

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie

der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. C. Thomssen)

Prognosefaktoren des Vulvakarzinoms

Eine retrospektive Analyse am Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für

Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

im Zeitraum von 1992 bis 2005

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Nicole Ohldrich, geb. Steffen

geboren am 26.07.1973 in Neindorf

Betreuer: OA Dr. med. Hans Georg Strauss unter der Leitung Prof. Dr. med. C. Thomssen

Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Thomssen (Halle)

Prof. Dr. med. Hans-Georg Schnürch (Düsseldorf)

03.03.2009

27.04.2010

Referat

Es handelt sich um eine retrospektive Studie der Krankheitsverläufe von Patientinnen mit Malignomen der Vulva.

Insgesamt wurden die Daten von 102 Patientinnen ausgewertet, die in einem Zeitraum von 1992-2004 primär an einem Vulvakarzinom erkrankten und in der Universitätsfrauenklinik Halle-Wittenberg behandelt wurden. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 15.02.2005.

Zielstellung war eine differenzierte Analyse verschiedener klinischer Tumordaten, die Bestätigung bereits etablierter Prognosekriterien und deren Einfluss auf die Prognose der Erkrankung. Hierbei konzentrierten wir uns auf das Alter der Patientin, die Tumorklassifikation nach FIGO pT, pN, pM, Grading, inguinaler LK – Status, morphologische Kriterien (Wachstumsmuster, Multifokalität, Lymphgefäßinvasion, Invasionstiefe), Tumorlokalisation und Therapieart.

Außerdem untersuchten wir, ob der Tumormarker SCC zum Zeitpunkt der Primärtherapie einen Prognosefaktor darstellt.

Die Datenerfassung und deren Auswertung erfolgten mittels des Statistikprogramms SPSS Version 12.0.

Die Überlebensanalysen in Abhängigkeit klinischer und morphologischer Prognosefaktoren erfolgten mit der Kaplan-Meier-Schätzung. Mit dem Log-Rank-Test wurden statistische Unterschiede der Überlebenskurven durchgeführt.

Unter Berücksichtigung internationaler Studien wurden die bereits etablierten Prognosefaktoren bestätigt und weitere Einflussgrößen diskutiert.

Damit kann zur Verbesserung einer individualisierten und risikoadaptierten Therapieentscheidung beim Vulvakarzinom beigetragen werden.

Ohldrich, Nicole

Prognosefaktoren des Vulvakarzinoms - Eine retrospektive Analyse am Patientinnengut der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle/S. im Zeitraum von 1992 bis 2005

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 2008

80 Seiten, 100 Literaturnachweise, 24 Abbildungen, 44 Tabellen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichte	1
1.2	Inzidenz des Vulvakarzinoms	1
1.3	Ätiologie des Vulvakarzinoms	1
1.4	Histopathologische Einteilung und Stadiendiagnostik der Vulvakarzinome	3
1.5	Diagnostik	5
1.5.1	Tumormarker SCC	6
1.6	Therapie	6
1.7	Zielstellung	9
2	Patientinnen und Methoden	10
2.1	Klinische Tumordaten	11
2.1.1	Altersverteilung und Verteilung der FIGO-Stadien	11
2.1.2	Symptome und Präneoplasien	11
2.1.3	Tumorlokalisierung medial / lateral	11
2.2	Morphologische Tumordaten	12
2.2.1	Histologische Typisierung	12
2.2.2	Tumorstadium	12
2.2.3	pT-Stadium	12
2.2.4	Tumorgröße	13
2.2.5	Grading	13
2.2.6	Invasionstiefe	13
2.2.7	Lymphgefäßinvasion	13
2.3	Inguinale Lymphknoten	14
2.3.1	Sentinel-Node	14
2.4	Fernmetastasierung	15
2.5	Therapiedaten	15
2.6	Statistik	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Differenzierungsgrad	17
3.2	Zusammenhang zwischen der Lymphknotenmetastasierung und der Lokalisation des Primärtumors	17
3.3	Zusammenhang zwischen dem Mitbefall der Klitoris und der	

	Lymphgefäßinvasion sowie dem Lymphknotenstatus	18
3.4	Zusammenhang zwischen morphologischen Tumorparametern und dem Lymphknotenstatus	18
3.4.1	Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und Lymphknotenstatus	18
3.4.2	Zusammenhang zwischen Tumordicke und Lymphknotenstatus	19
3.4.3	Zusammenhang zwischen Tumordinvasionstiefe und Lymphknotenstatus	19
3.4.4	Zusammenhang zwischen Grading und Lymphknotenstatus	19
3.5	Zusammenhang zwischen der Invasionstiefe und der Lymphgefäßinvasion	20
3.6	Analyse der Überlebensdaten	21
3.6.1	Allgemeine Überlebensanalyse	21
3.6.2	Alter	22
3.6.3	Tumorstadium (FIGO- und pT-Stadium)	24
3.6.4	Tumordiameter und Tumordicke	26
3.6.5	Invasionstiefe	27
3.6.6	Lymphknotenbefall	28
3.6.7	Rezidivverhalten und Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom inguinalen Lymphknotenbefall	29
3.6.8	Einfluss der Tumorgröße auf den inguinalen Lymphknotenbefall	30
3.6.9	Beziehung zwischen Invasionstiefe und Lymphknotenbefall	30
3.6.10	Einfluss des uni- oder bilateralen Lymphknotenbefalls	31
3.6.11	Einfluss der Anzahl der entfernten Leistenlymphknoten	31
3.6.12	Einfluss der Lymphgefäßinvasion auf das Überleben	32
3.6.13	Einfluss des Tumordifferenzierungsgrades (G) auf die weitere Prognose	33
3.6.14	Unterschiede zwischen medialem und lateralem Tumorbefall	34
3.6.15	Unterschiede zwischen uni- und multifokalem Tumorbefall	35
3.6.16	Einfluss der Klitorisinfiltration auf die weitere Prognose	36
3.6.17	Therapie entsprechend der Leitlinien der AGO als Prognosefaktor	38
3.6.18	Tumorfremie Resektion (R0) und Resektionsrand	39
3.6.19	Fernmetastasierung	41
3.6.20	Tumormarker SCC im Serum bei Primärdiagnose	41
3.7	Übersicht über die Prognosefaktoren	42
3.8	Analyse der Rezidivdaten	44
3.8.1	Rezidivlokalisierung	44
3.8.2	Zeitintervall des Auftretens eines Rezidivs zur Primärtherapie	45

3.8.3	Rezidivtherapie	47
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	67
7	Anhang	77

Abkürzungsverzeichnis

2-JÜR	2-Jahresüberlebensrate
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer (2002)
CIHK	chronisch ischämische Herzkrankheit
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (1998)
G	„Grading“, histologischer Gewebedifferenzierungsgrad
HPV	Human Papilloma Virus
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
ISGP	Internationale Society of Gynecological Pathologists
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
M	Fernmetastasen
N	Befall der inguinalen Lymphknoten
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Durchblutungsstörungen
PE	Biopsie/ Probeentnahme
SCC	Squamous cell carcinoma antigen
SPSS	Statistical Packet for Social Sciences (Version 12.0)
T	Tumorstadium
TNM	„Tumor, Nodi, Metastasen“
ÜLR	Überlebensrate
VE	Vulvektomie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Lange Zeit waren Vulvaerkrankungen ein Tabu, so dass auf diesem Gebiet nur wenig Forschung betrieben wurde. Eine Vielzahl von Veränderungen führte man auf ein angeblich abartiges Sexualverhalten zurück. Die ersten Erkenntnisse über Vulvaerkrankungen gewannen in den 60er und 70er Jahren unter anderem Jeffcoate, Woodruf, Kaufman und Friedrich [1, 2, 3, 4], welche sich mit den Dystrophien und Präneoplasien beschäftigten. Schließlich wurde 1970 die Gesellschaft zum Studium für Vulvaerkrankungen (ISSVD) gegründet, die 1986 eine Nomenklatur zur Einteilung der vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) und der nicht-neoplastischen epithelialen Veränderungen der Vulvahaut und Schleimhaut vorschlug [8, 10].

Erste erfolgreiche Ergebnisse in der Therapie des Vulvakarzinoms (Überlebensraten von 38 %) erzielte 1949 der Skandinavier Berven [5] durch Anwendung der elektrokaustischen Verkochung und Entfernung der gesamten Vulva. Revolutioniert wurden die Erkenntnisse über die Behandlung durch Taussig in den USA im Jahr 1949 und Stanley Way 1951 in England mit der Totalexzision der Vulva mit bilateraler inguinale Lymphonodektomie [6, 7, 8].

1.2 Inzidenz des Vulvakarzinoms

Die Inzidenz des Vulvakarzinoms beträgt in Deutschland 1,5/100.000 Neuerkrankungen. Damit gehört dieses Karzinom zu den seltenen Malignomen der Frau. Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit von 0,4/100.000 bei 30-jährigen auf 20/100.000 bei über 70-jährigen, an einem Vulvakarzinom zu erkranken [10].

Präkanzerosen der Vulva haben eine längere Latenzzeit als die der Zervix. Damit ist das Vulvakarzinom einer Krebsvorsorgeuntersuchung eigentlich noch besser zugänglich als das Zervixkarzinom. Das Vulvakarzinom gehört jedoch zu den am häufigsten verschleppten Karzinomen. Die Zeit von Symptombeginn bis Diagnostik erstreckt sich in den meisten Fällen von 6 Monaten bis zu 2 Jahren [8].

1.3 Ätiologie des Vulvakarzinoms

Über die Ätiologie des Vulvakarzinoms ist bisher wenig bekannt. Späte Menarche und frühe Menopause könnten begünstigend wirken.

Der Scheideneingang als ein morphologisches Grenzgebiet zwischen verhornendem und

nicht verhorntem Plattenepithel, zwischen bakterieller Mischflora der Haut und typischer Döderlein-Scheidenflora bietet einen Angriffspunkt für einige entzündliche und dystrophe Störungen. Es besteht ein feuchtes Milieu, in dem häufig pH-Verschiebungen auftreten, Blut, Sekrete, Fremdkörper, chemische Produkte usw. ein- und austreten. Die Vulva ist ein hormonelles Zielorgan und äußerst sensibles Gebiet. Nur geringfügige Veränderungen können zu erheblichen Empfindungsstörungen der Frau führen.

Das Vulvakarzinom wird im Allgemeinen als multifaktorielle Reizerkrankung auf der Grundlage degenerativer und chronisch-dysplastischer Gewebsveränderungen gesehen. Hierbei steht die Virusinfektion mit humanen Papillomaviren im Vordergrund [8].

Das humane Papillomavirus, am häufigsten der HPV 16-Subtyp, scheint der Initiator der Kanzerogenese einiger Subtypen des Vulvakarzinoms zu sein. Ähnliche Kofaktoren wie für das Zervixkarzinom sind für die Genese zu diskutieren, u.a. der Nikotinabusus und eine Immunsuppression (z. B. durch eine HIV-Infektion) [9, 10].

Das Vulvakarzinom entwickelt sich als Plattenepithelkarzinom ähnlich dem Zervixkarzinom auf der Basis einer Dystrophie, wenn sich aus dieser zelluläre Atypien entwickeln.

Zu den häufigen Vulvaveränderungen zählen der Lichen sclerosus, Condylomata acuminata und die Vulväre Intraepitheliale Neoplasie (VIN). Im Unterschied zur VIN stellt der Lichen sclerosus keine Präkanzerose dar. Retrospektive Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass in 60 % der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom ein Lichen sclerosus infolge der Begleitveränderung des das Karzinom umgebenden Gewebes assoziiert ist [10].

P. Hantschmann [11] wies in seiner Untersuchung 2003 nach, dass sich in 83 % neben der nicht HPV-assoziierten VIN ein Lichen sclerosus oder eine squamöse Hyperplasie finden ließ

Condylomata acuminata als genitale Warzen sind HPV-assoziierte und sexuell übertragbare Hautveränderungen (häufig vertreten HPV 6, 11, 16). Ein unmittelbares Entartungsrisiko ist nicht gegeben. Dagegen sind VIN I-III wirkliche Präkanzerosen.

Nach der Klassifikation der ISSVD 1992 werden die neoplastischen Veränderungen der Vulva in die squamösen (VIN I-III) und nicht squamösen Typen eingeteilt. Der M. Paget der Vulva gehört mit dem Melanoma in situ zu den nicht squamösen Formen.

Als VIN I wird die leichte Dysplasie bezeichnet und betrifft das basale Epitheldrittel. Ist das mittlere Drittel mit betroffen, handelt es sich um eine VIN II. Man spricht von einer VIN III, wenn mehr als zwei Drittel des Epithels von zellulären Atypien eingenommen werden. In diese Gruppe gehören die klinischen Krankheitsbilder des Morbus Bowen, der bowenoide Papulose und der Erythroplasie de Queyrat.

Die VIN III unterteilt man in drei histologische Subtypen: 1. kondylomatöser Typ, 2. basaloider Typ und 3. differenzierter Typ. Subtyp 1 und 2 sind HPV-assoziiert und treten multifokal und häufig bei jungen Frauen unter dem 50. Lebensjahr auf. Hier ist am

häufigsten HPV-Typ 16 zu finden. HPV 16 tritt in Interaktion mit dem p53 Protein und wirkt auf den Zellzyklus.

Vulväre intraepitheliale Neoplasien werden heute immer häufiger bei 35-40-jährigen Frauen diagnostiziert. Diese können in ein HPV-assoziiertes Vulvakarzinom übergehen. Subtyp 3 (differenzierte Typ) ist HPV-negativ und weist in der Regel eine Mutation im p53-Gen auf. Diese Variante tritt vorwiegend bei älteren Frauen auf. Hier ist ein Übergang in ein verhornendes Plattenepithelkarzinom möglich. Die HPV-assoziierten VIN zeigen ein geringes Risiko der malignen Entartung, haben jedoch aufgrund ihrer Multifokalität ein höheres Rezidivrisiko als der differenzierte nicht HPV-assoziierte Typ. Unbehandelt entwickelt sich innerhalb von 8 Jahren in ca. 90 % aus einer VIN III ein invasives Karzinom [11, 12].

Ob wirklich ein nicht HPV-assoziiertes Vulvakarzinom als eigenständige Tumorentität definiert werden kann oder ob es nur ein Problem des Nachweises der HPV-DNA in diesen Präkanzerosen und Tumorerläsionen ist, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden [11].

Die erhöhte Prävalenz der VIN bei jüngeren Frauen ist mit der Problematik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) vergleichbar. Gründe hierfür könnten sowohl in einer steigenden Infektionsrate mit humanen Papillomaviren bei veränderten sexuellen Gewohnheiten als auch in einer höheren Detektionsrate durch die Vorsorgeuntersuchungen gesehen werden. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Präkanzerosen ist von 50 auf 38 Jahre zurückgegangen [11].

1.4 Histopathologische Einteilung und Stadiendiagnostik der Vulvakarzinome

Tabelle 43 des Anhangs zeigt die Einteilung der malignen Vulvatumoren nach der International Society of Gynecological Pathologists (ISGP).

Die häufigste Art der Vulvamalignome ist das Plattenepithelkarzinom (ca. 88 %), gefolgt vom Melanom (ca. 7,5 %) und vom Adenokarzinom (etwa 4,5 %). Das HPV-positive Plattenepithelkarzinom ist oft mit einem Zweitkarzinom der Zervix oder Vagina kombiniert [14, 15].

Die prätherapeutische Stadieneinteilung unterliegt einer einheitlichen Nomenklatur der FIGO 1998 und der AJCC 2002 (Tabelle 1) [16].

Tabelle 1 Stadieneinteilung der FIGO und der AJCC [16]

FIGO	AJCC	Tumorausbreitung	TNM
x	Tx	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Tis N0 M0
0	T0	Kein Hinweis für Primärtumor	
	TIS	Carcinoma in situ	
I	T1	Tumor beschränkt auf Vulva oder Damm, größter Durchmesser <20 mm, keine Lymphknotenmetastasen	T1 N0 M0
Ia	T1a	Tumor beschränkt auf Vulva oder Vulva und Perineum, größter Durchmesser <20 mm, Stromainvasion <1 mm ¹ oder weniger	
Ib	T1b	Tumor beschränkt auf Vulva oder Vulva und Perineum, größter Durchmesser <20 mm, Invasionstiefe >1 mm	
II	T2	Tumor beschränkt auf Vulva oder Damm; größter Durchmesser >20 mm; keine Lymphknotenmetastasen	T2 N0 M0
III	T3	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Urethra, Vagina und/oder Anus oder unilaterale Leistenlymphknotenmetastasen	T1 N1 M0
			T2 N1 M0
			T3 N0/N1 M0
IV	T4	Tumor jeglicher Größe mit Befall von Nachbarorganen, Knocheninfiltration oder pelvinen Lymphknoten	T1-3 N2 M0 oder T4 N0/1/2 M0
IVa		Tumor jeglicher Größe mit Infiltration der proximalen Urethra, Blasen- u. Rectummucosa, Beckenknochen oder bilaterale inguinale Lymphknotenmetastasen	
IVb		Jegliche Fernmetastasen, eingeschlossen pelvine Lymphknotenmetastasen	T1-4 N0/1/2 M1

Tabelle 2 T bzw. pT- Klassifikation

Tx	Der Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für Primärtumor
TIS	Carcinoma in situ
T1a	Tumor beschränkt auf Vulva oder Damm, größter Durchmesser <20 mm, Stromainvasion <1 mm oder weniger
T1b	Tumor beschränkt auf Vulva oder Vulva und Perineum, größter Durchmesser <20 mm, Invasionstiefe >1 mm
T2	Tumor beschränkt auf Vulva oder Damm, größter Durchmesser >20 mm,
T3	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf unteren Teil Urethra, Vagina und/oder Anus
T4	Tumor jeglicher Größe mit Befall von Nachbarorganen, Knocheninfiltration oder pelvinen Lymphknoten

Tabelle 3 Regionale Lymphknoten (inguinal und femoral) nach AJCC [16]

Nx	Nicht geprüft
N0	Kein Hinweis für Lymphknotenmetastasen
N1	Einseitiger Befall der Leistenlymphknoten
N2	Beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten

Tabelle 4 Fernmetastasen nach AJCC [16]

Mx	Keine Aussage möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Jegliche Fernmetastasen auch pelvine Lymphknoten

Tabelle 5 Histologisches Grading nach AJCC 2002 [16]

¹ Invasionstiefe definiert nach ISSVD als Abstand zwischen dem tiefsten Punkt der Invasion und der am weitesten oberflächlich gelegenen benachbarten dermalen Papille (Abbildung 1).

