($p=0,000$) beim Gesamt- und rezidivfreien Überleben zwischen „kurativem“ und „palliativem“ operativen Therapieansatz.

5.13.2. Operative Therapie der regionalen Lymphknoten

Bei 55 von 104 Patientinnen (53%) in unserer Studie wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Bei 81,8 % dieser Patientinnen erfolgte eine inguinale Lymphonodektomie (ohne pelviner LNE), davon bei 63,6% beidseitig und bei 18,2% einseitig (siehe Tabelle 30). Bei 12,7% wurden zusätzlich zur inguinalen Lymphknoten noch pelvine Lymphknoten entfernt. Im Durchschnitt sind pro Seite 6,7 Lymphknoten inguinal und 9,5 Lymphknoten pelvin entfernt worden. Davon waren 21,8% der inguinalen Lymphknoten positiv. Es waren keine pelvinen Lymphknoten befallen. Die Angaben in der Literatur zum Ausmaß der Lymphonodektomie und Befall der Lymphknoten ist unterschiedlich. Hacker et al. (32) berichteten bei 113 Patientinnen mit bilateraler inguinaler Lymphonodektomie über 27,4% Patientinnen mit positiven Lymphknoten, Rodolakis et al. (70) über 37%, Hopkins et al. (41) über 84% (dabei waren bei 42% der Patientinnen Lymphknoten befallen). Blecharz et al. (12) berichteten ähnlich zu unserer Untersuchung über 54,8% durchgeführte bilaterale inguinale Lymphonodektomie, dabei fanden sich mit 78,9% weit mehr befallene inguinale Lymphknoten. In einer Studie von Ghebre et al. (30) wurden sogar in 98% der Fälle eine Lymphonodektomie durchgeführt, dabei wurden ähnlich zu uns in 26% positive Lymphknoten gefunden.

Die unmittelbar postoperative Komplikationsrate durch die inguinale Lymphonodektomie (Sensibilitätsstörungen, Abszesse, Serome) betrug in unserer Studie ca. 16%, was weit unter den Angaben in der Literatur ist: Gaarenstrom et al. (70). berichteten über 66% Komplikationsrate, Hopkins et al. (41) über 68% Komplikationen im Lymphonodektomiebereich. Fraglich ist, inwieweit bei unserer retrospektiven Studie eventuell Dokumentationsfehler aufgetreten sind. Die Komplikationen wie z.B. ein Lymphödem werden von den Patientinnen als sehr störend empfunden und, wie aus dem klinischen Alltag bekannt, sind sehr oft langwierig und schwer therapierbar. Diese Zahlen zeigen nochmals die Notwendigkeit der Modifikation des Vorgehens der Lymphonodektomie in der Behandlung des Vulvakarzinoms.

Die Anwendung des Sentinelverfahrens bei der Behandlung des Mammakarzinoms dient auch der Vermeidung eines Lymphödems (22). Eine mögliche Anwendung des

gleichen Verfahrens wurde bereits mehrmals bei Vulvakarzinomen untersucht (3, 18-20, 54, 89). In unserer Studie wurde die Sentinellymphonodektomie nur in 12 Fällen durchgeführt. Davon waren in 2 Fällen die Sentinellymphknoten befallen, die weiteren Lymphknoten waren frei von Metastasen (siehe Seite 46). Die Datenlage zur Sentinellymphonodektomie in der Behandlung des Vulvakarzinoms ist nicht eindeutig und scheitert oft, wie auch in dieser Studie, an der kleinen Fallzahl von untersuchten Patientinnen (76). Diese Methode wurde im 26. FIGO Annual-Report nicht erfasst und sollte laut den Autoren in die nächsten Berichte eingehen (9)

De Cicco et al. (18) haben 2000 ihre Studienergebnisse über die Detektion des Sentinellymphknotens bei 37 Patientinnen im Stadium T1-2 des Vulvakarzinoms mittels Technetium 99m in Anlehnung an die Therapie des Mammakarzinoms und des Melanoms publiziert. Dabei konnte in allen Fällen der Wächter-Lymphknoten dargestellt werden und es gab weder falsch-positive, noch falsch-negative Ergebnisse. Lediglich bei 5 von 18 Patientinnen mit einem Tumor im Bereich der Mittellinie konnte nur einseitig ein Sentinellymphknoten dargestellt werden. Die daraufhin durchgeführte beidseitige inguinale Lymphonodektomie zeigte keine positiven Lymphknoten im Bereich der kontralateralen Leiste. Allerdings ist die Zahl der insgesamt untersuchten Patientinnen mit 37 gering. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch de Hullu et al.(19) mit der Studie an 59 Patientinnen im Frühstadium des Vulvakarzinoms (T-Stadium 1-2, neben dem Technetium 99m wurde auch eine Methylenblau markierung durchgeführt) und DeCesare (20) mit 10 untersuchten Patientinnen gekommen. Allerdings sind alle diese Studien durch die geringen Patientinnenzahlen in ihren Aussagen limitiert. Dagegen haben Ansink et al. (4) bei der Detektion eines Sentinellymphknotens nur in 56% der Fälle ein positives Ergebnis. Von Van der Zee et al. (89) wurde 2008 eine Studie über 403 Patientinnen veröffentlicht. Dabei wurde bei 276 Patientinnen im Stadium T1-2 und klinisch unauffälligem Lymphknoten-Status nur der Sentinel Lymphknoten (Markierung durch Technetium 99m und Methylenblau) entfernt. Danach wurden die Patientinnen engmaschig (alle zwei Monate) nachuntersucht. Es zeigte sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 97%. Dabei kam es nach einer Medianzeit von 12 Monaten bei 2,3% der unifokalen und bei 3% der multifokalen Tumoren zu einem Lymphknotenrezidiv. Die postoperativen Komplikationen sowie die Langzeitkomplikationen waren bei den Patientinnen, die eine inguinofemorale Lymphonodektomie erhalten haben, verständlicherweise höher (Sentinelmethode vs. inguinaler Lymphonodektomie: Lymphödem: 1,9% vs. 25,2% und Wundinfektion: 11,7%