Gx	Differenzierung kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mittel differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

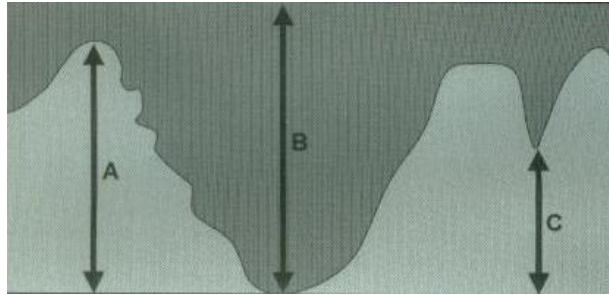


Abbildung 1 Möglichkeiten der Messung der Tumordinvasion [8]

Methode A misst von der Basalis der oberflächlichsten epidermalen Papille bis zum tiefsten Punkt der Tumordinvasion.

Methode B misst von der Oberfläche des Tumors bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

Methode C misst von der Basalmembran des tiefsten Retezapfens bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung der Tumordinvasion nach Methode A.

Für die posttherapeutische Stadieneinteilung hat sich die pTNM-Klassifikation bewährt. Zwischen prä- und postoperativer Tumorklassifikation bestehen oft deutliche Unterschiede insbesondere infolge der präoperativ (klinisch) nicht zu detektierenden Lymphknotenmetastasen. Bei Analysen zur Prognose des Vulvakarzinoms ist deshalb das histopathologische (postoperative) Staging entscheidend.

1.5 Diagnostik

Zur prätherapeutischen Diagnostik stehen zahlreiche Untersuchungsmethoden zur Verfügung, wie die Inspektion und Palpation der Vulva und des inneren Genitales, des Anus, des Rektums, der Beckenwand und der Leisten. Weiterhin gehören dazu die Vulvoskopie oder Kolposkopie eine Abstrichzytologie, die allerdings eine geringere diagnostische Treffsicherheit als bei der Zervix uteri zeigt [10].

Die Stanzbiopsie dient der histologischen Sicherung. Bei ausgedehnten Befunden empfiehlt sich ein Vulvamapping. Maßgeblich für das weitere Vorgehen sind die Operationsbefunde und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung.

Nach den Leitlinien der AGO sind bildgebende Verfahren zur Diagnostik des Vulvakarzinoms das Thoraxröntgen und die Abdomen- und Leistensonographie, die Zysto- und Rektoskopie gehören im Stadium FIGO III dazu. Unsichere Methoden zur Entdeckung von Lymphknotenmetastasen sind die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die MRT. Klinisch können Lymphknotenmetastasen nach P. Hantschmann (2003) [11] mit einer

Sensitivität von 62 % und Spezifität von 89 % entdeckt werden, während die Sensitivität/Spezifität mit der PET bei 75 % / 62 % und mit dem MRT bei 45 % / 95 % liegen.

1.5.1 Tumormarker SCC

Zur Bestimmung des Serum-Tumormarkers SCC (squamous-cell-carcinoma-antigen) liegen widersprüchliche Literaturangaben vor. Berichten zufolge weisen prätherapeutische Bestimmungen keinen Zusammenhang mit Stadium oder Differenzierungsgrad auf. Ob bei prätherapeutisch erhöhtem Serum-SCC der Tumormarker in der Nachsorge ein Rezidiv früher signalisiert, ist nicht ausreichend belegt. Ein weiterer relevanter Tumormarker für das Vulvakarzinom ist derzeit noch nicht bekannt.

1.6 Therapie

Lange Zeit galt die modifizierte radikale Vulvektomie von Way [6] als Standardverfahren in der Behandlung des fortgeschrittenen Vulvakarzinoms.

Die Therapieplanung wird heute jedoch immer öfter individualisiert und ist von einigen Faktoren wie Tumorlokalisierung, größter gemessener Tumordurchmesser, Invasionstiefe, klinischer inguinaler Nodalstatus (ggf. pelviner Lymphknotenstatus), Art der Primäroperation und vor allem vom Allgemeinzustand der Patientin abhängig.

Die Resektion des Primärtumors muss nicht die gesamte Vulva betreffen. Häufig treten nach einer Vulvektomie Wundkomplikationen auf. Weiterhin ist der psychosexuellen Belastung, insbesondere bei jüngeren Patientinnen, große Bedeutung beizumessen [23].

Die postoperative Morbidität ist nach der Einführung der Triple-Inzision (getrennte Schnittführung an Vulva und in beiden Leisten) im Verhältnis zur En-bloc-Resektion erheblich zurückgegangen [14, 17, 18, 19, 20, 21].

Auch hinsichtlich der regionalen Lymphonodektomie wird eine Einschränkung der Radikalität der Operation und damit eine Reduktion der postoperativen Morbidität beim frühen Vulvakarzinom angestrebt. Aufgrund der schlechten Heilungstendenz der inguinofemorale Lymphonodektomie-Narben und des häufigen postoperativen Lymphödems der Beine wird derzeit in einigen Studien die onkologische Sicherheit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie als Methode bei frühen Vulvakarzinomen im Stadium T1 geprüft [10, 24, 25]. Unter Umständen kann zukünftig bei negativem Sentinel-Lymphknoten eine radikale inguinofemorale Lymphonodektomie vermieden werden. Dadurch würde die Rate der postoperativen Wundheilungsstörungen bei zahlreichen Patientinnen deutlich reduziert [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Bei klar einseitiger Tumorlokalisation ist eine unilaterale inguinale Lymphonodektomie ausreichend, da sich hier selten (<1-3 %) beidseitige Lymphknotenmetastasen finden lassen, insbesondere bei T1 und T2 - Tumoren [18, 30, 31].

Die Erklärung findet sich in der Form der Ausbreitung des Vulvakarzinoms über den Lymphweg. So führen die Hauptlymphbahnen bei lateral gelegenen Tumoren zunächst zu den ipsilateralen inguinalen Lymphknoten um die Vena femoralis und zu den externen iliakalen Lymphknoten, nachfolgend auch auf die Gegenseite. Die spätere Infiltration der tiefen Lymphbahnen hat eine ungünstige Prognose. Allerdings gibt es einen seltenen Ausbreitungsweg über die tiefen Lymphbahnen der Arteria pudenda unter Aussparung der oberflächlichen Leistenbahnen, beispielsweise beim Befall der hinteren Kommissur. Bei medial gelegenen Tumoren muss mit einer bilateralen Lymphgefäßmetastasierung gerechnet werden [32, 33, 34].

Da die Vulva ein dichtes Lymphgefäßnetz birgt, ist die schnelle Ausbreitung und aufgrund dessen die schlechte Prognose des Karzinoms verständlich. Insbesondere bei nahe der Klitoris oder der Urethralwulst gelegenen Karzinomen sowie bei Ausdehnung auf den Analring oder das Rektum kann eine frühzeitige Streuung in bilaterale Leistenlymphknoten und tiefe Beckenlymphbahnen angenommen werden. Die Wahrscheinlichkeit der Lymphgefäßmetastasierung steigt mit der Tumorgröße und Invasionstiefe.

Verschiedenen Quellen zufolge kann die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls von 15 % bei Läsionen unter 20 mm auf 40 % bei über 20 mm großen Tumoren steigen. Ab einer Tumorgröße von über 50 mm kann mit einer 75 %igen Wahrscheinlichkeit mit einer Leistenbeteiligung gerechnet werden [8]. Die kritische Invasionstiefe ist mit 1-1,5 mm anzusetzen. Bei unter 1 mm Invasionstiefe ist mit keiner lymphogenen Metastasierung zu rechnen. Beträgt die Invasionstiefe 1,5-2,0 mm, ist in 7 %, bei bis zu 3 mm in 8 % und ab 5,0 mm in 30 % der Fälle mit dem Befall der inguinalen Lymphknoten zu rechnen [10].

Nach den allgemeinen Richtlinien kann auf die inguinofemorale Lymphonodektomie verzichtet werden, wenn die Infiltrationstiefe weniger als 1,1 mm und der maximale Tumordurchmesser nicht mehr als 20 mm beträgt [30, 35, 36].

Die Rezidivrate, vor allem in der Leiste und an der Vulva, kann durch postoperative Bestrahlung deutlich gesenkt werden, wenn Leistenlymphknoten vom Tumor befallen sind oder die Exzision nicht mit genügendem Sicherheitsabstand erfolgt ist. Besonders scheinen solche Patientinnen von der Nachbestrahlung zu profitieren, die mehr als einen positiven inguinalen Lymphknoten aufweisen [37, 38, 41].

Bei ausgedehntem Befall der Leistenlymphknoten oder positiven pelvinen Lymphknotenmetastasen wird eine Radiatio des kleinen Beckens angeraten, zumeist eine Hochvolt-Photonen-Bestrahlung der Leisten in einer Dosierung von 40-50 Gy [10, 37].

Bei fortgeschrittenen Karzinomen (T3 und T4) werden neben der primären Exenteration

zunehmend auch die primäre Bestrahlung und die simultane Radiochemotherapie eingesetzt. Die Chemotherapien können mit 5-Fluorouracil oder Cisplatin durchgeführt werden.

Eine standardisierte Therapieempfehlung für die fortgeschrittenen Karzinome existiert nicht. Die Überlegenheit einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiatio ist anzunehmen, aber in Studien nur für das Zervixkarzinom eindeutig belegt. T3 und T4-Karzinome werden häufig auch gerade in höherem Alter als alternatives Konzept durch primäre Radiatio behandelt, da die erforderliche Exenteration eine hohe Morbidität und Mortalität mit sich bringt. Bei primärer Radiatio fortgeschrittener Karzinome in den Stadien III und IV könnte eine 5-Jahresüberlebensrate von 39 % erreicht und die Stuhl- und Miktionsfähigkeit erhalten werden [14, 40].

Tabelle 6 Standardtherapie nach Stadieneinteilung

Stadium	Standardtherapie
VIN III	Exzision der umschriebenen Epithelveränderung mit 10 mm breiter Manschette; Skinning Vulvektomie bei sehr ausgedehntem Befall.
Ia	Lokale Exzision mit 10 mm Sicherheitsabstand, in der Tiefe unbehaarter Bereiche mind. 2 mm; in behaarter Region 4 mm.
T1	Bei umschriebener Läsion und sonst unauffälliger Vulva: lokale vollständige Exzision mit tumorfreiem Rand von mind. 10 mm.
	Bei umgebender VIN oder anderen Dermatosen sowie alten Patientinnen: einfache Vulvektomie, bei jungen Patientinnen: einfache weite lokale Exzision.
	Bei Infiltrationstiefe >1 mm: inguinofemorale Lymphknotenentfernung.
	Postoperative Nachbestrahlung, wenn mehr als 2 Lymphknoten befallen.
	Klitorisnahe Karzinome - individuelle Therapieentscheidung möglich.
T2	Radikale Vulvektomie und beidseitige inguinofemorale Lymphknotenentfernung. Eventuell kann der äußere Teil (10 mm) der Urethra ohne Inkontinenzrisiko entfernt werden.
	Vertretbar ist eine lokale Exzision weit im Gesunden bei jungen Patientinnen. Bei streng lateraler Lokalisation kann eine Hemivulvektomie mit bilateralen inguinofemoralen Lymphknotenentfernung erfolgen.
T3 und T4	Exenteration in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin.
	Alternativ ist die präoperative Bestrahlung und nachfolgende Salvage-Operation (Tumorbettresektion in Form einer radikalen Vulvektomie mit beidseitiger inguinofemorale Lymphknotenentfernung).
	Bei ausgedehntem Befall der Leistenlymphknoten und nicht durchgeführter Lymphonodektomie sowie bei inoperablen Karzinomen mit nicht sicher durchführbarer Radikalität der Operation ist immer die Radiatio indiziert.
malignes Melanom der Vulva	Infiltration unter 1 mm: radikale lokale Exzision im Gesunden mit 10 mm breitem Sicherheitsabstand; bei größerer Infiltrationstiefe: En-bloc-Resektion mit regionären Lymphknoten (femoral und inguinal) (keine pelvine Lymphknotenentfernung).

Tabelle 7 Indikation zur Strahlentherapie

a)	Mindestens 2 befallene Lymphknoten.
b)	Kapseldurchbruch oder Tumorausdehnung in das umgebende Gewebe (T3/T4).
c)	Keine pelvine Lymphadenektomie erfolgt (z. B. eingeschränkte Operabilität), aber ein ausgedehnter Befall der Leisten.

1.7 Zielstellung

Diese Studie wurde als retrospektive Untersuchung mit folgender Aufgabenstellung durchgeführt:

- Analyse der Therapieergebnisse beim Vulvakarzinom an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Zeitraum 15.02.1992 bis 15.02.2005.
- Herausarbeitung von Prognosefaktoren für das Vulvakarzinom zu den bereits etablierten und deren Wertigkeit für die klinische Praxis.
- Folgende Prognosefaktoren wurden hinsichtlich des Gesamt- und krankheitsfreien Überlebens betrachtet:
 - Tumorgröße und Tumorstadium
 - Lymphknotenbefall
 - Lymphgefäßinvasion
 - Invasionstiefe
 - Klitorisinfiltration
 - Mediane Tumorlokalisation
 - Tumordifferenzierungsgrad
 - Bedeutung des Sentinel Lymphknoten
 - Fernmetastasen
 - leitliniengerechte Therapie
 - in-sano-Resektion (R0)
 - Alter
- Wertung der gewonnenen Ergebnisse als Verbesserung einer individualisierten und risikoadaptierten Therapieentscheidung beim Vulvakarzinom

Zwischen dem 15.02.1992 und 15.02.2005 wurden an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 102 Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom therapiert. Die Daten wurden retrospektiv aus den Krankenunterlagen erhoben. Die Nachbeobachtung der therapierten Patientinnen erfolgte über die Tumorsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Fehlende Daten über den Krankheitsverlauf nach Abschluss der Therapie in der Klinik erhielten wir über die behandelnden Hausärzte. Todesdaten konnten auch durch die zuständigen Einwohnermeldebehörden ermittelt werden.

Zum Teil ließ sich die Todesursache nicht mehr ermitteln, so dass in der Auswertung nur das Gesamtüberleben und nicht ein krankheitsbedingtes Versterben Berücksichtigung fand.

Die Studie unterlag folgenden Einschlusskriterien:

1. Beobachtungszeitraum: 15.02.1992 bis 15.02.2005
2. Alle Patientinnen wurden in der Universitätsfrauenklinik Halle-Wittenberg primär therapiert und auch im weiteren Verlauf beobachtet.
3. Die histologische Beurteilung erfolgte im pathologischen Institut der Universitätsklinik Halle-Wittenberg.
4. Es handelte sich immer um ein primäres Karzinom der Vulva.

Für jede Patientin wurde ein Erhebungsbogen erstellt, der alle erforderlichen klinischen Daten enthielt. Diese wurden aus den uns vorliegenden Patientinnenakten herausgesucht. Die Datenerfassung erfolgte in Form einer Excel-Tabelle, die nachfolgend in das Statistikprogramm SPSS Version 12.0 übertragen und ausgewertet wurden.

Die Therapie wurde nach den Leitlinien der Kommission Vulva/Vagina AGO e.V. der Deutschen Krebsgesellschaft 2004 beurteilt. Die klinische (prätherapeutische) Stadieneinteilung erfolgte entsprechend der FIGO-Klassifikation von 1998 und die postoperative (p)TNM – Stadien-Einteilung nach der AJCC-Klassifikation (Tabellen 1 bis 5) [41, 42, 43, 44]. Die histologische Beurteilung wurde durch das Pathologische Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Teilweise erfolgte eine Nachbefundung der Präparate. Es wurden der histologische Typ des Karzinoms (Plattenepithel-, Adeno-, u. a.), exophytischer oder ulzerierender Wachstumstyp, Tumordicke, Invasionsstiefe (definiert als Abstand von der Tumeroberfläche ohne Keratinschicht bzw. dem Stratum granulosum zum tiefsten Punkt des Tumors), maximaler Tumordiameter, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Multifokalität, Lymphknoten-Status und die Resektionsränder bestimmt. Für die Bestimmung der Tumorgöße bei multifokalen Tumoren wurden die Maße des größten Karzinomherdes berücksichtigt.

2.1 Klinische Tumordaten

2.1.1 Altersverteilung und Verteilung der FIGO-Stadien

Die Altersstruktur zeigt, dass überwiegend Frauen ab dem 65. Lebensjahr betroffen waren. 44,1 % (45) der Patientinnen waren über 70 Jahre, 24,5 % (25) 61-70 Jahre, 19,6 % (20) 51-60 Jahre und 11,8 % (12) waren unter 51 Jahre. Die jüngste Patientin war 22 und die älteste 91 Jahre. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre.

Es waren nur 12,7 % (13) Frauen prämenopausal.

Das Vulvakarzinom wurde bei 21 (20,6 %) im Stadium I und am häufigsten im Tumorstadium FIGO II bei 33 Frauen (32,4 %) diagnostiziert. Außerdem gingen 29 Fälle (28,4 %) im Stadium III und 19 (18,6 %) im Stadium IV in die Analyse ein.

2.1.2 Symptome und Präneoplasien

Bei 21 Patientinnen wurde vor der Diagnose Vulvakarzinom ein Lichen sclerosus diagnostiziert. Eine VIN III als Präkanzerose wurde bei 8 Frauen vor der Karzinom-Diagnose festgestellt.

Da die Zahlenangaben aus den Krankendokumentationen unzuverlässig und unvollständig hinsichtlich der Ergebnisse der Vorsorgeuntersuchungen waren, kann zur Häufigkeit von Präneoplasien in dieser Studie keine Aussage getroffen werden und bleibt bei der weiteren Betrachtung unberücksichtigt.

2.1.3 Tumorlokalisation medial / lateral

Die häufigsten Lokalisationen waren die großen und kleinen Labien bei 43 Fällen (42,2 %), bei 40 Patientinnen (39,2 %) nahm der Tumor größere Gebiete um die Vulva ein. Die hintere Kommissur zeigte sich bei 9 Frauen betroffen. Die Klitoris war insgesamt in 22 Fällen und die Urethra in 13 Fällen mit einbezogen. Isolierte Klitoriskarzinome traten 6-mal auf.

Ausgedehnte Tumoren bis zur Infiltration der tieferen Muskelschichten fanden wir bei 7 Frauen.

Tabelle 8 Übersicht über die Verteilung der Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Häufigkeit	in Prozent
Klitorisbefall	6	5,9
Kleine Labie einseitig	22	21,6
Große Labie einseitig	21	20,6
Übergreifender Tumorbefall	41	40,2
Nähe der Bartholinschen Drüse	2	1,9
Bartholinsche-Drüse	1	1
Hintere Kommissur	9	8,8
Gesamt	102	100

2.2 Morphologische Tumordaten

2.2.1 Histologische Typisierung

Wie bereits einleitend dargelegt, ist auch in dieser Untersuchung das Plattenepithelkarzinom mit 95 % das häufigste Vulvakarzinom. Darunter befanden sich drei Fälle mit nicht verhornendem Typ. Das Adenokarzinom trat nur zweimal (2 %) auf. Als Sonderform des Plattenepithelkarzinoms fanden sich ein verruköses und ein basaloides Karzinom. Eine Patientin wies ein Adenokarzinom der Bartholinschen Drüse auf.

2.2.2 Tumorwachstumsmuster

Bei der makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung des Primärtumors wurde auch das Wachstumsmuster berücksichtigt, d. h. ob der Tumor ulzerierend oder exophytisch wuchs und ob ein uni- oder multifokales Tumorwachstum vorlag.

80,4 % der Vulvakarzinome (n=82) waren unifokale Tumore. Ein multifokales Tumorwachstum wurde in 15 Fällen beobachtet. Bei 5 Patientinnen kann zur Multifokalität infolge des bereits sehr fortgeschrittenen und ausgedehnten Tumorwachstums keine Aussage getroffen werden. Während 61 Karzinome ulzerierend wuchsen, zeigte sich bei 41 Fällen ein exophytisches Tumorwachstum.

2.2.3 pT-Stadium

Mehr als 70 % der Patientinnen hatten einen Tumor, der auf die Vulva oder den Dammbereich beschränkt war. Mit 49 % trat das Vulvakarzinom am häufigsten im Stadium pT2 auf. In 23,5 % fanden sich Vulvakarzinome im Stadium pT1, in 14,3 % pT3- und in 5,1 % pT4- Tumore. Keine Operation erhielten 7,1 % der Patientinnen (pTx), hier erfolgte lediglich eine Gewebeprobe zur histologischen Sicherung.

2.2.4 Tumorgröße

Der maximale Tumordurchmesser reichte von 1 mm bis 200 mm.

Knapp die Hälfte aller untersuchten Karzinome war 20-50 mm groß.

Tabelle 9 Verteilung der Tumordurchmesser

Tumorgröße in mm	Anzahl	in Prozent
<10	13	12,8
11-20	22	21,6
20-50	48	47
>50	18	17,7
Nicht bestimmt	1	1

2.2.5 Grading

Die Einstufung der Karzinome erfolgte nach den Kriterien der AJCC-TNM Klassifikation [16, 43].

Am häufigsten waren mittelgradig differenzierte Vulvakarzinome (G2) vertreten (41,2 %). In 26,5 % aller Fälle waren die Tumoren gut (G1) und in 29,4 % schlecht (G3) differenziert. In 3 Fällen wurde der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes nicht bestimmt. Infolge fehlender Stearinblöcke war hier eine Nachbefundung nicht möglich.

2.2.6 Invasionstiefe

Die Verteilung der Invasionstiefen der Karzinome sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 10 Verteilung der Invasionstiefen

Invasionstiefe in mm	Anzahl	in Prozent
≤1,0	11	10,8
1,1-2	15	14,7
2,1-3	10	9,8
3,1-4	7	6,9
4,1-5	9	8,8
5,1-10	18	17,6
>10	26	25,5
Nicht bestimmt	6	5,9

2.2.7 Lymphgefäßinvasion

Bei 35 (34 %) Fällen der Vulvaneoplasien konnte eine Lymphgefäßinvasion diagnostiziert werden. Bei 8 Histologien wurde die Lymphgefäßinvasion nicht eindeutig beschrieben und konnte anhand der alten Präparate nicht mehr nachvollzogen werden.

2.3 Inguinale Lymphknoten

Insgesamt wurde bei 75 Patientinnen eine inguinale Lymphonodektomie durchgeführt. In 53 Fällen konnten mehr als 10 inguinale Lymphknoten entfernt werden, bei 13 Patientinnen wurden 7 bis 10 Lymphknoten exstirpiert, in 7 Fällen 4 bis 6 und bis 3 Lymphknoten nur in 2 Fällen. Bei 34 dieser Patientinnen fanden sich tumorbehaftete inguinale Lymphknoten. Davon waren 25 Frauen nur unilateral und 9 bilateral inguinal metastasiert. In 14 Fällen wurde ein metastatisch befallener inguinaler Lymphknoten gefunden, in 6 zwei positive Lymphknoten und in 14 mehr als zwei positive Lymphknoten.

Eine pelvine Lymphonodektomie wurde nur bei 5 Patientinnen durchgeführt. Diese erfolgte bei übergreifendem Tumorbefall, bei FIGO IV, oder bei 3 Patientinnen mit bilateralem inguinalem Lymphknotenbefall (pN2). Da es sich aber um nur 5 Fälle handelte, ging die pelvine Lymphonodektomie in die Auswertung der Prognosefaktoren nicht weiter ein.

27 Patientinnen erhielten keine inguinale Lymphonodektomie. Darunter waren Patientinnen, die entweder eine primäre Radiotherapie oder Chemotherapie nach einer Probeentnahme bei inoperablen Karzinomen erhielten oder Frauen, die Karzinome im Stadium pT1a bei einer Invasionsstiefe unter 1 mm hatten. Bei 21 dieser 27 Frauen ohne Entfernung der inguinalen Lymphknoten erfolgte die Therapie nicht nach den Therapieleitlinien (Abschnitt 2.5 und 3.6.17). Allein 13 Frauen befanden sich in einem schlechten Allgemeinzustand. Eine Therapieablehnung führte bei 3 Frauen nicht zu der den empfohlenen Leitlinien entsprechenden Therapie. Zehn Patientinnen ohne Lymphonodektomie hatten einen Karnofsky-Index unter 50.

2.3.1 Sentinel-Node

Die Sentinel-Node-Biopsie wurde bei 18 Patientinnen im Rahmen einer multizentrischen Studie der AGO durchgeführt. Nachfolgend wurden die inguinalen Lymphknoten dennoch entfernt, da die Sentinel-Methode als alleinige Stagingmaßnahme beim Vulvakarzinom noch nicht als Standard definiert ist. Verwendet wurde die Injektion von radioaktivem ^{99m}Tc -Nanokolloid.

Es konnten zwei falsch-negative Sentinel-Lymphknoten gefunden werden. Die restlichen Sentinel-Lymphknoten korrelierten mit dem Lymphknotenstatus nach der inguinofemorale Lymphonodektomie. Bei einer Patientin mit pN0 wurde der Sentinel-Lymphknoten nicht gefunden. In 3 Fällen war ausschließlich der Sentinel-Lymphknoten positiv. In zwei weiteren Fällen zeigten sich zum positiven Sentinel auch weitere Lymphknoten vom Tumor befallen. Bei 10 Patientinnen waren sowohl der Sentinel-Lymphknoten als auch weitere Lymphknoten negativ. Die Sensitivität der Methode betrug im untersuchten Krankengut bei allerdings kleiner Fallzahl 71 % und die Spezifität 90 %.

2.4 Fernmetastasierung

Bei 7 Patientinnen bestand zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung bereits eine Fernmetastasierung (FIGO IV) in die Lunge (5 Patientinnen), Haut (1 Patientin) und Nebenniere (1 Patientin). Von diesen entwickelten 3 Patientinnen auch ein lokales Rezidiv.

2.5 Therapiedaten

Es konnten 74 Patientinnen nach den derzeit geltenden Leitlinien der AGO behandelt werden. Die übrigen 28 Patientinnen erhielten eine eingeschränkte Therapie, darunter 22 mit schlechtem Allgemeinzustand, der eine entsprechend dem Tumorstadium angemessene Therapie nicht erlaubte. Drei Patientinnen lehnten die geplanten Behandlungsmaßnahmen ab. Drei Frauen verstarben vor Beendigung der Therapie.

Es wurden folgende Therapiemodalitäten unterschieden: Radikale Vulvektomie, Hemivulvektomie, Exenteration, weite Exzision, ein- oder beidseitige Lymphonodektomie, postoperative oder primäre Hochvoltbestrahlung mit 50,4/1,8 Gy sowie Radiochemotherapie mit Cisplatin. Eine postoperative Radiatio erfolgte, wenn eine Vulvektomie ohne Lymphonodektomie durchgeführt wurde, bei mindestens zwei tumorbefallenen inguinalen Lymphknoten, Tumorstadien T3/ T4, Multifokalität oder Klitorisbefall und bei unvollständiger Tumoresektion (R1) (Tabelle7). Bei 11 Patientinnen fand keine chirurgische Intervention statt. Davon wurden 6 Frauen infolge eines inoperablen Tumors oder schlechten Allgemeinzustandes primär bestrahlt. Die Radiochemotherapie erfolgte ausschließlich bei 5 primär nicht operablen, fortgeschrittenen Tumoren. In 2 Fällen wurde zur Diagnosesicherung eine Probeentnahme durchgeführt. Zwei Patientinnen verstarben unmittelbar nach Tumorexstirpation. Die zwei Patientinnen, die zur Diagnosesicherung eine Probeentnahme erhielten und nicht bestrahlt wurden, hatten einen Karnowsky – Index von <60 und waren >=69 Jahre alt. Sie wurden in die Gruppe der nicht den Richtlinien entsprechend behandelten Frauen eingeordnet.

Tabelle 11 Radiatio in Abhängigkeit des postoperativen Lymphknotenstatus

pN- Stadium	Gesamtzahl	Bestrahlung erfolgt	
		n	in Prozent
0	41	2	5
1	25	21	84
2	9	7	78
pNx	27	12	45
Gesamt	102	42	41

Bei 2 pN0-Fällen handelte es sich um Patientinnen, die eine postoperative Radiatio wegen der nicht in sano erfolgten lokalen Resektion des Tumors bei ungünstiger Lokalisation erhielten und die somit nach den derzeit geltenden Leitlinien therapiert wurden.

2.6 Statistik

Die Korrelation verschiedener Parameter untereinander wurde mittels Log-Rank-Test beschrieben. Die Überlebensanalysen insgesamt und in Bezug auf Prognosefaktoren erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode und mittels der Cox-Regressions-Analyse. Die uni – und multivariaten Analysen wurden mit dem Log-Rank-Test auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft. Wenn $p < 0,05$ war, wurde das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet. Wurde mit der Kaplan-Meier-Schätzung eine signifikante Einflussgröße gefunden, erfolgte zur Feststellung von deren Unabhängigkeit die multivariate Analyse im Cox -Modell.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten statistischen Begriffe, Graphiken und Testverfahren wurden folgenden Begriffsdefinitionen unterzogen:

Das Gesamtüberleben betrifft den Zeitraum vom Datum der histologischen Diagnose bis zum Todesdatum.

Das krankheitsfreie Überleben beginnt mit dem Datum der Primärtherapie und endet mit dem Datum der Diagnose des Rezidivs.

Die Überlebensrate gibt die Wahrscheinlichkeit an, in einem Zeitraum (z.B. 5 Jahre) mit einer Erkrankung zu überleben und verdeutlicht so die Prognose des Tumorleidens.

Als Ursache des Versterbens kommen die Erkrankung selbst oder andere Todesursachen in Frage. Da häufig ein tumorbedingtes Versterben nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte, wurde in dieser Studie das Gesamtüberleben betrachtet.

Das verwendete Computerprogramm zur statistischen Analyse war das SPSS Version 12.0 (Statistical Packet for Social Sciences).

Die Verteilung der Patientinnen und deren Charakteristika sind in der Tabelle 44 im Anhang zu finden. Die p-Werte beschreiben die Signifikanz des Einflusses einer Variable für das weitere Gesamtüberleben in der univariaten Analyse. Das relative Risiko (RR), mit welchem sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben erhöht, ist jeweils angegeben.

3.1 Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Differenzierungsgrad

Wir konnten einen Zusammenhang zwischen dem Stadium und dem Differenzierungsgrad des Tumors finden, wobei der Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz von $p=0,016$ aufwies. Demnach waren Vulvakarzinome im Tumorstadium pT1 und pT2 häufiger hoch- bis mittelgradig differenziert, während größere Tumoren häufiger gering differenziert waren. 53,8 % der 26 pT1 Karzinome (maximaler Tumordurchmesser bis zu 20 mm) waren gut differenziert, während nur 19,4 % der pT2 bis pT4 Tumore gut und dagegen 80,6 % mittel bis schlecht differenziert waren.

3.2 Zusammenhang zwischen der Lymphknotenmetastasierung und der Lokalisation des Primärtumors

Zwischen der Tumorlokalisation - medial oder lateral von der Medianlinie - und einer uni- oder bilateralen Lymphknotenmetastasierung konnte eine Assoziation festgestellt werden. Von den lymphonodektomierten Patientinnen mit medialem Tumorsitz (insgesamt $n=55$ Fälle) fanden sich in 22 Fällen (40 %) positive Leistenlymphknoten; 9 Tumore (16,4 %) zeigten eine Metastasierung in die bilateralen Lymphknoten. Bei ausschließlich lateralem Tumorbefall (insgesamt $n=47$ Fälle) (37 lymphonodektomierte Patientinnen) wurden in 12 Fällen (32 % der lymphonodektomierten Patientinnen) zwar positive unilaterale Lymphknoten, aber niemals ein bilateraler Lymphknotenbefall diagnostiziert. Hinsichtlich der Abhängigkeit eines uni- oder bilateralen Leistenlymphknotenbefalls vom Tumorsitz medial oder lateral zeigte der Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz ($p=0,05$).

Um eine erhöhte Rate an bilateralen positiven Lymphknoten sehen zu können, war die Anzahl der Klitoriskarzinome ($n=6$) zu klein. Die inguinalen Lymphknoten waren in 3 von 6 Fällen befallen, lediglich einmal bilateral.

Bei der Betrachtung aller Patientinnen, deren Vulvakarzinom die Mittellinie überschritten und die Klitoris auch infiltrierte, ließen sich in 93 % eine positive inguinale ein- oder beidseitige Lymphknoteninfiltration diagnostizieren.

3.3 Zusammenhang zwischen dem Mitbefall der Klitoris und der Lymphgefäßinvasion sowie dem Lymphknotenstatus

In 93 % aller Karzinome mit Klitorisinfiltration wurden auch positive inguinale Lymphknoten festgestellt, von denen 36 % einen bilateral positiven Lymphknotenstatus aufwiesen. Bei 68 % der Karzinome mit Klitorisbefall wurde eine Lymphgefäßinvasion diagnostiziert. Der Zusammenhang zwischen einem klitoridalen Tumorbefall und einer bilateralen Leistenlymphknoten-Metastasierung war aber nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p=0,1$).

3.4 Zusammenhang zwischen morphologischen Tumorparametern und dem Lymphknotenstatus

Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in die regionären Lymphknoten stieg mit der Flächenausdehnung des Tumors, der Tumordicke und der Invasionstiefe sowie Lymphgefäßinvasion. Diese Feststellung wurde in der vorliegenden Studie bestätigt.

3.4.1 Zusammenhang zwischen Tumordurchmesser und Lymphknotenstatus

Ab einem Tumordiameter von 20 mm stieg die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls sprunghaft an. Der Zusammenhang zwischen Tumordiameter und metastatischem Befall der inguinalen Lymphknoten war statistisch signifikant (der Chi-Quadrat-Test ergab $p=0,008$). Ab einem Tumordurchmesser von über 20 mm muss mit einer bilateralen Lymphknotenmetastasierung gerechnet werden.

Anhand der vorliegenden Studie konnte dagegen nur bei einer Patientin, deren Tumor kleiner als 20 mm war, eine bilaterale Lymphknotenmetastasierung gefunden werden. Im vorliegenden Fall war die Patientinnen (45 Jahre) wegen einer Infiltration der Klitoris sowie deren Nachbarstrukturen mit einem Tumordurchmesser von 14 mm und Tiefeninvasion von 0,5 mm in Behandlung.

War der Tumor über 20 mm groß, wurde in 17 % ein bilateraler Lymphknotenbefall vorgefunden.

Tabelle 12 Abhängigkeit des inguinalen Lymphknotenbefalls von der Tumorgröße

Tumorgröße	Anzahl Pat. mit Lymphknotenexstirpation n	Positiver LK-Befall					
		ipsilateral		bilateral		gesamt	
		n	%	n	%	n	%
<20 mm	27	5	18	1	4	6	22
>20 mm	48	20	42	8	17	28	58

3.4.2 Zusammenhang zwischen Tumordicke und Lymphknotenstatus

Die Auswertung der Daten ergab nur einen tendenziell, aber nicht statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumordicke und dem metastatischen Befall der Leistenlymphknoten (Chi-Quadrat-Test: $p=0,09$). Es konnte gezeigt werden, dass ab einer Tumordicke von 3 mm die Häufigkeit der Lymphknoteninfiltration zunahm. Auch der Befall von bilateralen Leistenlymphknoten wurde bei zunehmender Tumordicke häufiger. So wurden unter 3 mm Tumordicke in 6 %, bis 10 mm in 12 % und ab 10 mm in 16 % beidseits positive Leistenlymphknoten gefunden.

3.4.3 Zusammenhang zwischen Tumorinvasionstiefe und Lymphknotenstatus

Es konnten bei einer Tumorinvasion unter 5 mm bei 30 % der Frauen positive inguinale Lymphknoten festgestellt werden, über 5 mm Tumorinvasion waren es bereits 60 %. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Invasionstiefe und dem pN-Stadium (Chi-Quadrat-Test $p<0,05$).

In einem Fall unter 1 mm Tumorinvasion fanden wir positive bilaterale Lymphknoten (3 tumorbefallene von insgesamt 12 exstirpierten Lymphknoten). Hierbei handelt es sich um die bereits unter Abschnitt 4.4.1 beschriebene Patientin.