vs. 34%). Nach dieser Studie scheint die Sentinellymphonodektomie bei der Behandlung des Vulvakarzinoms den Patientinnen mit Anfangsstadium (T1-2), mit unauffälligen Lymphknoten und einem unifokalen Tumor vorbehalten (21, 89). Nach diesen Kriterien hätten in unserer Studie 68% der Patientinnen eine Sentinellymphonodektomie bekommen können (siehe Tabelle 24). Entscheidend sind dabei wieder die Erfahrung des Operateurs, des Radiologen und des Pathologen (55). Diese Methode bedarf der weiteren Untersuchung. Aufgrund von geringen Zahlen der erkrankten Frauen sollte die Behandlung im Rahmen von zentralisierten Studien erfolgen. Ein langfristiges Follow-up und ein standardisiertes Vorgehen sind dabei von großer Bedeutung.

5.13.3. Chemo- und Radiochemotherapie

Als eine der möglichen Therapieformen des Vulvakarzinoms wird zurzeit eine Radiochemotherapie diskutiert (9, 11, 17, 28, 58, 62, 63, 86). In unserer Studie wurde lediglich eine Patientin im FIGO-Stadium IVa mit Cisplatin/5-Fluorouracil und nachfolgender Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 63,9 Gy behandelt. Es kam zu einer klinischen Komplettremission, die 3 Jahre nach der Therapie immer noch anhält. Daraus können bei nur einem Fall verständlicherweise keine Schlussfolgerungen gezogen werden. Dass die Chemotherapie eher selten und vor allem bei fortgeschrittenen Stadien angewendet wird, spiegelt sich auch im FIGO-Annual-Report wieder (9): Der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie wurde im Stadium II in 1% dokumentiert. Im Stadium III und IV fand in jeweils 3% neoadjuvante Chemotherapie statt, in 39% bzw. 29% eine adjuvante Chemotherapie, und in 1% bzw. 3% eine primäre Radiochemotherapie (9). Nach heutiger Datenlage ist die Radiochemotherapie zwecks Tumorreduktion und nachfolgender Operation eine mögliche Alternative zur Exenterationsoperation bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom (ab FIGO-Stadium III) (17, 28). Es gibt in der Literatur kontroverse Angaben (11, 17, 28, 62, 63), ob auf eine Nachresektion bei einer klinischen Komplettremission verzichtet werden kann oder nicht. In einer Studie von Benedetti-Panici et al. (11) wurden 21 Patientinnen im FIGO-Stadium IVa mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (Bleomycin, Cisplatin und Methotrexat) über 2 oder 3 Tage alle drei Wochen therapiert. In 2 Fällen konnte eine partielle Remission des Primärtumors beobachtet werden, bei 2 Patientinnen kam es zum Fortschreiten des Vulvakarzinoms, in 11 Fällen kam es zur vollständigen Remission und in 3 Fällen zur Teilremission im Bereich der Lymphknoten. Nachfolgend