Tabelle 13 Abhängigkeit des inguinalen Lymphknotenbefalls von der Tumorinvasionstiefe

Invasionstiefe	Patientinnenzahl	Anzahl Patientinnen mit Lymphonodektomie	Lymphknotenbefall	
	n	n	n	in Prozent
$\leq 1,0$ mm	11	4	1	25
1,1 mm-5 mm	41	33	10	30
>5 mm	44	37	22	59
fehlend	6	1		

3.4.4 Zusammenhang zwischen Grading und Lymphknotenstatus

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigte keinen Zusammenhang zwischen Tumordifferenzierungsgrad und inguinalem Lymphknotenbefall.

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass gerade schlecht differenzierte Karzinome häufiger in die inguinalen Lymphknoten metastasieren.

Allerdings zeigte sich eine tendenzielle Zunahme von tumorbefallenen Leistenlymphknoten bei schlechter differenzierten Vulvakarzinomen.

Bei G1 Karzinomen fanden wir in 37 % positive inguinale Lymphknoten, bei G2 in 41 % und bei G3 in 58 %.

3.5 Zusammenhang zwischen der Invasionstiefe und der Lymphgefäßinvasion

Es bestand eine Korrelation zwischen der Invasionstiefe des Tumors und der Lymphgefäßinvasion. Je tiefer der Tumor das Gewebe infiltrierte, desto wahrscheinlicher war auch eine Invasion in Lymphgefäße (9 % Lymphgefäßinvasion bei unter 1 mm Invasionstiefe, 26 % Lymphgefäßinvasion bei 1,1-5 mm Invasionstiefe und 52 % Lymphgefäßinvasion bei über 5 mm Invasionstiefe).

Weiterhin konnte ein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test: $p < 0,0001$) zwischen der Lymphgefäßinvasion und dem metastatischen Befall von inguinalen Lymphknoten gezeigt werden.

85,3 % der Patientinnen mit Lymphgefäßinvasion wiesen auch eine inguinale Lymphknotenmetastasierung auf, während dies nur bei 11,6 % der Patientinnen ohne Lymphgefäßinvasion der Fall war.

3.6 Analyse der Überlebensdaten

Am Ende des Beobachtungszeitraums (mediane Zeit 81 Monate) lebten von insgesamt 102 Patientinnen 45 (44 %) beschwerdefrei und 8 (8 %) mit einem Rezidiv. In keinem dieser Fälle war eine Fernmetastasierung nachweisbar.

Bei 49 Verstorbenen wurden in 6 Fällen Fernmetastasen bestätigt.

Zwei Frauen verstarben vor Beendigung der Therapie am 13. bzw. 25. Tag nach der Tumorexstirpation aufgrund von Herzversagen infolge der Begleiterkrankungen (metabolisches Syndrom und CIHK). Die perioperative Mortalität betrug 1,9 %.

Eine Patientin verstarb an einem Lungenödem 5 Monate nach radikaler Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie vor geplanter Radiatio.

33 Patientinnen verstarben am Tumorleiden. In 15 Fällen wurde eine andere Todesursache angegeben, in einem Fall blieb sie unbekannt.

3.6.1 Allgemeine Überlebensanalyse

Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate aller 102 Patientinnen betrug 52,9 %, aller 74 nach den Leitlinien der AGO e.V. entsprechend behandelten Patientinnen 66,4 %. Die Hälfte aller Frauen verstarb nach 68 Monaten.

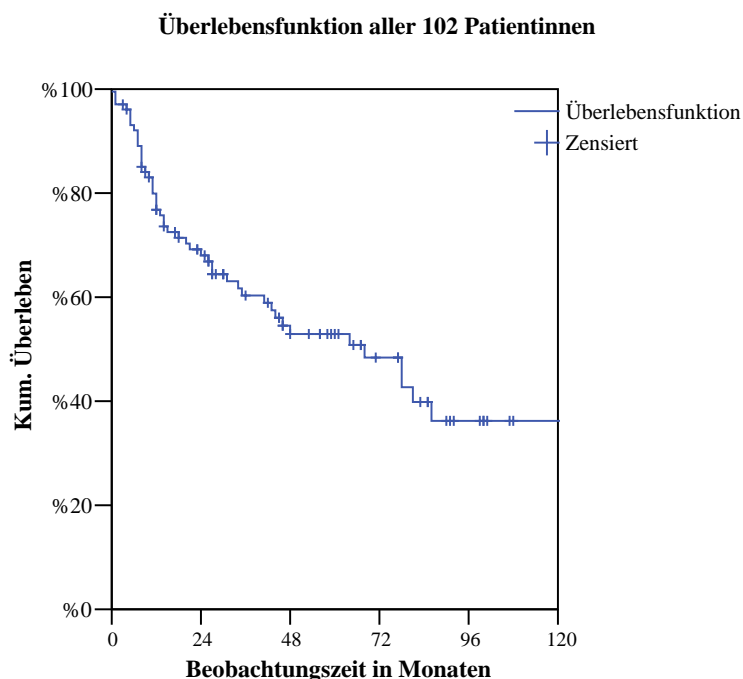


Abbildung 2 Allgemeine Überlebensfunktion aller Patientinnen

Überlebensfunktion der den Richtlinien entsprechend therapierten Patienten

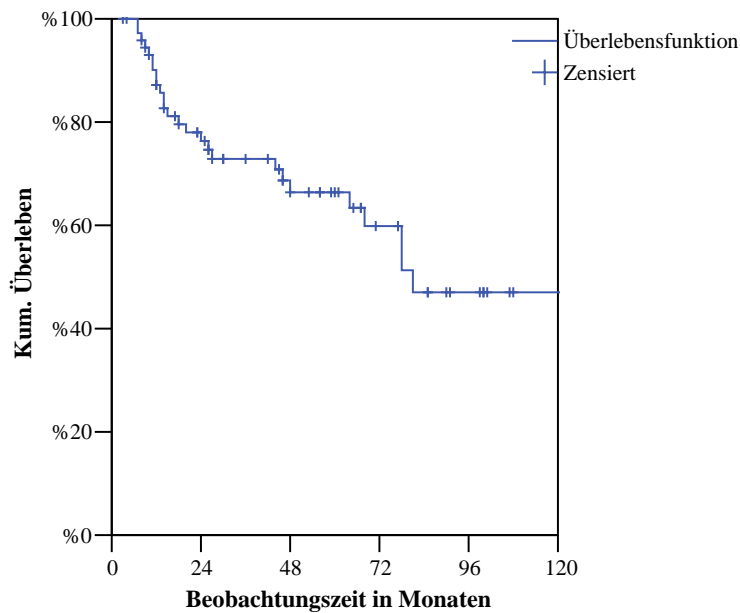


Abbildung 3 Überlebensfunktion aller den Leitlinien entsprechend behandelten Frauen

3.6.2 Alter

Die univariate Analyse ergab, dass Vulvakarzinom-Patientinnen über 70 Jahre ein etwa zehnfach höheres Sterberisiko haben. Der Überlebensvorteil jüngerer Patientinnen war bei der Betrachtung aller FIGO-Stadien offensichtlich.

Die 5-Jahresüberlebensrate FIGO I-IV betrug für die Gruppe der unter 50 Jährigen 92 %, für die 51-60 Jährigen 85 %, für 61-70 Jährigen 42 % und für über 70 Jährige nur noch 29 %.

Der Unterschied zwischen den über und bis 60 jährigen Patientinnen war nach dem Log-Rank-Test hoch signifikant ($p=0,0003$). Frauen über 60 Jahre hatten ein 3fach höheres Sterbe- und Rezidivrisiko. Unabhängig vom Tumor-Stadium nach FIGO war das Alter ein unabhängiger Prognosefaktor sowohl für das Gesamtüberleben ($p=0,01$; RR 3,4) als auch für das krankheitsfreie Überleben ($p=0,02$; RR=3,1).

Tabelle 14 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben im Cox Modell (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
Alter >60 vs. ≤60 Jahre	74	0,01	3,4	1,2	9,6
FIGO III/IV vs. I/II	74	0,0001	5,7	2,3	14,3

Tabelle 15 Übersicht der Überlebens- und Rezidivraten abhängig vom Alter (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen (n=74))

Alter	Kumulative Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	p-Wert	RR	5-JÜR in Prozent	p-Wert	RR
>60 Jahre	50	0,01	3,5	40	0,01	3,5
<=60 Jahre	13			83		

Überlebensfunktionen aller den Leitlinien entsprechend therapierten Frauen abhängig vom Alter <=60 und >60 Jahre

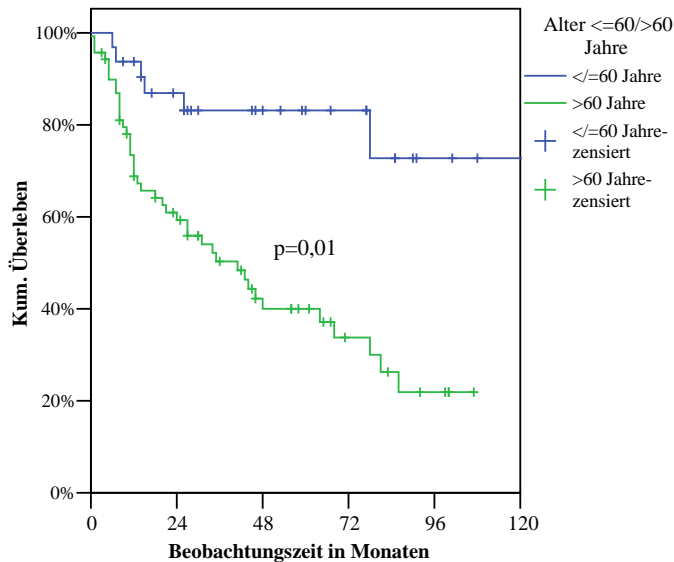


Abbildung 4 Überlebensfunktion abhängig vom Alter

krankheitsfreies Überleben abhängig vom Alter <=60 Jahre, aller Patientinnen, die nach den Leitlinien der AGO therapiert wurden

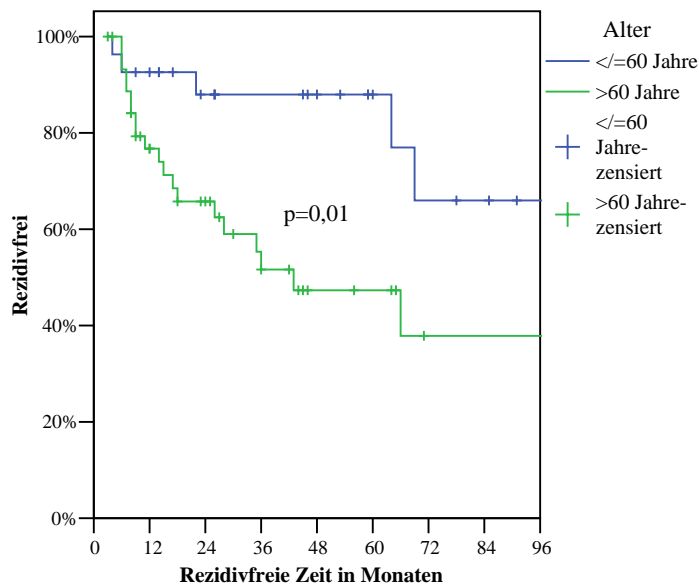


Abbildung 5 Krankheitsfreies Überleben abhängig vom Alter <=60 Jahre

3.6.3 Tumorstadium (FIGO- und pT-Stadium)

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den vier FIGO-Stadien, sowohl bei Betrachtung aller Fälle als auch der, die nach den geltenden Empfehlungen der AGO therapiert wurden.

Tabelle 16 Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen

FIGO	Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	5-JÜR in Prozent
I	18	88
II	37	90
III	58	48
IV	88	12

Die 5-Jahresüberlebensraten betragen hier im FIGO I-Stadium 88 %, im FIGO II-Stadium 90 %, im FIGO III-Stadium 48 % und im FIGO IV-Stadium 12 % (Log-Rank-Test: $p=0,001$). In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium nach FIGO bei allen nach den gültigen Leitlinien therapierten Patientinnen und der Rezidivwahrscheinlichkeit gefunden werden, wie durch den Log-Rank-Test bestätigt wurde. Auch die multivariate Analyse im Cox-Modell zeigte das Tumorstadium nach FIGO als einen vom Alter unabhängigen Prognosefaktor für das krankheitsfreie und Gesamtüberleben ($p=0,0001$; RR 5,7), (Tabelle14).

Überlebensfunktion abhängig von FIGO I-IV

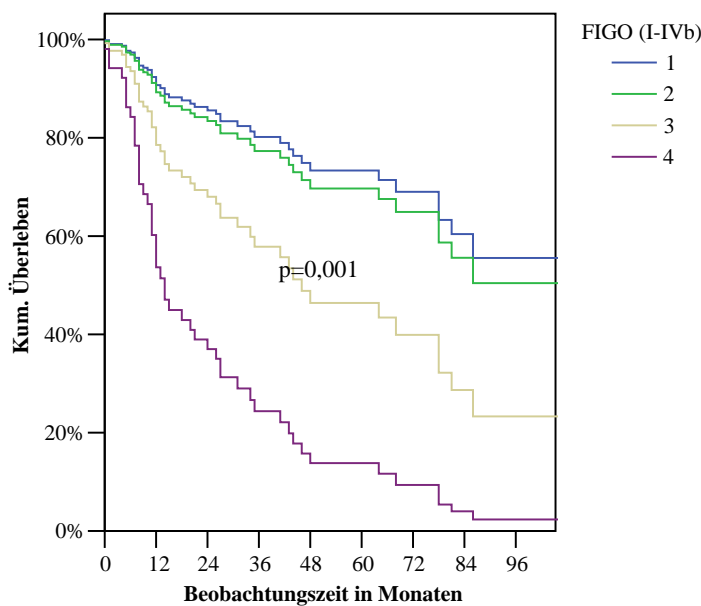


Abbildung 6 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens abhängig vom FIGO-Stadium

Patientinnen mit Vulvakarzinomen ab einem pT3-Stadium hatten ein 4-5 fach erhöhtes Sterberisiko verglichen mit pT1- und pT2-Tumoren. Alle Patientinnen mit einem T4-Tumor starben vor fünf Beobachtungsjahren. Tendenziell, aber nicht signifikant, erhöhte sich das Rezidivrisiko mit zunehmendem pT (Tabelle 17).

Tabelle 17 Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen

pT	Kumulative Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	Rezidive in Prozent	5-JÜR in Prozent
1	30	27	90
2	35	32	64
3	55	43	36
4	20	20	0

Gesamtüberleben abhängig von pT

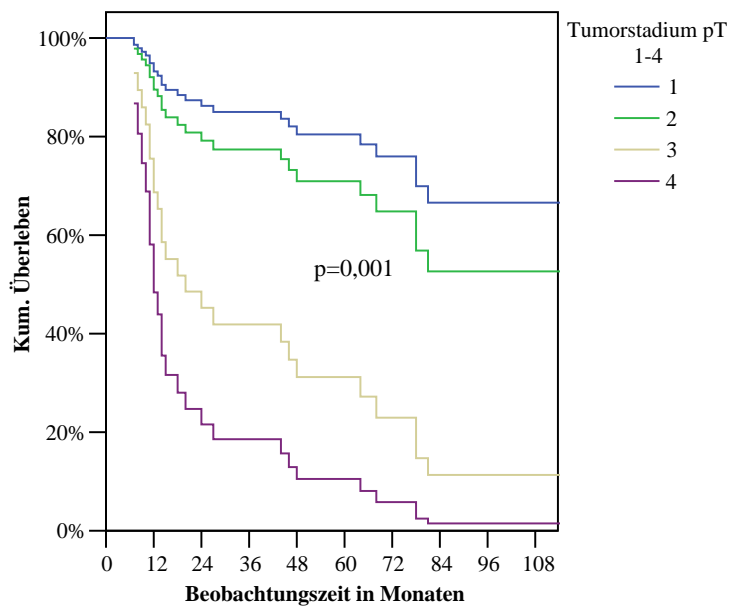


Abbildung 7 Gesamtüberleben abhängig vom postoperativen Tumorstadium

Krankheitsfreies Überleben abhängig von pT

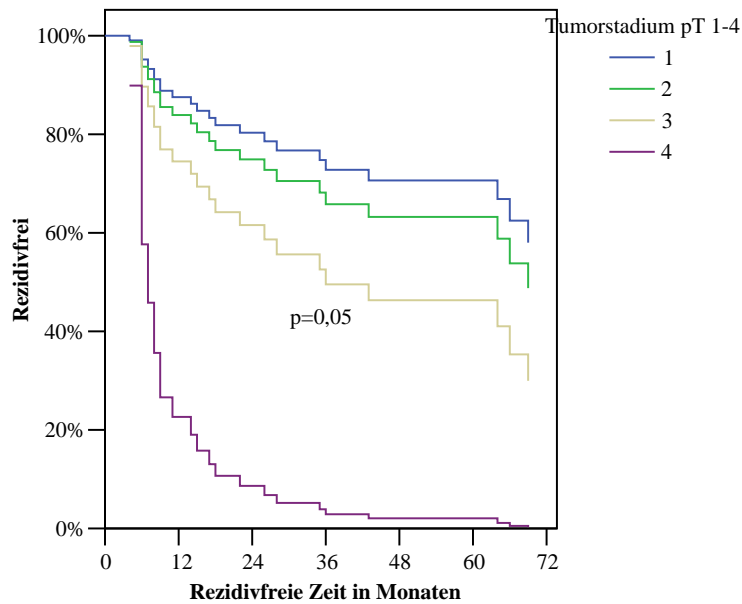


Abbildung 8 krankheitsfreies Überleben abhängig vom postoperativen Tumorstadium

Auch die multivariate Analyse im Cox-Modell bestätigte das postoperative Tumorstadium pT als einen vom Alter und vom inguinalen Lymphknotenstatus unabhängigen Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (Log-Rank-Test: $p=0,016$; RR 2,9).

Tabelle 18 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
pT3/4 vs. pT1/2	68	0,016	2,9	1,2	6,9
Alter >60 vs. <=60 Jahre	68	0,05	2,8	1,0	9,1
pN1/2 vs. pN0	68	0,002	4,3	1,6	11,1

3.6.4 Tumordiameter und Tumordicke

Die 5-Jahresüberlebensraten betragen bei einem Tumordiameter von unter 20 mm 87 % und über 20 mm Tumordurchmesser 47 %. Der Unterschied war nach dem Log-Rank-Test signifikant ($p=0,01$). Die Verschlechterung der Prognose trat ab einem Durchmesser von mehr als 20 mm ein. In der multivariaten Analyse ($p=0,02$; RR=4,6) konnte die Tumorgöße über 20 mm als ein vom Alter und inguinalem Lymphknotenstatus unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben gefunden werden (Abbildung 10, Tabelle 33). Mit dem Tumordiameter steht der inguinale Lymphknotenbefall in engem Zusammenhang (Absatz 4.4.1).

Überlebensfunktionen aller den Leitlinien entsprechend behandelten Frauen abhängig von der Tumorgöße

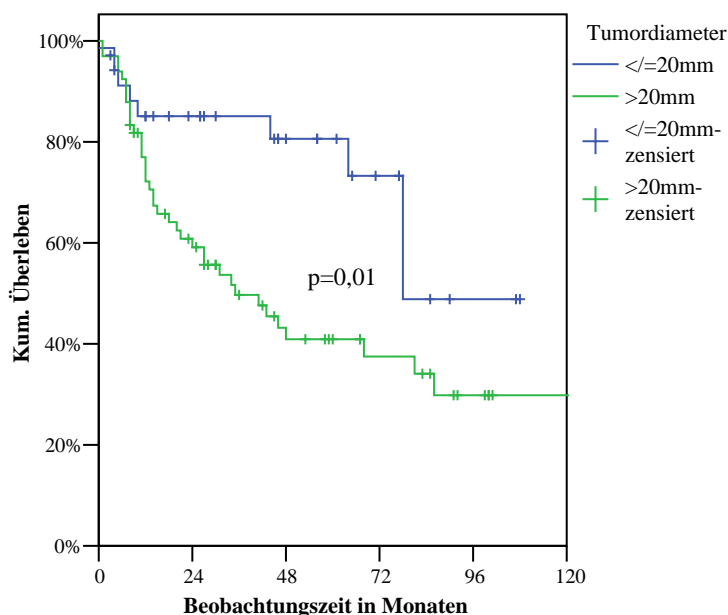


Abbildung 9 Überlebensfunktion abhängig von der Tumorgöße

Die Tumorgöße hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit ($p=0,16$). Die Rezidivraten betragen bei einem Tumordiameter von unter 20 mm 22 % und über 20 mm Tumordurchmesser 40 %.

Auch die Tumordicke war ohne signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen bei einer Tumordicke von bis zu 3 mm 79 %, 3,1-10 mm 67 % und ab 10 mm 48 % ($p=0,11$).

3.6.5 Invasionstiefe

Nur in 11 Fällen hatten die Karzinome eine Tumordinvasion unter 1 mm, während 41 Tumoren 1,1 mm-5 mm und 44 mehr als 5 mm tief in das Gewebe infiltriert waren. In 6 Fällen konnte die Invasionstiefe infolge fehlender Parafinblöcke nicht mehr nachbefundet werden.

Die Tumordinvasionstiefe hatte einen marginalen, nicht statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie ($p=0,27$) und Gesamtüberleben (Log-Rank-Test: $p=0,07$).

Die Rezidivraten betragen nach 5 Jahren bei einer Tumordinvasion bis 5 mm 31 % und über 5 mm Tumordinvasion 46 %, die 5-Jahresüberlebensraten betragen jeweils 65 % und 42 %.

3.6.6 Lymphknotenbefall

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des metastatischen Befalls der inguinalen Lymphknoten auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben abhängig von der Tumordinvasion und Tumorgöße sowie den Unterschied zwischen uni- und bilateralem inguinalem Lymphknotenbefall untersucht.

Im folgenden Abschnitt 4.6.12 wird der Zusammenhang zwischen Lymphgefäßinvasion und inguinalen Lymphknotenbefall dargestellt. Außerdem interessierten der prognostische Einfluss der Lymphonodektomie und die Anzahl der dabei entfernten Leistenlymphknoten.

Tabelle 19 Überlebens- und Rezidivraten abhängig vom inguinalen Lymphknotenstatus aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen

Lymphknotenbefall	Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	5-JÜR in Prozent
Negativ	29	80
Positiv	65	35

Wie die Abbildungen 10 und 11 zeigen, besteht ein signifikanter Einfluss des inguinalen Lymphknotenstatus auf das Überleben. Der Log-Rank-Test zeigte eine hohe Signifikanz ($p=0,00001$). Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 80 % bei pN0 und nur noch 35 % bei positivem Lymphknotenbefall pN1 oder pN2. Das Risiko zu versterben war bei metastatisch befallenen inguinalen Lymphknoten etwa fünfmal höher (Tabellen 19 und 30).

Die multivariate Auswertung mit dem Cox-Modell bestätigte den inguinalen Lymphknotenstatus als signifikanten unabhängigen Prognosefaktor (Tabellen 18, 33 und 35).

**Überlebensfunktionen abhängig vom postoperativen
Lymphknotenstatus
(Betrachtung aller den Leitlinien der AGO entsprechend behandelten
Patientinnen)**

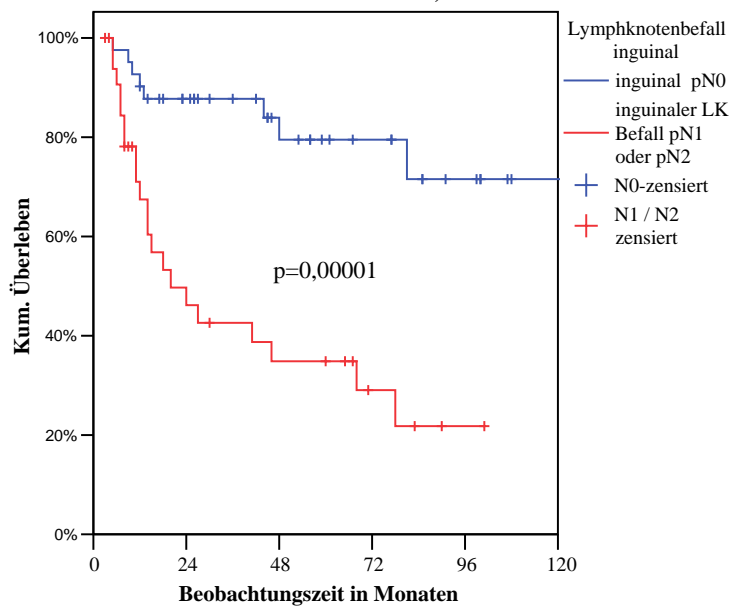


Abbildung 10 Überlebensfunktion abhängig vom postoperativen Lymphknotenstatus

3.6.7 Rezidivverhalten und Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom inguinalen Lymphknotenbefall

Im Nachbeobachtungszeitraum erlitten von 41 nodalnegativen Patientinnen 11 (26,8 %) ein Rezidiv, von 34 nodalpositiven Fällen waren es 15 (44,1 %). Bei positivem inguinalem Lymphknotenbefall verdoppelte sich die Rezidivwahrscheinlichkeit nahezu.

Die Beobachtungszeit, nach der 50 % aller nachbeobachteten Patientinnen ein Rezidiv entwickelten, betrug bei pN0 ca. 95 Monate, bei pN1 64 Monate und bei pN2 nur noch 18 Monate. Nach 5 Jahren waren noch 75 % der Patientinnen ohne tumorbefallene inguinale Lymphknoten rezidivfrei, während nur noch 40 % der Frauen mit positivem postoperativen Lymphknotenstatus (N1 oder N2) rezidivfrei waren (Log-Rank-Test: $p=0,01$).

Die multivariate Analyse ergab den positiven inguinalen Lymphknotenstatus als signifikanten, unabhängigen Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben (Tabelle 35).

Im Nachbeobachtungszeitraum traten lediglich bei primär positiven inguinalen Lymphknoten Fernmetastasierungen auf, während in den pN0-Fällen diese nicht nachgewiesen werden konnten.

3.6.8 Einfluss der Tumorgöße auf den inguinalen Lymphknotenbefall

In dieser Auswertung trat bei einem Tumordurchmesser von unter 20 mm (n=35) nur in 5 Fällen ein inguinaler Lymphknotenbefall und nur ein Todesfall auf. War aber bei einem Tumordiameter über 20 mm bereits eine inguinale Lymphknotenmetastasierung nachweisbar, verschlechterte sich die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 77 % bei pT2 pN0-Fällen auf 23 % in dieser Subgruppe pT2, pN1/2.

Die beste Prognose haben erwartungsgemäß die Patientinnen, deren Tumor kleiner als 20 mm und nicht in die inguinalen Lymphknoten metastasiert ist. Nur unwesentlich weicht davon die 5-Jahresüberlebensrate bei Frauen ab, die große Karzinome und ebenfalls negative inguinale Lymphknoten haben. Die Prognose verschlechtert sich erheblich im Falle positiver inguinaler Lymphknoten bei einer Tumorgöße von über 20 mm. Sie verändert sich nur unwesentlich bei größeren Tumoren. Der Lymphknotenbefall ist der wichtigere prognostische Faktor. Der Überlebensvorteil der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom im Stadium pT1 (unter 20 mm Tumorgöße) und pN0 (n=16) gegenüber pT2 bis pT4 (ab 20 mm Tumorgöße) und pN1/2 (n=28) war hoch signifikant (Log-Rank-Test: p=0,0001). Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren zu versterben, verdreifachte sich etwa bei großen, inguinal metastasierten Vulvakarzinomen (>pT2 und pN1/2). In dieser Patientinnengruppe zeigte sich auch eine signifikant höhere Rezidivwahrscheinlichkeit (Log-Rank-Test: p=0,04).

3.6.9 Beziehung zwischen Invasionstiefe und Lymphknotenbefall

Mit zunehmender Invasionstiefe des Vulvakarzinoms nimmt die Wahrscheinlichkeit des inguinalen Lymphknotenbefalls zu. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test: p=0,05).

Tabelle 20 verdeutlicht aber, dass das Überleben mehr vom inguinalen Lymphknotenstatus und weniger von der Tumorinvasion beeinflusst wird. Bei positivem Nodalstatus zeigt sich eine Verschlechterung der 5-Jahresüberlebensrate um etwa 50 %.

Tabelle 20 Abhängigkeit der Überlebensrate vom postoperativem Lymphknotenstatus und der Tumorinvasionstiefe

Postoperativer inguinaler Lymphknotenstatus	Tumorinvasion	5-JÜR (in Prozent)	p-Wert
pN0	>5 mm	84	0,8
pN0	<5 mm	78	
pN1/2	>5 mm	26	0,12
pN1/2	<5 mm	42	

3.6.10 Einfluss des uni- oder bilateralen Lymphknotenbefalls

Ob ein uni- oder bilateraler Befall der inguinalen Lymphknoten vorlag, war in dieser Studie kein statistisch signifikanter Faktor für das Gesamtüberleben. Nur eine tendenziell bessere Prognose der pN1-Karzinome hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate kann gezeigt werden, aber der Log-Rank-Test ergab keine Signifikanz ($p=0,24$). Die 5-Jahresüberlebensraten bei uni- und bilateralen Lymphknotenbefall betragen 40 % und 17 %. Keinen Unterschied gab es im krankheitsfreien Überleben zwischen den Karzinomen mit primär uni- und bilateralem inguinalen Lymphknotenbefall.

Tabelle 21 Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen abhängig vom uni- oder bilateralen Lymphknotenbefall

Inguinaler Lymphknotenstatus pN	Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	5-JÜR in Prozent
Positiv unilateral pN1	47	40
Positiv bilateral pN2	61	17

Überlebensfunktionen abhängig vom uni- oder bilateralen postoperativen Lymphknotenstatus (Betrachtung aller den Leitlinien der AGO entsprechend behandelte Patientinnen)

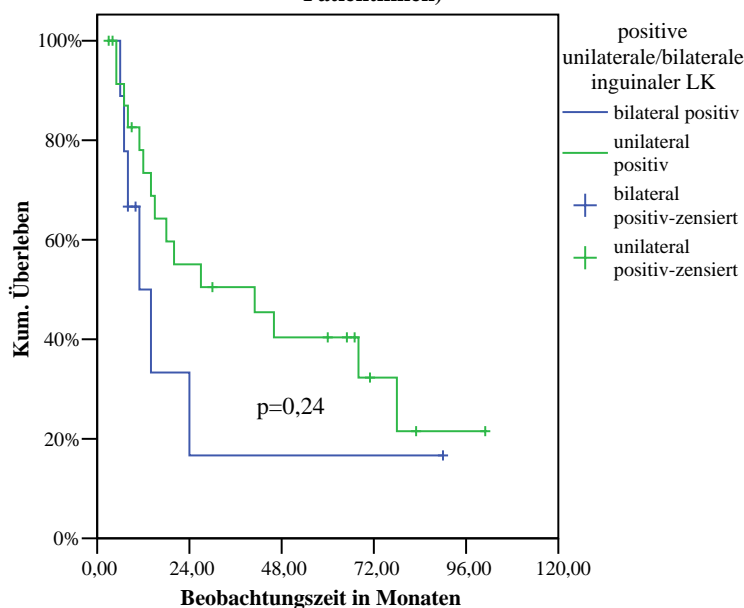


Abbildung 11 Überlebensfunktion abhängig vom uni- oder bilateralen inguinalen Lymphknotenbefall

3.6.11 Einfluss der Anzahl der entfernten Leistenlymphknoten

Das rezidivfreie oder Gesamtüberleben stand in keinem Zusammenhang mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten und der Anzahl tumorbefallener positiver Lymphknoten (ein positiver LK, $n=14$, gegenüber ab zwei positiven LK, $n=20$) (Log-Rank-Test: $p=0,24$).

3.6.12 Einfluss der Lymphgefäßinvasion auf das Überleben

Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 71 %, wenn keine Lymphgefäßinvasion nachweisbar war und nur noch 31 % bei Tumorinvasion in die Lymphbahnen. Die Abbildungen 13 und 14 veranschaulichen den deutlichen Vorteil der Patientinnen im krankheitsfreien und Gesamtüberleben (Log-Rank-Test: $p=0,0001$ bzw. $p=0,01$), deren Karzinome keine Lymphgefäßinvasion aufwiesen.

Die Lymphgefäßinvasion ist ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben nach Adjustierung auf Stadium pT, auf Alter und Tumorgröße, jedoch nicht für das krankheitsfreie Überleben.

Tabelle 22 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
Lymphgefäßinvasion ja/nein	73	0,015	2,9	1,2	7,2
Alter >60 vs. <=60 Jahre	73	0,08	2,7	0,8	8,4
Tumorgröße >/<= 20mm	73	0,07	2,4	1,0	6,8

Überlebensfunktionen abhängig von der Lymphgefäßinvasion
Analyse der nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen

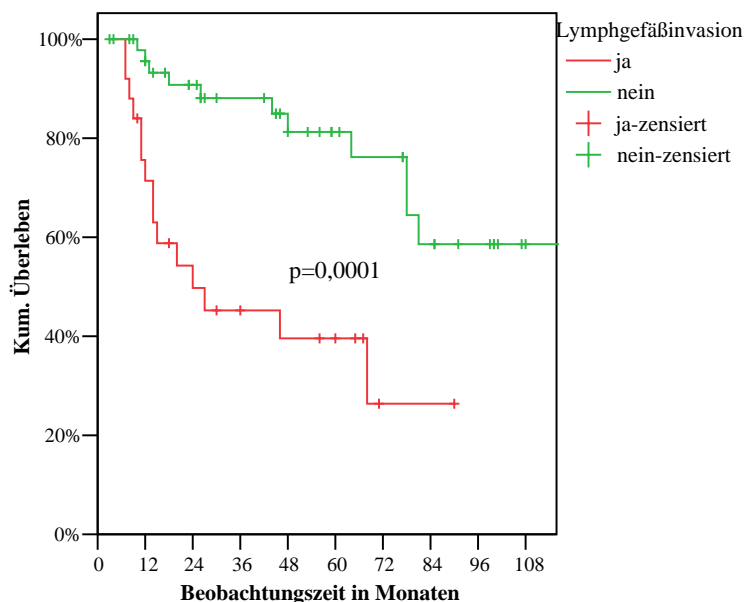


Abbildung 12 Überlebensfunktion abhängig von der Lymphgefäßinvasion

Rezidivfunktionen abhängig von der Lymphgefäßinvasion
Analyse aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen

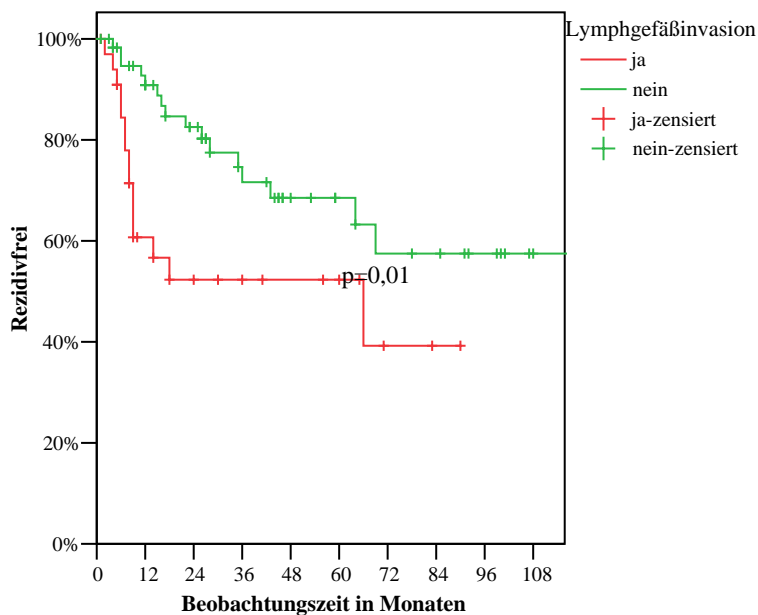


Abbildung 13 Krankheitsfreies Überleben abhängig von der Lymphgefäßinvasion

Es konnte ein enger Zusammenhang zwischen Lymphgefäßinvasion und positiven inguinalen Lymphknoten gefunden werden. 85,3 % der Patientinnen mit Lymphgefäßinvasion wiesen auch eine inguinale Lymphknotenmetastasierung auf, während dies nur bei 11,6 % der Patientinnen ohne Lymphgefäßinvasion der Fall war (Chi-Quadrat-Test: $p=0,0001$).