wurden 90% der Patientinnen operiert, dabei zeigten sich in 15 Fällen befallene Lymphknoten, davon in 9 Fällen positive pelvine Lymphknoten. Die Remissionsrate an der Vulva betrug lediglich 9,5% bei einer besseren Ansprechbarkeit im Bereich der Lymphknoten (67%). In einem Drittel der Fälle kam es zu einem Downstaging, trotzdem lag die 3-Jahres-Überlebensrate nur bei 24% (11). Diese Studie von Bendetti-Panici et al. (11) hat gezeigt, dass die neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender Operation keinen Benefit im Vergleich zur alleinigen Operation bei fortgeschrittenem Vulvakarzinom bringt. Eine Studie über kombinierte Radiochemotherapie (Cisplatin + 5-FU und nachfolgender Radiatio) von Cunnigham et al. (17), in die 14 Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvacarcinom (Stadium III und IV) eingeschlossen wurden, hat eine klinische Komplettremission in 64,3% und klinische Partialremission in 28,6% gezeigt. Die Patientinnen, bei denen die klinische Komplettremission erzielt wurde, waren im Durchschnitt 39,3 Monate rezidivfrei und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 50%. Zum Vergleich betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für das Stadium III in unserer Studie und im FIGO Annual-Report (9) jeweils 43%, für das Stadium IV 13% im FIGO Annual-Report (9) und 0% in unserer Studie. Anhand der Studie haben Cunnigham et al. (17) gezeigt, dass sich die primäre Radiochemotherapie mit klinischer Komplettremission ohne nachfolgende Operation als effektiv bei Behandlung eines fortgeschrittenen Vulvakarzinoms erwiesen hat. 2005 haben Gerszten et al. (28) eine Studie über 18 Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom (ab Stadium II) vorgestellt, von denen 17 Frauen eine neoadjuvante Radiochemotherapie (5FU + Cisplatin) mit nachfolgender Operation erhalten haben. Bei allen Patientinnen kam es zur inkompletten oder kompletten klinischen Remission des Tumors. Es zeigte sich bei diesen Patientinnen in 8/17 Fällen (47%) eine klinische Komplettremission, davon bei 7 Patientinnen (41%) eine pathologische Komplettremission (28). In einer größeren Studie von Moore et al. (63) mit 71 Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom (Stadium III-IV) wurde eine klinische Komplettremissionsrate von 46,5% und eine klinische Partialremission in 53,5% gezeigt. Von den Patientinnen mit klinischer Partialremission konnte in 84,8% der Fälle der Tumor vollständig reseziert werden. Bei den Patientinnen mit klinischer Remission war in 70% der Tumor histologisch nicht nachweisbar (63). Nur in 2,8% der Fälle waren die Tumoren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wegen der Größe inoperabel. Eine weitere GOG-Studie von Montana et al. (62) zeigte eine gute Effektivität der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patientinnen mit inguinalen Metastasen (N1/ N2): Bei 38 von 40 Patientinnen konnte bei nachfolgender Operation

eine komplette Lymphnodektomie durchgeführt werden, in 40,5% der Fälle waren die Lymphknoten histologisch tumorfrei. In einem Review von Tomao et al.(86) mit Darstellung von über 30 Studien mit der Anwendung von Chemotherapie (primär, neoadjuvant, adjuvant, als Kombination mit Radiotherapie) wird gezeigt, dass die Gesamtansprechrate des Tumors von 20-100% variiert. Diese Daten zeigen, dass die Chemotherapie eine zunehmende Rolle im Therapiemanagement des Vulvakarzinoms einnimmt, jedoch weitere Untersuchungen zur Optimierung dieser Therapie notwendig sind.

5.13.4. Strahlentherapie

Eine primäre Strahlentherapie wurde bei 10,6% der Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom durchgeführt. Die Mehrzahl der Patientinnen befand sich im FIGO-Stadium III und FIGO-Stadium IVa (nur eine Patientin war im FIGO-Stadium II). Der 26. FIGO Annual-Report (9) berichtet über 4,8% der Patientinnen, die eine primäre Radiotherapie ohne nachfolgende Therapie erhalten haben - auch da handelte es sich um Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom.

Bei 14,4% der Patientinnen (15/104) mit einem invasiven Vulvakarzinom wurde in unserer Studie nach der Operation eine adjuvante Strahlentherapie der Leistenregion oder der Vulva durchgeführt. Eine postoperative Radiatio wäre entsprechend den internationalen Veröffentlichungen (7, 21, 37, 39) bei zusätzlich 13 Patientinnen notwendig gewesen, wurde jedoch entweder aufgrund einer Ablehnung der Patientin oder bei einem reduziertem Allgemeinzustand nicht durchgeführt. Im Vergleich dazu haben im 26. FIGO Annual-Report (9) 23,4% der Patientinnen eine postoperative Radiatio erhalten. Die 3-Jahres-Überlebensraten betragen in unserer Studie ähnlich zu den Angaben im 26. FIGO Annual-Report (9): bei alleiniger Operation 73% (26. FIGO Annual-Report (9): 77,9%), bei primärer Strahlentherapie 33% (26. FIGO Annual-Report (9): 39,8%) und bei Operation und nachfolgender Bestrahlung 47% (26. FIGO Annual-Report (9): 49,7%). Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens wiesen die Patientinnen in unserer Studie, die eine adjuvante Strahlentherapie oder primäre alleinige Strahlentherapie erhalten hatten, eine weit schlechtere Prognose auf als die Patientinnen, die eine Operation als Therapie bekommen hatten. Einer der möglichen Gründe dafür, ist das weitaus fortgeschrittenere Tumorstadium der Patientinnen und / oder die Multimorbidität, die eine zusätzliche oder primäre Bestrahlung notwendig machte. Homesley et al. (39) haben in ihrer Studie nachgewiesen, dass das

Gesamtüberleben nach Bestrahlung nach radikaler Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie höher ist, als bei den Patientinnen, die statt der Radiatio eine pelvine Lymphonodektomie bekommen haben. Da in unserer Studie nur bei 7 Frauen eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, und dieser Punkt nicht das primäre Ziel dieser Studie war, kann dazu keine Aussage gemacht werden. Da die inguinale und pelvine Lymphonodektomie mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist (27, 70), wären weitere Studien zur Strahlentherapie beim Vulvakarzinom von großer Bedeutung.