3.6.13 Einfluss des Tumordifferenzierungsgrades (G) auf die weitere Prognose

In der univariaten Analyse ergab sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Tumordifferenzierungsgrades G3 gegenüber G1 auf die weitere Prognose. Das Sterberisiko von Patientinnen mit G3-Tumoren war doppelt so hoch wie in Fällen mit gut differenzierten Karzinomen G1 (Log-Rank-Test: $p=0,045$).

Tabelle 23 Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen abhängig vom Grading

Grading	Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	5-JÜR in Prozent
G1	19	65
G2	33	53
G3	54	42

Die multivariate Analyse mit dem Cox-Modell ergab, dass das Grading jedoch kein

unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben war. Allerdings wurde ein signifikanter Einfluss auf das weitere krankheitsfreie Überleben festgestellt (Abbildung 14).

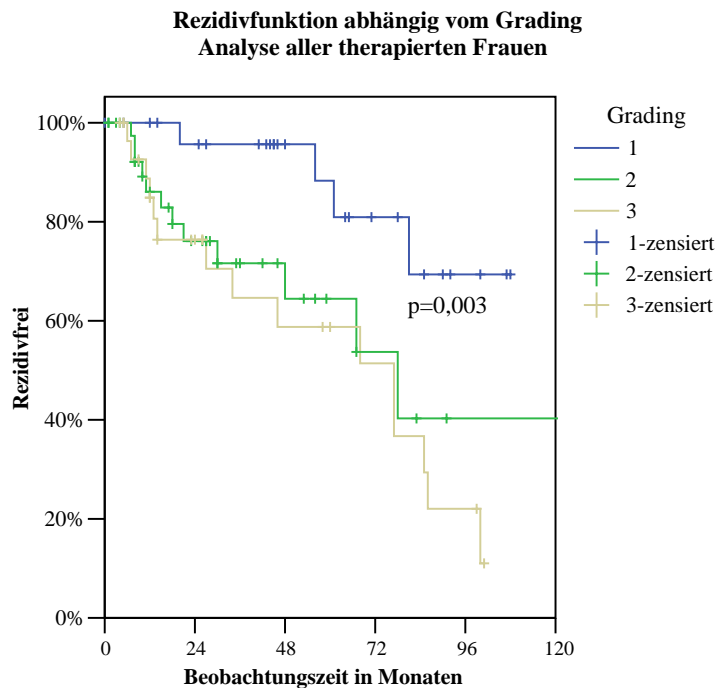


Abbildung 14 Krankheitsfreies Überleben abhängig vom Tumordifferenzierungsgrad

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit dem Cox-Modell haben G2- und G3-Karzinome ein signifikant höheres Rezidivrisiko (Log-Rank-Test: $p=0,01$) als G1-Tumoren (Tabellen 31, 34 und 35).

3.6.14 Unterschiede zwischen medialem und lateralem Tumorbefall

Die Analyse der gewonnenen Daten zeigte, dass die Lokalisation des Primärtumors einen prognostisch signifikanten Faktor ($p=0,01$; RR 3,17) für das weitere Gesamtüberleben sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des Lymphknotenstatus und des Alters darstellt (Tabelle 24).

Tabelle 24 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
Tumorlokalisierung medial vs. lateral	68	0,01	3,1	1,3	7,6
pN1/2 vs. pN0	68	0,0001	5,5	2,1	14,1
Alter >60 vs. ≤60 Jahre	68	0,02	3,5	1,1	10,8

Tabelle 25 Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten abhängig von der Lokalisation des Primärtumors (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Tumorsitz	Häufigkeit	Rezidivrate nach 5 Jahren in Prozent	5-JÜR in Prozent
lateraler Tumorsitz	39	31	77
medialer Tumorsitz	35	45	52

Überlebensfunktionen abhängig vom Tumorsitz medial, lateral (Analyse der nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen)

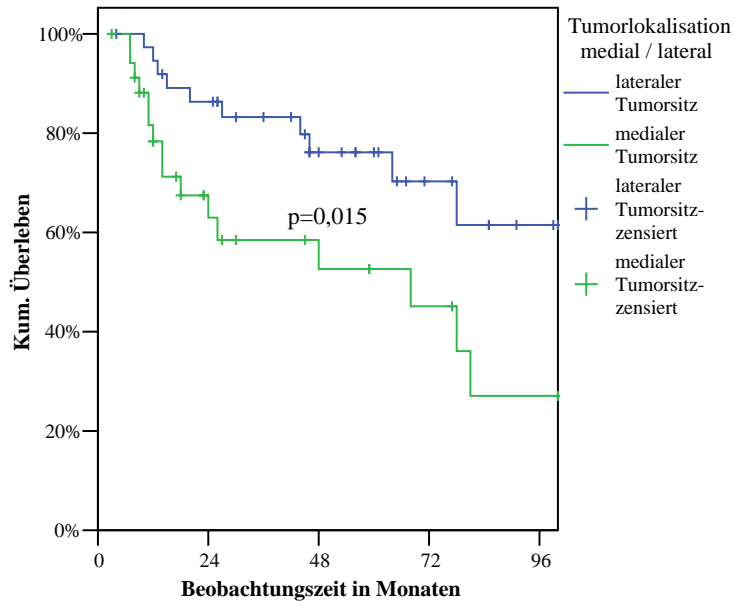


Abbildung 15 Überlebensfunktion abhängig von der Tumorlokalisation

Die Tabelle 25 zeigt ebenfalls eine höhere Rezidivrate bei medialer Tumorlokalisation. Der Log-Rank-Test ergab aber keine Signifikanz.

Patientinnen, deren Tumor auf die gesamte Vulvaregion ausgedehnt war, wiesen im Vergleich zu eindeutig lateral oder medial von der Medianlinie gelegenen Karzinomen die schlechteste Prognose auf.

3.6.15 Unterschiede zwischen uni- und multifokalem Tumorbefall

Die 5-Jahresüberlebensraten betragen bei unifokalem Tumorbefall (n=62) 75 % und bei multifokalem Wachstumsmuster (n=11) 17 %. Der Log-Rank-Test zeigte in der univariaten Analyse Signifikanz (p=0,04; RR 2,5). In der multivariaten Analyse mit dem Cox-Modell konnte die Multifokalität nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden.

**Gesamtüberleben abhängig vom Tumorsitz multifokal oder unifokal
(Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Frauen)**

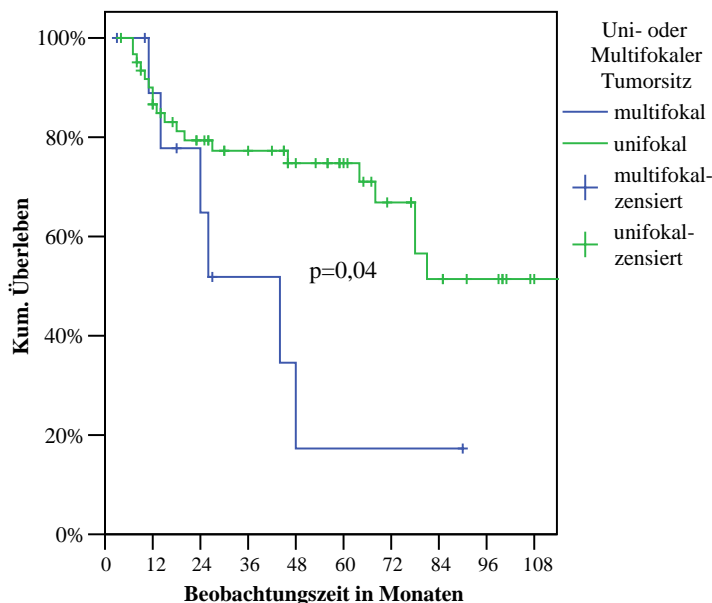


Abbildung 16 Überlebensfunktion abhängig von der Uni- und Multifokalität des Tumors

3.6.16 Einfluss der Klitorisinfiltration auf die weitere Prognose

21 Patientinnen hatten eine Tumordinfiltration der Klitoris. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug 65 % bei Patientinnen ohne Klitorisinfiltration und nur noch 20 % bei Patientinnen, deren Tumoren eine Infiltration dieser Region aufwiesen.

Der Klitorisbefall war ein unabhängiger Prognosefaktor (Tabelle 26) für das Gesamtüberleben. Dieses zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse unter Einschluss des Tumorstadiums pT, des Gradings sowie des Alters der Patientin. Das relative Risiko, zu versterben, war bei Patientinnen mit klitoridalem Tumorbefall etwa viermal so hoch wie in den anderen Fällen.

Tabelle 26 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
Klitorisinfiltration ja/ nein	73	0,004	4,4	1,6	12,0
pT3/4 vs. 1/2	73	0,02	2,7	1,1	6,5
G3 vs. 1/2	73	0,03	2,9	1,0	8,3
Alter >60 vs. <=60 Jahre	73	0,009	4,3	1,4	13,1

Überlebensfunktionen abhängig von der Klitorisinfiltration

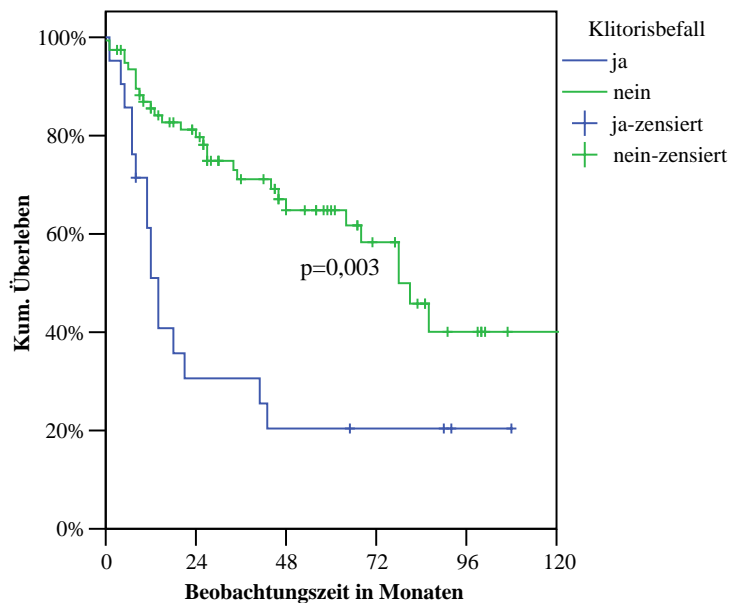


Abbildung 17 Überlebensfunktion abhängig von der klitoridalen Tumorinvasion aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen

krankheitsfreies Überleben - Rezidivfunktion abhängig vom Klitorisbefall

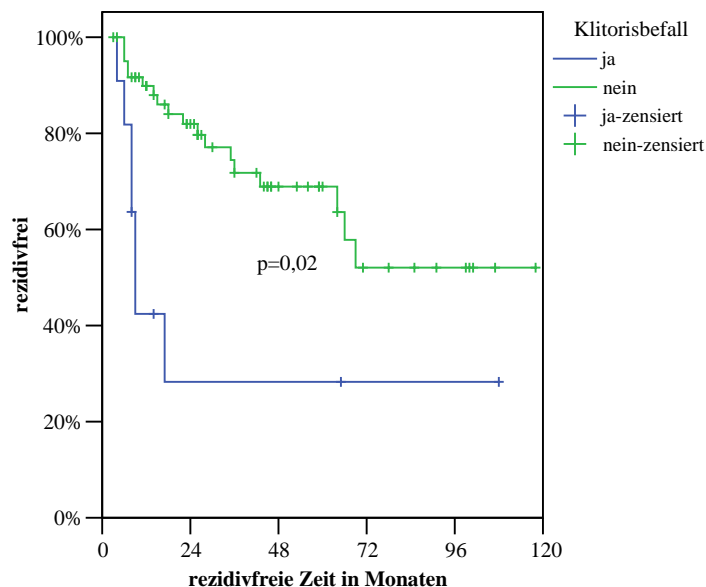


Abbildung 18 Krankheitsfreies Überleben abhängig von der klitoridalen Tumorinvasion aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen

Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 37 Monate bei Patientinnen mit klitoridaler Tumorinfiltration gegenüber 79 Monaten ohne Befall der Klitoris. Bei klitoridalem Tumorsitz verdoppelte sich das Rezidivrisiko (Log-Rank-Test der univariaten Analyse $p=0,02$).

Tabelle 27 Cox Modell (multivariate Analyse) für das krankheitsfreie Überleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
Klitorisinfiltration ja/ nein	73	0,01	3,7	1,3	10,2
pT3/4 vs. pT1/2	73	0,5	1,3	0,5	3,7
G3 vs. G1/2	73	0,008	4,7	1,5	14,6
Alter >60 vs. </=60 Jahre	73	0,01	3,6	1,3	10,0

Desweiteren bestand ein enger Zusammenhang zwischen der Tumorinvasion der Klitoris und dem Befall der inguinalen Lymphknoten.

3.6.17 Therapie entsprechend der Leitlinien der AGO als Prognosefaktor

Weiterhin wurde der Einfluss einer Leitlinien-gerechten Therapie entsprechend den aktuellen AGO-Leitlinien von 2004 auf die weitere Prognose untersucht. Nach den derzeitigen AGO-Leitlinien konnten 74 von 102 Patientinnen therapiert werden. Bei den anderen 28 Frauen war eine entsprechende Therapie aufgrund verschiedener Ursachen nicht erfolgt. Der wichtigste Ausschlussgrund war ein schlechter Allgemeinzustand.

So gestattete ein Karnowsky-Index unter 70 % bei 22 Frauen keine optimale Primärtherapie. 3 Patientinnen lehnten die Therapie ab und 3 verstarben vor dem Ende der Primärtherapie an den Folgen des fortgeschrittenen Tumorleidens.

Tabelle 28 Übersicht der nach den Leitlinien durchgeführten Therapie in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand (Karnowsky-Index)

Karnowsky-Index	Fallzahl	Den Leitlinien der AGO entsprechend therapiert n in Prozent
80-100	62	59 (95 %)
60-79	24	14 (58 %)
<60	16	1 (6 %)
Gesamt	102	74 (73 %)

Es bestand ein hoch signifikant günstiger Einfluss der nach den geltenden Leitlinien durchgeführten Therapie auf das weitere Gesamtüberleben, wie in der Abbildung 19 zu erkennen ist. (Log-Rank-Test univariate Analyse p=0,0001; RR 3,5)

**Überlebensfunktionen abhängig von der den Leitlinien der
AGO entsprechend durchgeführten Therapie
FIGO I-II**

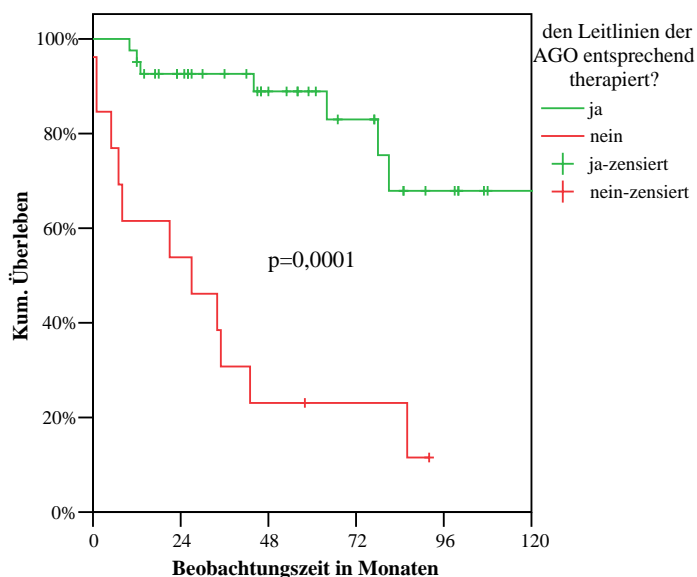


Abbildung 19 Überlebensfunktion in Abhängigkeit der nach den Leitlinien durchgeführten Therapie

In der multivariaten Analyse (Tabelle 32) konnte die nach den Leitlinien der AGO durchgeführte Therapie als prognostisch unabhängig und signifikant für das Gesamtüberleben bestätigt werden ($p=0,001$; RR 3,0).

3.6.18 Tumorfreie Resektion (R0) und Resektionsrand

Bei der Tumorresektion im Gesunden (R0) betrug die 5-Jahresüberlebensrate 69,6 %, gegenüber 37,5 % bei einer nicht im Gesunden erfolgten Resektion (R1) (Tabelle 29). Bei 11 Patientinnen wurde keine kurative Operation, sondern nur eine Biopsie durchgeführt.

Tabelle 29 Übersicht der Überlebensraten abhängig von der R1/R0-Resektion und dem tumorfreien Rand in Verbindung mit der Radiatio

Resektionsrand	Gesamt n=102	Radiatio erfolgt in Prozent	Rezidivanzahl in Prozent	5-JÜR n=102 in Prozent
R0- Resektion	83	0	29 (35 %)	69,6 %
R1 (nicht im Gesunden)	8	4 (50 %)	2 (25 %)	37,5 %
>10 mm Rand tumorfrei	28	0	8 (29 %)	67 %
</=10 mm Rand tumorfrei	63	40 (63 %)	22 (35 %)	51 %
Keine Operation	11			

In der folgenden Abbildung 20 ist ein signifikanter Unterschied des Überlebensvorteils der 83 R0-resezierten Karzinome zu den 8 nicht im Gesunden operierten Tumoren zu erkennen, (Log-Rank-Test: $p=0,04$; RR 2,3). Allerdings konnte die tumorfreie Resektion (R0) nicht als

unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden.