Es muss kritisch bemerkt werden, dass in unserer Studie keine einzige Patientin eine neoadjuvante Bestrahlung mit nachfolgender Therapie erhalten hat (soweit es nach den vorhandenen Daten evaluierbar war). In dem 26. FIGO Annual-Report (9) werden 1,3% Patientinnen beschrieben, die eine neoadjuvante Radiotherapie erhalten haben. Für die Anfangsstadien des Vulvakarzinoms ist laut einem Cochrane-Review von van der Velden et al. (88) aufgrund der erhöhten Rezidivgefahr im Bereich der Leistenlymphknoten die primäre operative Therapie der neoadjuvanten Bestrahlung vorzuziehen. In einer Studie aus dem Jahr 1987 mit 48 Patientinnen, die an einem fortgeschrittenen Vulvakarzinom (Stadium III und IV) erkrankt waren, zeigten Boronow et al. (13), dass in 86% eine Exenteration durch die primäre Strahlentherapie vermieden werden konnte. Dabei konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75,6% für diese Patientinnen gezeigt werden. Diese Zahlen sind eine große Diskrepanz zu der 5-Jahres-Überlebensrate von 30% bei dementsprechend behandelten Patientinnen, die im 26. FIGO Annual-Report (9) veröffentlicht wurden. Wie bereits erwähnt, spielt bei der neoadjuvanten Therapie des fortgeschrittenen Vulvakarzinom die kombinierte Radiochemotherapie eine zunehmende Rolle (62, 63, 86).

5.14. Rezidiv

Von 80 Patientinnen, die histologisch tumorfrei behandelt wurden, entwickelten 15 Frauen (18,7%) ein Rezidiv. In der Literatur findet man weit höhere Angaben von 37,3% (56), 48,6% (70) und sogar 55,8% (12). Des Weiteren beschreiben viele Autoren, dass die meisten Rezidive, nämlich mehr als die Hälfte, lokal entstehen. In unserer Studie traten im Vergleich zu einem lokalen Rezidiv allerdings doppelt so häufig inguinale Lymphknotenmetastasen auf. Bei der kleinen Patientinnenzahl kann jedoch keine statistisch gesicherte Aussage hierzu gemacht werden.

In Betrachtung der rezidivfreien Überlebensrate beobachtet man eine Verschlechterung des rezidivfreien Fünfjahresüberlebens von 68% im FIGO-Stadium I auf 49% im FIGO-Stadium III. Im 26. FIGO Annual-Report (9) wurden ähnliche Daten publiziert: das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren betrug im FIGO–Stadium I 67,8%, im FIGO–Stadium III nur noch 50,7% (9).

5.15. Übersicht über die Prognose und (bei Vorhandensein der Daten) Vergleich mit den Angaben aus dem 26. FIGO Annual-Report (9).

1. Bei Betrachtung der Tumorlokalisierung war die beste Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 86% bei den Frauen mit einem Tumor im Bereich der hinteren Kommissur. Die schlechteste Prognose war bei Patientinnen, die an Tumoren erkrankt waren, die sich über mehrere Vulvabereiche ausbreiteten (26 % 5-Jahres-Überlebensrate). Nach Altersadjustierung bringen die Tumoren mit der Ausbreitung über mehrere Vulvabereiche im Vergleich zu den Tumoren an der Labia majora ein statistisch 3-fach erhöhtes und damit signifikantes Risiko mit sich, an dem Tumor zu sterben.
2. Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Tumorgrading zeigte sich nach der Altersadjustierung kein unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben.
3. Mit zunehmendem Alter verringerte sich das Gesamtüberleben bei den Patientinnen mit einem Vulvakarzinom. So lag in dieser Arbeit die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen unter 60 Jahren bei 87%, bei über 70-jährigen hat sich die Rate auf 41% verringert und nahm mit zunehmenden Alter weiter ab. Die Daten des 26. FIGO Annual-Reports (9) zeigen vergleichbaren Daten.
4. Die Gesamtüberlebensanalyse in Abhängigkeit vom T-Stadium zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Tendenziell fiel die 5-Jahres-Überlebensrate von 64% im T1-Stadium auf 28% im T2-Stadium. Bei einem T3-Stadium war die 5-Jahres-Überlebensrate konstant vom ersten bis zum fünften Jahr bei 45%. Im Gegenteil dazu zeigten die Daten aus dem 26. FIGO Annual-Report (9) einen statistisch signifikanten Abfall des Gesamtüberlebens mit zunehmendem T-Stadium.
5. Die Gesamtüberlebensanalyse hat gezeigt, dass sich die Prognose nach der Altersadjustierung mit zunehmender Tumorgröße verschlechtert. Statistisch