Überlebensfunktionen abhängig von R0 / R1 - Resektion des Primärtumors
Analyse aller Patientinnen

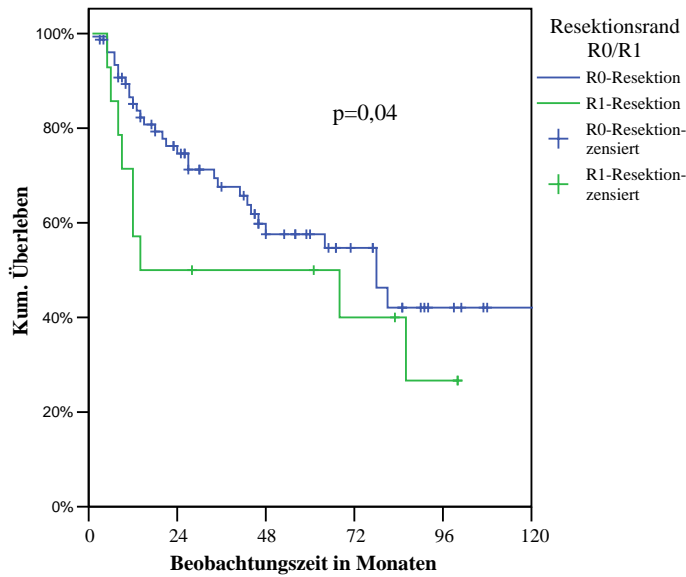


Abbildung 20 Überlebensfunktion abhängig von der R0/R1-Resektion

Das Ausmaß des tumorfreien Resektionsrandes (über oder unter 10 mm) hatte auf die Prognose aller 102 erfassten Patientinnen ebenfalls einen signifikanten Einfluss. Der Log-Rank-Test ergab in der univariaten Analyse Signifikanz ($p=0,05$; RR 2,1).

Überlebensfunktionen abhängig vom Resektionsrand \leq / $>$ 10mm
Analyse aller 102 Patientinnen

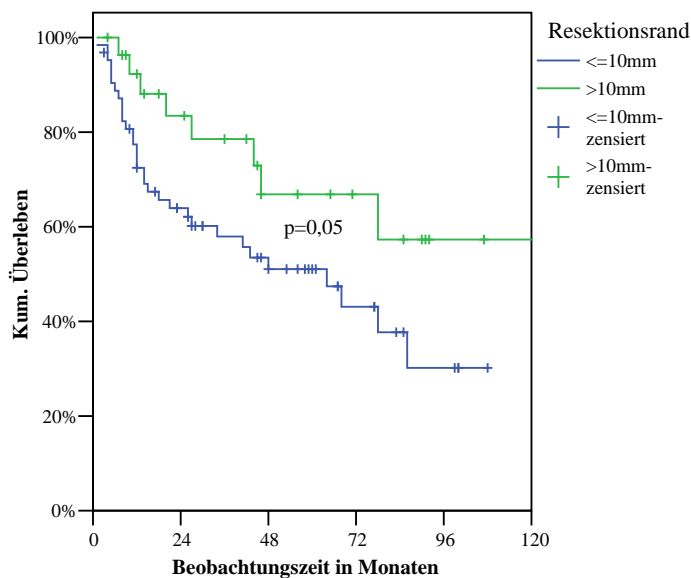


Abbildung 21 Überlebensfunktion abhängig vom tumorfreien Resektionsrand

Unter den 63 Frauen, deren Primärtumor mit einem Sicherheitsabstand kleiner bzw. gleich

10 mm reseziert wurde, rezidierten 35 %; unter den 28 über 10 mm im Gesunden entfernten Tumoren trat in 29 % der Fälle ein Rezidiv auf. Der vorhandene Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Wahrscheinlichkeit bei einem tumorfreien Resektionsrand (über oder unter 10 mm) fünf Jahre rezidivfrei zu leben, liegt nach Analyse der vorliegenden Ergebnisse zwischen 60-70 %.

Von den vier Patientinnen, die R1-reseziert und nicht bestrahlt wurden, rezidierte eine Patientin. Bei dieser Patientin (Adenokarzinom, pT2, pN2, G3, M0) konnte infolge des schlechten Allgemeinzustandes keine Radiatio erfolgen. Sie verstarb 6 Monate nach Diagnosestellung. Von den 40 Patientinnen, deren tumorfreier Resektionsrand weniger als 10 mm betrug und nicht bestrahlt wurden, rezidierten nur 11 Frauen.

3.6.19 Fernmetastasierung

Alle Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Primärtherapie Fernmetastasen aufwiesen, rezidierten und verstarben im Beobachtungszeitraum. Die 5-Jahresüberlebensrate verschlechterte sich bei einer Fernmetastasierung von 60 % auf 17 %.

3.6.20 Tumormarker SCC im Serum bei Primärdiagnose

Weiterhin wurde bei 86 Patientinnen vor dem ersten Eingriff der Tumormarker SCC bestimmt.

In 65 Fällen befand sich der Tumormarker zum Zeitpunkt der Primärtherapie im Normbereich (<3,0 ng/ml) und bei 22 Patientinnen war dieser erhöht. Es konnte in der univariaten Analyse kein signifikanter Einfluss auf die Prognose der Erkrankung gefunden werden.

3.7 Übersicht über die Prognosefaktoren

Die folgenden Tabellen zeigen zusammenfassend die in der vorliegenden Studie relevanten Prognosefaktoren nach univariater und multivariater Analyse in verschiedenen Cox-Modellen.

Tabelle 30 **Univariate Analyse** Prognosefaktoren für das **Gesamtüberleben**

Prognosefaktoren univariate Analyse, den Leitlinien der AGO entsprechend therapierte Patientinnen	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
pN1/2 vs. pN0	74	0,0001	5,1	2,0	12,4
G2/3 vs. G1	74	0,054	2,6	0,9	7,0
Lymphgefäßinvasion ja vs. nein	74	0,0001	4,2	1,9	9,2
Tumordiameter >20 mm vs. ≤20 mm	74	0,01	3,4	1,2	9,2
FIGO III/IV vs. I/II	74	0,0001	5,7	2,3	13,7
Alter >60 vs. ≤60 Jahre	74	0,01	3,5	1,3	9,2
pT3/4 vs. 1/2	74	0,0001	4,4	1,9	9,8
Multifokalität vs. Unifokalität	74	0,04	2,5	1,0	6,3
Tumorlokalisation medial vs. lateral	74	0,015	2,6	1,2	5,8
Klitorisbefall vs. kein Klitorisbefall	74	0,003	3,5	1,5	8,2
Prognosefaktoren univariate Analyse, alle Fälle	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
R0 Resektion vs. R1 Resektion	102	0,04	2,3	1,0	5,6
Resektionsrand </>10mm	102	0,05	2,1	1,0	4,6
Therapie nach Leitlinien der AGO vs. modifizierte Therapie	102	0,0001	3,5	1,9	6,1

Tabelle 31 **Univariate Analyse** Prognosefaktoren für das **krankheitsfreie Überleben**, alle den Leitlinien der AGO entsprechend therapierte Patientinnen (74 Fälle)

Prognosefaktoren univariate Analyse	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
pN1/2 vs. pN0	74	0,01	2,6	1,2	6,0
G1 vs. G2/3	74	0,02	3,5	1,1	10,4
Lymphgefäßinvasion	74	0,01	2,8	1,2	6,1
FIGO I/II vs. III/IV	74	0,03	2,4	1,1	5,3
Alter >60 vs. <60 Jahre	74	0,01	3,4	1,2	9,3
Klitorisbefall vs. kein Klitorisbefall	74	0,02	4,5	1,5	17,6
pT1/2 vs. 3/4	74	0,09	2,2	0,8	5,5
Tumordiameter <20 mm vs. ≥20 mm	74	0,1	1,9	0,8	4,4

Tabelle 32 **Multivariate Analyse**, unabhängige Prognosefaktoren für das **Gesamtüberleben** alle 102 Fälle in die Analyse einbezogen

Prognosefaktoren multivariate Analyse	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
FIGO I/II vs. III/IV	97	0,001	2,83	1,5	5,3
Alter >60 vs. <60 Jahre	97	0,01	3,2	1,2	8,2
Therapie nach Richtlinien der AGO vs. modifizierte Therapie	97	0,001	3,0	1,5	6,0

Tabelle 33 **Multivariate Analyse**, unabhängige Prognosefaktoren für das **Gesamtüberleben** alle den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen (74 Fälle)

Prognosefaktoren multivariate Analyse	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
pN0 vs. pN1/2	68	0,04	2,9	1,0	8,3
Tumorgroße </> 20mm	68	0,02	4,6	1,2	17,1
Alter >60 vs. <=60 Jahre	68	0,04	3,1	1,0	9,6
Klitorisbefall vs. kein Klitorisbefall	68	0,02	3,6	1,2	10,5

Tabelle 34 **Multivariate Analyse**, unabhängige Prognosefaktoren für das **krankheitsfreie Überleben**

Betrachtung aller 102 Fälle

Prognosefaktoren multivariate Analyse	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
Alter >60 vs. <=60 Jahre	99	0,05	2,6	1,0	6,8
Grading 2/3 vs. G1	99	0,003	5,5	1,7	17,4

Tabelle 35 **Multivariate Analyse**, unabhängige Prognosefaktoren für das **krankheitsfreie Überleben**

Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierte Patientinnen (74 Fälle)

Prognosefaktoren	Fallzahl	p-Wert	RR	95% Konfidenzintervall	
				untere	obere
pN1/2 vs. pN0	68	0,037	2,5	1,0	6,1
Alter >60 vs. <=60 Jahre	68	0,024	3,2	1,2	8,9
Grading 2/3 vs. G1	68	0,05	3,4	1,0	12,0

3.8 Analyse der Rezidivdaten

Im Untersuchungszeitraum (15.02.1992 bis 15.02.2005) traten insgesamt 32 (31 %) Rezidive auf.

Nach zwei Jahren waren 72 % und nach 5 Jahren 63 % aller Patientinnen noch rezidivfrei.

Nach 81 Beobachtungsmonaten war noch die Hälfte aller Patientinnen rezidivfrei.

In der weiteren Analyse verschiedener Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven haben könnten, wurden nur die Patientinnen berücksichtigt, die eine Therapie nach den derzeit geltenden Leitlinien der AGO erhalten hatten.

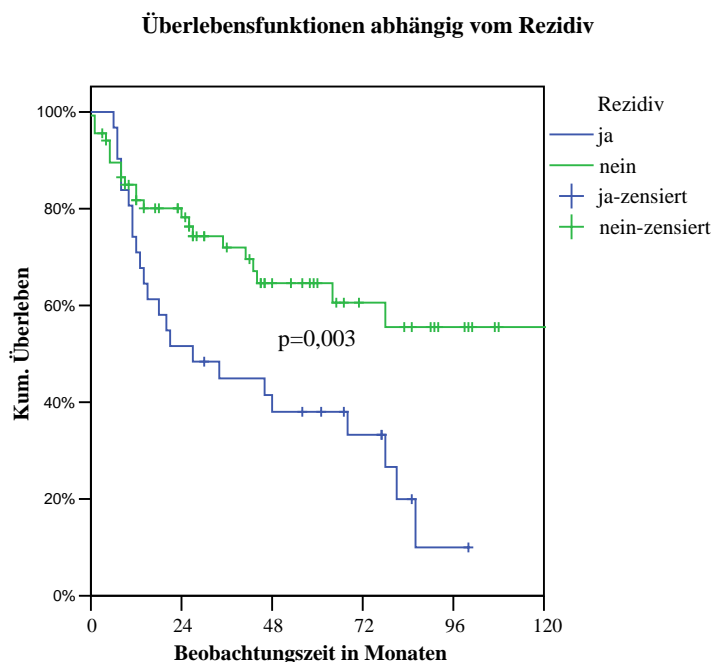


Abbildung 22 Überlebensfunktion abhängig vom Rezidivfall

Von insgesamt 32 Frauen mit einem Rezidiv des Vulvakarzinoms verstarben insgesamt 24 (75 %) und davon 20 am Tumorleiden. In weiteren vier Fällen lagen andere Todesursachen vor.

3.8.1 Rezidivlokalisierung

Rezidive wurden unterteilt in lokale, inguinale, pelvine und multiple lokalisierte Rezidive. Davon getrennt wurden Fernmetastasen registriert und in dieser Analyse ausgewertet.

Zu den häufigsten Rezidiven gehörten die Lokalrezidive (n=18; 56,2 % aller Rezidive). Lokalrezidive haben eine signifikant bessere Prognose als Rezidive anderer Lokalisationen

(Log-Rank-Test: $p=0,0001$), (Abbildung 23, Tabelle 36).

Leistenlymphknotenrezidive traten in sechs (18,8 %) und Fernmetastasierungen in fünf (15,6 %) aller Fälle auf. Alle Patientinnen mit einem Leistenrezidiv verstarben innerhalb von 25 Monaten nach der Diagnose. Alle drei Beckenrezidiv-Fälle starben ebenso im Nachbeobachtungszeitraum.

Tabelle 36 Verteilung der Rezidivarten und deren 2-Jahresüberlebensraten

Rezidivlokalisierung	Fallzahl	in Prozent	2-JÜR
Lokalrezidiv	18	56,2	83
Leistenrezidiv	6	18,8	17
Rezidiv im kl. Becken	3	9,3	30
Fernmetastasen (Haut, Lunge, Knochen)	5	15,7	0
Gesamt	32	100	

Überlebensfunktionen abhängig von der Rezidivlokalisierung

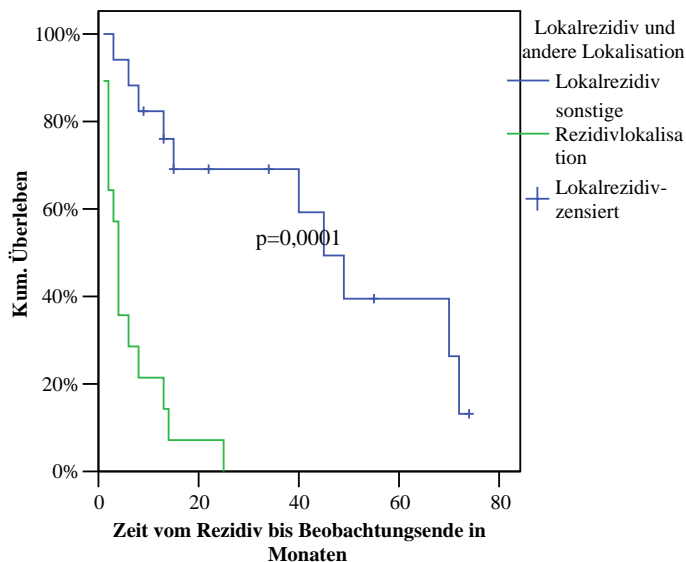


Abbildung 23 Überlebensfunktion der rezidierten Frauen abhängig von der Rezidivlokalisierung

3.8.2 Zeitintervall des Auftretens eines Rezidivs zur Primärtherapie

Innerhalb von sechs Monaten nach Primärtherapie konnte nur ein Rezidiv (Frührezidiv) beobachtet werden. Somit ist in dieser Studie eine Aussage über die prognostische Bedeutung von Früh- und Spätrezidiven nicht möglich.

Bei den 74 Patientinnen, die nach den geltenden Richtlinien der AGO therapiert wurden, traten im siebten Beobachtungsmonat zwei (3 %) und innerhalb des ersten Jahres sechs (8 %) Rezidive auf. In den folgenden vier Jahren entwickelten weitere neun (12 %) Patientinnen dieser Gruppe ein Rezidiv. Insgesamt waren in 10 Beobachtungsjahren 25 Rezidive in der Patientinnengruppe, die nach den Leitlinien der AGO therapiert wurden, zu

verzeichnen.

24 (48 %) aller 32 Rezidive wurden bereits in den ersten zwei Jahren nach Therapieende beobachtet.

Die rezidivfreie Zeit unter bzw. über 24 Monate konnte als prognostisch signifikanter Faktor bestätigt werden. So hatten Patientinnen in der vorliegenden Studie dann eine schlechtere Prognose, wenn das Rezidiv bereits innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Primärtherapie auftrat. Dann betrug die 5-Jahresüberlebensrate nach der Rezidivdiagnose nur noch 15 % gegenüber 42 % bei einem Rezidiveintritt nach zwei Jahren nach der Primärtherapie (Log-Rank-Test $p=0,0004$).

Überlebensfunktionen rezidivierter Patientinnen abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs (innerhalb oder nach 2 Jahren der Primärtherapie)

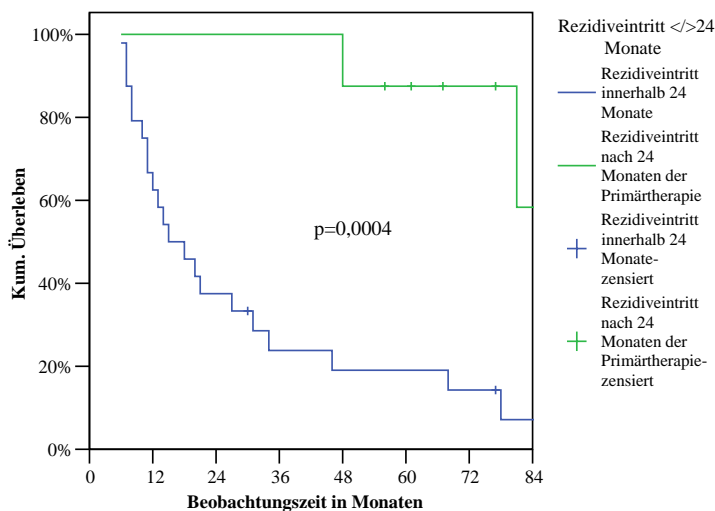


Abbildung 24 Überlebensfunktion der rezidierten Frauen abhängig vom Zeitpunkt des Rezidiveintritts

Alle Leisten- und Beckenrezidive sowie Fernmetastasen traten innerhalb der ersten zwei Nachbeobachtungsjahre auf. Lokalrezidive wurden in 56 % der Fälle innerhalb und in 44 % nach 24 Monaten diagnostiziert.

Wie die folgende Tabelle 37 zeigt, bildete sich insbesondere bei denjenigen Patientinnen in den ersten zwei Jahren der Nachbeobachtung ein Rezidiv, deren inguinale Lymphknoten metastatisch befallen waren. Der Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,0001$). Die mittlere rezidivfreie Zeit bei nicht metastatisch befallenen inguinalen Lymphknoten (pN0) betrug 83 Monate gegenüber 52 Monaten, wenn inguinale Lymphknoten befallen waren (pN1/2).