- relevant ist das bei Tumoren über 6 cm. Der 26. FIGO Annual-Report (9) zeigte einen statistisch relevanten Einfluss bei Tumoren mit der Größe von zwei bis fünf Zentimeter.
6. In Bezug auf den Lymphknotenstatus zeigte sich die Verminderung der 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten. Eine statistische Signifikanz zeigte sich jedoch nur bei Patientinnen, die keine Operation bekamen. Sie hatten im Vergleich zu nodal-negativen Patientinnen ein 11-fach höheres Risiko an dem Vulvakarzinom zu sterben. Die Abnahme der 5-Jahres-Überlebensrate mit zunehmendem Befall der Lymphknoten wird im 26. FIGO Annual-Report ebenfalls gezeigt; in den Stadien I und II ist dies statistisch signifikant, in den fortgeschrittenen Stadien nicht (9).
 7. Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigte eine Abnahme der 5-Jahres-Überlebensrate mit ansteigendem FIGO-Stadium. Statistisch signifikant ist das beim FIGO-Stadium IV, diese Patientinnen haben im Vergleich zu den Frauen im Stadium I ein 3-fach höheres Risiko, an dem Vulvakarzinom zu sterben. Im 26. FIGO Annual-Report steigt das Risiko, an dem Vulvakarzinom zu sterben im Vergleich zum FIGO-Stadium I von Stadium II bis IV kontinuierlich an. Dies ist statistisch signifikant (9).
 8. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Therapieart zeigte sich, dass die primäre oder postoperative Strahlentherapie ein zusätzliches Risiko darstellt, an einem Vulvakarzinom zu sterben. Bei der näheren Betrachtung der Daten erscheint die schlechtere Prognose dieser Patientinnen damit verbunden zu sein, dass es sich oft um ältere, multimorbide und an einem fortgeschrittenen Tumorstadium erkrankte Frauen handelt. Die gleiche Analyse im 26. FIGO Annual-Report zeigte keinen Einfluss der Strahlentherapie mit oder ohne operative Therapie auf das Gesamtüberleben (9).
 9. Die stadiengerechte Therapie der histologisch tumorfrei therapierten Patientinnen erhöht das Gesamtüberleben um das 2,6-fache im Vergleich zu den Frauen, die eine (aus verschiedenen Gründen) nicht ausreichende Therapie bekommen haben.
 10. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate fiel von 68% im FIGO-Stadium I auf 40% im Stadium II und 49% im Stadium III. Statistisch konnten hier keine Unterschiede feststellen werden.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde die Art der Diagnostik und der Therapie mit der Fragestellung eines einheitlichen Schemas bei der Behandlung von 136 Patientinnen mit präinvasiven und invasiven Veränderungen der Vulva, die von 2001 bis 2007 im größten kommunalen Krankenhauskonzern Deutschlands behandelt wurden, untersucht. Die andere Fragestellung beinhaltete, ob sich aus der Gesamtheit der Daten Hinweise für die Verbesserung der Diagnostik und der Therapie des Vulvakarzinoms ableiten lassen. Das Gesamtüberleben des Patientinnenkollektivs mit invasivem Vulvakarzinom wurde nach verschiedenen Kriterien in Anlehnung an den 26. FIGO Annual - Report ausgewertet.

Die Gruppe der Patientinnen mit Carcinoma in situ bestand aus 32 Frauen. Das Durchschnittsalter war 58,6 Jahre (21-85 Jahre). durchschnittlich haben die Frauen 1,1 Kinder geboren. Die meisten Veränderungen befanden sich an den großen Labien (46,9%), gefolgt von der hinteren Kommissur (34,4%). Die meist angewandte Methode der Diagnosesicherung war eine Probeentnahme (65,6%), seltener wurde eine Tumorexstirpation in Narkose durchgeführt (34,4%). Bei der Therapie dominierte mit 75% die wide excision, bei 25% der Patientinnen wurde eine Hemivulvektomie durchgeführt. Bis zum Jahr 2008 konnten von insgesamt 32 Frauen 27 Patientinnen verfolgt werden. Bei drei Patientinnen kam es zu einem Rezidiv des Carcinoma in situ, in einem Fall wurde ein mikroinvasives Karzinom festgestellt.

In der Gruppe der Patientinnen mit invasivem Vulvakarzinom ist die Anzahl der Erkrankungen von 2001 bis 2006 kontinuierlich angestiegen. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 69,7 Jahre (26-94 Jahre), die Anzahl der Geburten lag im Durchschnitt bei 1,6 (0-5 Kinder). Bei der Mehrzahl der Vulvakarzinome (97,1%) handelte es sich um Plattenepithelialkarzinome. Die meisten Veränderungen (50%) gingen von den Labien aus und waren in 66,3% der Fälle mäßig differenziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose hatten etwas mehr als die Hälfte der Karzinome (51,9%) einen Tumordurchmesser über zwei cm (>cT1), bei den operierten Patientinnen überwog das Stadium pT1. Die meisten Vulvakarzinome (46,2%) waren im FIGO-Stadium I. Bei 73,1% der Patientinnen erfolgte die primäre operative Therapie, bei 14,4% wurde zusätzlich eine Radiatio durchgeführt, in 1% wurde eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt und in 10,6% der Fälle erfolgte eine ausschließliche Strahlentherapie. Die häufigste Operation beim Vulvakarzinom war mit 51% die Hemivulvektomie. Eine

Lymphonodektomie wurde bei 55 Frauen durchgeführt, davon zeigte sich in 21,8% der Fälle ein inguinaler Lymphknotenbefall, pelvin waren alle Lymphknoten frei. Eine Sentineluntersuchung wurde in 12 Fällen durchgeführt.

Die Patientinnen mit dem invasivem Vulvakarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnose im Durchschnitt statistisch signifikant älter (69,7 vs. 58,3 Jahre) und hatten mehr Kinder (1,6 vs. 1,1 Kinder) geboren als die Patientinnen mit Carcinoma in situ.

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die Patientinnen mit invaisvem Vulvakarzinom.

Bei der Gesamtheit der diagnostischen Sicherung und der nachfolgenden Therapie zeigte sich eine Vielfalt von Vorgehensarten. Das Grading hat keinen Einfluss auf das Überleben. Das Alter, die lokale Ausbreitung des Tumors über mehrere Vulvabereiche oder eine Tumorgöße > 6 cm, nicht durchgeführte Operation, ein fortgeschrittenes Stadium entsprechend FIGO IV und die Notwendigkeit einer Bestrahlung scheinen das Gesamtüberleben statistisch signifikant zu beeinflussen. Es wurde eine Verminderung der Überlebensrate hinsichtlich des fortgeschrittenen T-Stadium und des Lymphknotenbefalles beobachtet, dies ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Schlussfolgerung:

Eine frühere Diagnose des Vulvakarzinoms würde das Gesamtüberleben positiv beeinflussen. Die Therapie des Vulvakarzinoms wird zunehmend individuell angepasst und weniger radikal durchgeführt. Eine Methode zur sicheren Evaluierung des Lymphknotenstatus wurde bis jetzt noch nicht gefunden und bedarf weiterer Forschung in größeren Studien (z.B. in multizentrischen Studien). Die mit einer großen und die Patientin sehr belastenden Komplikationsrate verbundene inguinale und pelvine Lymphonodektomie könnte durch das Sentintelfverfahren ersetzt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Abang Mohammed DK, Uberoi R, de BL, Monaghan JM. Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol* 77: 93-96, 2000.
2. Al Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, Gilks CB. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 84: 94-101, 2002.
3. Ansink A, van d, V. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* CD002036, 2000.
4. Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM, Kenter GG, Murdoch JB, ten Kate FJ, Heintz AP. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 86: 652-656, 1999.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2006). AGO 2006.
6. Baandrup L.; Varbo A.; Munk C.; Johansen C.; Frisch M.; Kjaer S.K. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978–2007— a nationwide population-based study. *Gynecologic Oncology* 122: 45-49, 2011.
7. Barnes EA, Thomas G. Integrating radiation into the management of vulvar cancer. *Semin Radiat Oncol* 16: 168-176, 2006.
8. Beller U, Sideri M, Maisonneuve P, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S, Odicino F, Creasman WT. Carcinoma of the vulva. *J Epidemiol Biostat* 6: 155-73, 2001.
9. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P, Pecorelli S, Odicino F, Heintz AP. 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, 2006.
10. Benedet JL. History of the Annual Report. *Int J Gynaecol Obstet* 98 Suppl 1: S1-S2, 2006

11. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno G, Mancuso S. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 50: 49-53, 1993.
12. Blecharz P, Karolewski K, Bieda T, Klimek M, Pudelek J, Kojs E, Zur K, Dzialak P, Urbanski K. Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva--our own experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 29: 260-263, 2008.
13. Boronow RC., Hickman BT., Reagan MT., Smith RA., Steadham RE. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvo-vaginal cancer: II. Results, complications, and dosi- metric and surgical considerations. *Am J Clin Oncol* 10: 171-181, 1987.
14. Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E, Nicastrì AD, Sedlis A, Remy JC. Prognostic Factors in Carcinoma of the Vulva. *Gynecol Oncol* 20: 364-377, 1985.
15. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-466, 1977.
16. Cavanagh D. Vulvar cancer-continuing evolution in management. *Gynecol Oncol* 66: 362-367, 1997.
17. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 66: 258-261, 1997.
18. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, Maggioni A, Bocciolone L, Mangioni C, Colombo N, Paganelli G. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 82: 295-299, 2000.
19. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, Aalders JG, Der Zee AG. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 18: 2811-2816, 2000.
20. Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, Puleo C, Cavanagh D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for

identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 66: 425-428, 1997.

21. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. DGGG Leitlinien 2009 (<http://www.dggg.de>).
22. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. DGGG Leitlinien 2008 (<http://www.senologie.org>).
23. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 133: 825-832, 1979.
24. Dittmer C., Katalinic A., Mundhenke C., Thill M., Fischer D. Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. *Gynecol Oncol* 284: 169-174, 2011.
25. Elkas JC MD, Berek JM. Treatment and prognosis of vulvar cancer. uptodate 2008 (<http://www.uptodate.com>).
26. Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, Leuchter RS, Karlan BY, Lagasse LD, Berek JS. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease. *Gynecol Oncol* 53: 55-58, 1994.
27. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, Vergote I. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 13: 522-527, 2003.
28. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 99: 640-644, 2005.
29. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Bösartige Erkrankungen der Vulva. Internetseite der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010 (<http://www.gbe-bund.de>).

30. Ghebre R.G., Posthuma R., Isaksson Vogel R., Geller M.A., Carson L.M. Effect of age and comorbidity on the treatment and survival of older patients with vulvar cancer. *Gynecologic Oncology* 121: 595-599, 2011.
31. Gonzalez BJ., Magrina JF., Gaffey TA., Hernandez JL., Webb MJ., Cliby WA., Podratz KC. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 97: 828-833, 2005.
32. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 61: 408-412, 1983.
33. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 58: 574-579, 1981.
34. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 109: 340-345, 2008.
35. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 108: 1361-1368, 2006.
36. Hart WRMD. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Historical Aspects and Current Status. *IntJ Gynecol Pathol* 20: 16-30, 2001.
37. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 38: 309-314, 1990.
38. Hillemans P. Prävention von Zervix- und Vulvakarzinomen. *Der Gynäkologe* 41: 500-507, 2008.
39. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 68: 733-740, 1986.

40. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. 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: 997-1003, 1991.
41. Hopkins MP, Reid GC, Vettrano I, Morley GW. Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival. *Gynecol Oncol* 43: 113-117, 1991.
42. Hording U, Junge J, Daugaard S, Lundvall F, Poulsen H, Bock JE. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies. *Gynecol Oncol* 52: 241-246, 1994.
43. Husseinzadeh N, DeEulis T, Newman N, Wessler T. HPV changes and their significance in patients with invasive squamous cell carcinoma of the vulva: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 43: 237-241, 1991.
44. Jones RW, Joura EA. Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays. *J Reprod Med* 44: 766-768, 1999.
45. Jones, R.; Rowan, DM.; Stewart, AW. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Aspects of the Natural History and Outcome in 405 Women. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 106: 1319-1326, 2005.
46. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 107: 1018-1022, 2006.
47. Kaufmann MM, Costa SM, Scharl.A.MD. *Die Gynäkologie*. Springer Verlag, p. 313-321, 2006.
48. Kimmig R, Kürzl.R., Höß C, Straub J. *Vulvakarzinom: Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 1 ed. Tumorzentrum München, 2001.
49. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2: 335-339, 1993.

50. Kürzl R. Präinvasive Erkrankungen der Vulva. *Gynäkologe* 42: 265-274, 2009.
51. Landrum LM, Lanneau GS, Skaggs VJ, Gould N, Walker JL, McMeekin DS, Gold MA. Gynecologic Oncology Group risk groups for vulvar carcinoma: improvement in survival in the modern era. *Gynecol Oncol* 106: 521-525, 2007.
52. Lanneau GS, Argenta PA, Lanneau MS, Riffenburgh RH, Gold MA, McMeekin DS, Webster N, Judson PL. Vulvar cancer in young women: demographic features and outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 200: 645.e1-645.e5, 2009.
53. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 1135-1139, 1990.
54. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 83: 276-281, 2001.
55. Levenback CF, Van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, Coleman R, Solima E, Hertel H, Barranger E, Obermair A, Roy M. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 114: 151-156, 2009.
56. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, Solda M, Coscio S, Spinetti G, Maneo A, Ferrero A, Konishi DT. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 89: 116-122, 2000.
57. Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Webb MJ, Podratz KC, Cornella JL.*. Primary Squamous Cell Cancer of the Vulva: Radical versus Modified Radical Vulvar Surgery. *Gynecol Oncol* 71: 116-121, 1998.
58. Mak RH., .Halasz LM., Tanaka CK., Ancukiewicz M., Schultz DJ., Russell AH., Viswanathan AN. Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly

platinum-based chemotherapy or every-3-4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 120: 101-107, 2011.

59. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ.. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609, 2006.
60. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 86: 51-54, 1995.
61. Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 85: 709-715, 1995.
62. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS, Averette HE. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1007-1013, 2000.
63. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 79-85, 1998.
64. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127: 392-399, 1992.
65. Moskovic EC, Shepherd JH, Barton DP, Trott PA, Nasiri N, Thomas JM. The role of high resolution ultrasound with guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 863-867, 1999.

66. National Cancer Institute. Vulvar Cancer Treatment (PDQ®). National Cancer Institute at the National Institutes of Health 2011(<http://www.cancer.gov>).
67. Oonk MH, De Hullu JA, Hollema H, Mourits MJ, Pras E, Wymenga AN, Van der Zee AG. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer* 98: 2624-2629, 2003.
68. Preti M., Van Seters M., Sideri M., Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 48: 845-861, 2005.
69. Rodolakis A, Diakomanolis E, Vlachos G, Iconomou T, Protopappas A, Stefanidis C, Elsheikh H, Michalas S. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)--diagnostic and therapeutic challenges. *Eur J Gynaecol Oncol* 24: 317-322, 2003.
70. Rodolakis A, Diakomanolis E, Voulgaris Z, Akrivos T, Vlachos G, Michalas S. Squamous vulvar cancer: a clinically based individualization of treatment. *Gynecol Oncol* 78: 346-351, 2000.
71. Rosen C, Malmstrom H. Invasive cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 65: 213-217, 1997.
72. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, (RCOG). Management of vulvar cancer. RCOG Press 2006 (<http://www.rcog.org.uk>).
73. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF, Atkinson EN, Bass S, McGuffee V, Silva E. Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 42: 239-244, 1991.
74. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 11. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New-York, 2004.
75. Schnürch HG, Hantschmann P. Vulvakarzinom. Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 41: 215-226, 2008.
76. Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 99: 206-214, 2005.

77. Shanbour KA, Mannel RS, Morris PC, Yadack A, Walker JL. Comparison of clinical versus surgical staging systems in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 80: 927-930, 1992.
78. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 50: 807-810, 2005.
79. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human Papillomavirus Type-Distribution in Vulvar and Vaginal Cancers and Their Associated Precursors. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 113: 917-924, 2009.
80. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. <http://www.destatis.de> . 2010. Statistische Bundesamt. Fachserie 12 Reihe 4. Ref Type: Electronic Citation
81. Stehman F.B., DiSaia P, Creasman W. Clinical Gynecologic Oncology. Invasive Cancer of the Vulva. In: p. 235-264, 2007.
82. Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1128-1132, 1996.
83. Adib T, Barton DP. The sentinel lymph node: relevance in gynaecological cancers. *Eur J Surg Oncol.* 32: 866-874, 2006.
84. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, Kleijnen C, Mens JW. 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: 22-26, 2011.
85. Thill.M, Bohlmann MK, Dittmer C, Diedrich K, Fischer D. Diagnostik und operative Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Onkologe* 15: 28-39, 2009.
86. Tomao F., Di Tucci C., Marchetti C., Perniola G., Bellati F., Panici PB. Role of chemotherapy in the management of vulvar carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 82: 25-39, 2011.

87. van Beurden M, ten Kate FW, Tjong AHS, de Craen AJ, van d, V, Lammes FB, ter Schegget J. Human papillomavirus DNA in multicentric vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 17: 12-16, 1998.
88. van der Velden J., Fons G., Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* (5):CD002224.: 1-23, 2011
89. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, van d, V, Hermans RH, van der PH, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26: 884-889, 2008.
90. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 97: 645-651, 2005.
91. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Tumors of the Vulva. In: *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs* Edited by FA Tavassoli, P Deville Lyon IARC Press 2003, pp 230, 313-334, 2003.
92. Wittekind Christian H-JM. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 7. Auflage ed. Union for International Cancer Control (UICC), 2010.
93. Woelber L, Kock L, Giesecking F, Petersen C, Trillsch F, Choschzick M, Jaenicke F, Mahner S.. Clinical management of primary vulvar cancer. *European Journal of Cancer* 47: 2315-2321, 2011.
94. Yang B HW. Vulvar Intraepithelial Neoplasia of the Simplex (Differentiated) Type: A Clinicopathologic Study Including Analysis of HPV and p53 Expression. *Am J Surg Pathol* 24: 429-441, 2000.

Danksagung

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren.

Ganz besonders danken möchte ich:

Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Dr. h.c. Andreas D. Ebert für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für die Möglichkeit, diese Promotion an der von ihm geleiteten Klinik für Frauenheilkunde/Geburtshilfe durchführen zu können, für die Beratung sowie für die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Ich danke den Chefärzten der Vivantes Frauenkliniken, Priv.-Doz. Dr. Herbert Mecke (Vivantes Klinikum Augusta-Viktoria), Klinikdirektor a. D. Prof. Dr. Werner Mendling (Vivantes Kliniken im Friedrichshain und am Urban), Dr. med. Bodo Müller (Vivantes Klinikum Hellersdorf) sowie Priv. Doz. Dr. med. Uwe Torsten (Vivantes Klinikum Neukölln) für die Bereitstellung der Daten für diese Doktorarbeit.

Herrn Bernd Schicke danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung und die Beratung, die zum Abschluss der Promotionsarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Catrin für das Korrekturlesen meiner Arbeit und die moralische Unterstützung.

Ich danke Ehud für die große Hilfe beim Beschaffen der Literatur, ohne die das Zusammenschreiben für mich sehr erschwert gewesen wäre.

Ich danke meiner jungen Familie für die Unterstützung in der letzten Phase der Arbeit: meinem Freund Roman danke ich für die moralische und physische Unterstützung, meinem Sohn danke ich für das beste Lächeln der Welt.

Ich danke auch allen Oma´s für die Mitversorgung von meinem kleinen Sohn, so dass mir das Zusammenstellen der Arbeit ermöglicht wurde.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern für alles danken, was sie mir im Leben ermöglicht haben.

Tabellarischer Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Teile der vorliegenden Doktorarbeit sind als Poster – Vorstellung im Rahmen des IV. Deutsch-Russischen Kongresses am 04.11. und 05.11.2011 eingegangen:

Poster:

Seidelsohn A, Kroker A, Torsten U, Mendling W, Müller B, Mecke H, Ebert AD
Vivantes-Netzwerk für Gesundheit, Frauenkliniken der Vivantes Standorte Humboldt, Hellersdorf, Neukölln, Friedrichshain, Urban, Auguste-Viktoria-Klinikum

Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms – eine retrospektive Analyse der Daten aus den 6 Vivantes Frauenkliniken im Vergleich mit den Daten des FIGO Annual Report 2006.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anna Seidelsohn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Retrospektive Analyse der Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit präinvasiven und invasiven Vulvaveränderungen aus sechs Vivantes - Frauenkliniken (2001-2007) verglichen mit den Daten aus dem 26. FIGO Annual-Report“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Anna Seidelsohn