Tabelle 37 Zusammenhang zwischen dem inguinalem Lymphknotenbefall und der Zeit bis zum Rezidiveintritt

Rezidiveintritt </> 24 Monate	Rezidive in Prozent nach inguinalem Lymphknotenstatus	
	pN0	pN1/2
Innerhalb von 24 Monaten	29,3	70,6
Nach 24 Monaten	70,7	29,4

3.8.3 Rezidivtherapie

Von den 32 Patientinnen mit einem Rezidiv unterzogen sich 17 (53 %) einer Sekundäroperation und von diesen erfolgte in drei Fällen eine Nachbestrahlung. Die Patientinnen, die als Rezidivtherapie eine Radiatio erhielten, waren primär nicht bestrahlt worden. Eine Chemotherapie oder Radiochemotherapie wurde bei den bereits adjuvant radiotherapierten Patientinnen durchgeführt.

Keine weitere Therapie erfolgte in sechs Fällen bei ausgedehntem Rezidivbefall, bestehender Fernmetastasierung, wie ausgedehnten Hautmetastasen oder reduziertem Allgemeinzustand. Diese sechs Frauen hatten jeweils einen Primärtumor im FIGO Stadium III oder IV.

Tabelle 38 Übersicht der Rezidivtherapien

Rezidivtherapie	Häufigkeit	
	Fallzahl	Prozent
Operation	14	43
Radiatio	2	6
Chemotherapie	5	16
Radiochemotherapie	2	6
Operation und nachfolgende Radiatio	3	9
Keine Therapie	6	19

In den letzten 20 Jahren hat sich in der Therapie des Vulvakarzinoms ein Wandel vollzogen. Durch eine Analyse möglicher für das Vulvakarzinom prognostisch relevanter Faktoren ist man von der radikalchirurgischen Therapievariante zu individualisierteren Behandlungsmaßnahmen übergegangen, die nicht zuletzt die postoperative Morbidität weiter herabgesetzt haben. Prognostisch relevante Faktoren lassen bei standardisierter einheitlicher Therapie auf die zu erwartenden Heilungschancen schließen.

Zu den bereits bekannten und durch zahlreiche Studien etablierten Prognosefaktoren gehören der histologische Typ, der oberflächliche Tumordurchmesser, die Tumorlokalisation, die Tiefen- und Lymphgefäßinvasion sowie der Differenzierungsgrad des Tumors, das FIGO-Stadium und der Lymphknotenstatus. Das Alter der Patientin scheint ebenfalls eine bedeutende Rolle in der Prognose der Erkrankung zu spielen.

In einer Studie von Homesley et al. (1993) [46] konnten folgende unabhängige Prognosefaktoren, die das weitere Outcome beeinflussen, gefunden werden: Lymphknotenstatus, Differenzierung des Tumors, Gefäßinvasion, Alter, Tumorpenetration und Tumordicke. Das Risiko des Auftretens von Lymphknotenmetastasen erhöht sich mit zunehmendem Alter der Patientin. Weiterhin von Bedeutung sind die Tumorinvasion über 5 mm, Grading, Gefäßinvasion sowie klitoridale oder perianale Tumorlokalisation.

Eine Risikoklassifikation nach Homesley et al. (1991) [33] zeigt die überragende prognostische Bedeutung von Tumorgröße und Lymphknotenmetastasierung beim Vulvakarzinom.

Anhand der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [47] von 1998 bis 2008 wird deutlich, dass das Vulvakarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Das mittlere Alter aller in der vorliegenden Arbeit erfassten Frauen bei Diagnosestellung betrug 67 Jahre und wird in der Literatur mit 60 bis 70 Jahren [8, 10] angegeben.

Wie bereits einleitend (Abschnitt 1.3.) dargestellt, besteht die Möglichkeit zwei verschiedener Entstehungswege des Vulvakarzinoms. Zum einen lässt sich die jüngere, zumeist rauchende Frauengruppe mit basaloidem multifokal- oder multizentrischem, HPV-Virus assoziiertem Vulvakarzinom von den bevorzugt älteren, nicht rauchenden Patientinnen abgrenzen, die ein unifokal wachsendes Karzinom mit erhöhter p53-Mutation und zumeist negativem Virusnachweis entwickeln. Die Inaktivierung des Tumorsuppressorgens p53, z.B. durch Mutation im fortschreitenden Alter oder Interaktion mit Virusproteinen, und dessen Überexpression im Vulvakarzinom und auch in der VIN spielen in der Karzinogenese eine entscheidende Rolle [9, 12, 13, 15, 48, 96]. Die Karzinogenese des Vulvakarzinoms könnte mit einer Immunsuppression oder Verringerung der Lymphozyten infolge Nikotin zusammenhängen. Es besteht die Hypothese, dass sich die inhalierten Karzinogene

hämatogen im Epithel der Genitalhaut ablagern. Allgemein wurde bisher festgestellt, dass ein Nikotinabusus das Risiko erhöht, an anogenitalen Karzinomen zu erkranken [68, 73].

In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss des Nikotinabusus gefunden werden, was wahrscheinlich auf die retrospektiv nicht immer sicher dokumentierte Erfragung nach dem anamnestischen Nikotinabusus zurückzuführen ist.

Mit fortschreitendem Alter gewinnt auch die chronische Immunsuppression infolge von Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) oder Irritation des Vulvaepithels zunehmend an Bedeutung. Bereits 1978 stellte Green [50] fest, dass das Vulvakarzinom eine „Reizerkrankung auf der Grundlage degenerativer Gewebeveränderungen“ darstellt.

Chronisch ischämische Herzkrankheit, arterielle Hypertonie oder periphere arterielle Durchblutungsstörungen beeinflussen nicht unerheblich die weitere Therapieplanung. Zu beachten ist hier die höhere peri- und postoperative Morbidität im Sinne von Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, Thrombosen, Lungenembolie, Lymphödem u. a. [10].

Die vorliegende Studie bestätigt diesen signifikanten Einfluss des Alters der Patientinnen auf das weitere krankheitsfreie und Gesamtüberleben, wenn sie nach den derzeit geltenden Leitlinien der AGO behandelt wurden, unabhängig vom Tumorstadium und Lymphknotenstatus. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der 32 Frauen, die im Alter von unter 61 Jahren an einem Vulvakarzinom erkrankten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 83 % gegenüber den 70 älteren Patientinnen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 40 %. Ob dieses Ergebnis sich auf eine zunehmenden Aggressivität des Tumors im Alter oder die infolge des schlechten Allgemeinzustandes inkomplette oder modifizierte Primärtherapie (fehlende Lymphknotenexstirpation oder R1-Resektion) begründet, kann anhand des vorliegenden Patientengutes nicht endgültig erklärt werden.

Die in der Literatur (Tabelle 39) gefundenen 5-Jahresüberlebensdaten reichen von 32 % bis 69 %, bezogen auf das gesamte Patientinnenkollektiv, ungeachtet der Therapie, des Alters, des Tumorstadiums und anderer Einflussfaktoren.

Tabelle 39 Überlebensanalyse im Literaturvergleich [55]

FIGO	n	%	verstorben		5-JÜR	Eigene Fälle n	%	verstorben		5-JÜR
			n	%				n	%	
I	376	36	36	10	90	21	22	4	19	88
II	310	30	71	23	77	33	30	15	45	90
III	238	23	115	48	51	29	28	16	55	48
IV	111	11	91	82	18	19	19	14	74	12
Gesamt	1035		313	30		102		49	48	

Es zeigt sich hier eine deutliche Verschlechterung der Prognose ab einem FIGO–Stadium III bei ausgedehnten Neoplasien oder positivem inguinalen Lymphknotenstatus.

Das Stadium nach FIGO-Klassifikation von 1998 war nach uni- und multivariater Auswertung der vorliegenden Daten ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Es wurden zunächst die Tumorgröße und der inguinale Lymphknotenstatus als die zwei das Stadium nach FIGO definierenden Faktoren dahingehend überprüft, ob ein Einfluss auf die weitere Prognose besteht. Der entscheidende Prognosefaktor scheint, wie später erläutert wird, der inguinale Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Diagnose zu sein.

Die Tumorgesamtausdehnung gilt bereits als etablierter Prognosefaktor, wobei der klinische cut-off-Wert strittig bleibt. Je größer der Tumor, desto schlechter ist die weitere Prognose. Die Auswertung der vorliegenden Daten ergab, dass sich insbesondere ab einer Tumorgröße von über 20 mm (pT2-Karzinome) die 5-Jahresüberlebensrate (64 %) im Vergleich zu pT1-Karzinomen mit einer maximalen Gesamtausdehnung bis zu 20 mm (5-JÜR ca. 90 %) deutlich verschlechtert. Sowohl das postoperative Tumorstadium pT als auch der Tumordiameter konnten in der univariaten und multivariaten Analyse dieser Studie als entscheidende, vom Lymphknotenstatus und Alter unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bestätigt werden.

Damit kann die prognostische Relevanz der pT-Klassifikation der AJCC [16] auch in dieser Arbeit nachvollzogen werden.

In der Literatur wird häufiger auch von einer weiteren Verschlechterung ab einer Tumorgröße von 40 mm berichtet. Preti et al. (2000) [51] konnten eine beinahe Verdopplung der Rezidivrate bei Tumoren über 40 mm feststellen. In einer groß angelegten Studie mit 224 Patientinnen konnten Podratz et al. (1982) [52] eine günstige Prognose bei Vulvakarzinomen mit einem Tumordurchmesser unter 40 mm und negativem inguinofemoralem Lymphknotenstatus zeigen. Diese Patientinnen wiesen in seiner Untersuchung eine 5-Jahresüberlebensrate von 86 % im Gegensatz zu einer Überlebensrate von 34 % bei Tumoren über 40 mm und negativem Lymphknotenbefall auf. Sie stellten eine Hochrisikogruppe mit Tumoren über 40 mm und befallenen inguinalen Lymphknoten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 18 % fest.

Noch deutlicher wird in der Studie von Figge et al. (1985) [30] die Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit von 5,8 % bei negativen inguinalen Lymphknoten und Tumorgrößen unter 20 mm auf 10,3 % bei einer Tumorgröße über 20 mm und pN0-Status. Die Rezidivrate stieg auf 60 % bei tumorbefallenen inguinalen Lymphknoten und Karzinomen größer als 20 mm. Die Überlebensraten betragen bei Tumoren im Stadium FIGO I 90,24 %, im FIGO II 76,5 % und ab einem positiven inguinalen Lymphknotenbefall im FIGO III nur noch 62,6 %.

Auch in der vorliegenden Studie konnte die Konstellation Tumorgröße über 20 mm und positiver inguinaler Lymphknotenbefall als prognostisch besonders ungünstig mit einer

Verschlechterung der 5-Jahresüberlebensrate von 23 % gegenüber 82 % bei nicht befallenen inguinalen Lymphknoten und unter 20 mm kleinen Tumoren gefunden werden. Ebenso erhöht sich in diesen Fällen die Rezidivwahrscheinlichkeit signifikant.

Bei tumorfreien inguinalen Lymphknoten liegt die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 80 % und 96 %. Sind Lymphknoten befallen, verschlechtert sich die 5-Jahresüberlebensrate dramatisch (Tabelle 40).

Tabelle 40 Literaturzusammenstellung - durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate abhängig vom inguinalem Lymphknotenstatus

Autor	Fallzahl	Jahr	durchschnittliche 5-JÜR nach Lymphknotenstatus in Prozent	
			negativ	positiv
Creasman et al. [56]	1553	1997	90	50
Gonzalez Bosquet et al. [62]	330	2005	96	64
Homesley et al. [33]	588	1991	86	59
Maggino et al. [58]	502	2000	77	54
Magrina et al. [22]	225	1998	88	68
Morley et al. [34]	374	1976	92,4	38,7
Petru et al. [63]	212	1992	92	68
Podratz et al. [52]	224	1982	76	14
Eigene Analyse	102	2005	80	35

Wie den Studien von Gonzalez Bosquet et al. (2005), Figge et al. (1985) und Maggino et al. (2000) [30, 58, 62] zu entnehmen ist, kann sich auch die Rezidivrate bei primär positiven inguinalen Lymphknoten verdoppeln.

Die Tumorgöße spielt bei positivem inguinalen Lymphknotenstatus für die weitere Prognose eine untergeordnete Rolle. Der inguinale Lymphknotenstatus ist somit der entscheidende Prognosefaktor. Anhand der Daten wurde der postoperative Lymphknotenstatus als unabhängiger Prognosefaktor für das weitere krankheitsfreie und Gesamtüberleben ermittelt. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass der inguinale Lymphknotenbefall unabhängig von der Invasionstiefe einen entscheidenden Einfluss auf die 5-Jahresüberlebensrate hat.

Wie bereits in mehreren Studien gezeigt wurde, steht die Metastasierung in die Leistenlymphknoten in direkter Beziehung zum Tumorstadium (pT), Tumordurchmesser, zur Invasionstiefe und zur Klitorisinfiltration. [30, 33, 36, 45, 46, 51, 58, 59, 60, 64, 65]

Ab 20 mm Tumorgöße steigt nach Auswertung der vorliegenden Studie die Häufigkeit einer inguinalen Lymphknotenmetastasierung von etwa 20 % auf über 50 %. Morley (1981) und Creasman (1997) [54, 56] diagnostizierten in ca. 20 % der Fälle mit T1-Läsionen ein in die inguinalen Lymphknoten metastasiertes Karzinom, während bei T2-Läsionen bereits in ca. 45 % Lymphknotenmetastasen auftraten.

Anhand der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten, insbesondere über die Lymphknoteninfiltration in Verbindung mit der Tumorgöße kann die Therapieempfehlung

der AGO (Tabelle 6) bestätigt werden.

Nach der GOG Studie von Sedlis et al. (1987) sowie in der Analyse von Binder et al. (1990) [31, 64] wurden folgende signifikante Risikofaktoren für eine Metastasierung in die inguinalen Lymphknoten beschrieben: Primär palpable suspekten Lymphknoten, histologisch nachgewiesene Lymphgefäßinvasion, das klinische Tumorstadium, die Tumordicke, die Invasionstiefe und das Grading des Karzinoms.

Die folgende Literaturübersicht (vgl. Tabelle 41) zeigt die positive Korrelation zwischen dem Tumorstadium und inguinalem Lymphknotenbefall.

Tabelle 41 Literaturübersicht - positive inguinaler Lymphknotenmetastasen abhängig vom Tumorstadium T1-T4

Autor	Jahr	Fallzahl	positive inguinale Lymphknotenmetastasen in Prozent abhängig vom Tumorstadium T1-T4			
			T1	T2	T3	T4
Schnürch et al.[55]	2001	440	11	26	64	89
Binder et al. [64]	1990	110	7	30	67	71
Hopkins et al. [14]	1991	172	14	23	72	92
Sedlis et al. [31]	1987	558	9	25	31	62
Eigene Analyse	2005	102	20	50	69	100

Weiterhin wird in der Literatur die Frage diskutiert, ob die Anzahl positiver inguinaler Lymphknoten eine prognostische Bedeutung hat.

Viele Studien konnten einen prognostischen Einfluss zeigen [30, 38, 51, 42, 56, 59, 67]. Homesley et al. (1991) [33] stellten fest, dass der Anteil befallener inguinaler Lymphknoten an der Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten eine prognostische Bedeutung hat. Auch Di Re et al. (1991) [32] schlussfolgerte anhand Analyse weiterer Studien [34, 37, 38, 50, 66] einen Abfall der Überlebensrate um etwa 25 % bei drei und mehr befallenen inguinalen Lymphknoten. Noch deutlicher war der Überlebensvorteil in der Untersuchung von Chan et al. (2007) [67] bei einem Befall von bis zu zwei inguinalen Lymphknoten von 91,9% gegenüber 30,3 % bei mehr als zwei tumorbefallenen Lymphknoten.

In der vorliegenden Studie konnte die Anzahl der Lymphknotenmetastasen nicht als prognostisch signifikanter Faktor bestätigt werden, wahrscheinlich infolge der geringen Fallzahl.

Homesley et al. (1993) [46] diskutierten als unabhängige Prognosefaktoren für eine Lymphknoteninfiltration des Tumors das Alter der Patientin, die Lymphgefäßinvasion, die Invasionstiefe und den Differenzierungsgrad.

In den Untersuchungen von Sedlis et al. (1987), Smyczek-Gargya et al. (1997) oder Binder et al. (1990) [31, 53, 64] wurde ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und dem positivem inguinalen Lymphknotenstatus gezeigt und damit insbesondere für G3-

Karzinome eine schlechtere Prognose gefunden. Die Analyse der vorliegenden Daten ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Grading und Lymphknotenstatus. Nur tendenziell konnte eine häufigere Lymphknoteninfiltration bei schlecht differenzierten Vulvakarzinomen gezeigt werden. Über die Hälfte aller G3-Karzinome (58 %) metastasierten in die inguinalen Lymphknoten, während nur 37 % der G1-Karzinome Lymphknotenmetastasen zeigten. Weiterhin konnte analog der Studie von Katz et al. (2003) [89] festgestellt werden, dass Karzinome über 20 mm Tumorausdehnung signifikant häufiger schlechter differenziert waren als kleinere Tumore. Die enge Beziehung Tumorgröße und Lymphknotenbefall wurde bereits diskutiert. Somit kann geschlussfolgert werden, dass große schlecht differenzierte Tumore gehäuft eine Lymphknoteninfiltration zeigen, womit eine schlechte Prognose insbesondere hinsichtlich des Rezidivverhaltens erklärt werden kann. Es wurde in der vorliegenden Studie festgestellt, dass G3-Vulvakarzinome tendenziell, aber nicht signifikant, eine schlechtere Prognose für das Gesamtüberleben haben. Im rezidivfreien Überleben waren schlecht differenzierte Vulvakarzinome (G3) unabhängig vom Lymphknotenstatus, Tumorstadium nach FIGO und dem Alter der Patientin gegenüber G1- und G2-Karzinomen signifikant im Nachteil, was sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse bewiesen wurde. Schlecht differenzierte Vulvakarzinome rezidierten 5-mal häufiger als gut differenzierte Tumoren.

Weiterhin konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang der Lymphknoteninfiltration mit der Invasionstiefe des Tumors nachgewiesen werden.

In den Studien von Magrina et. al. (2000), Rouzier (2001), Preti (2000) und Figge et al. (1985) [22, 30, 52, 68] wurde der Zusammenhang zwischen dem Nodalstatus und der gemessenen Invasionstiefe untersucht. Sie ermittelten, dass nicht mit einer metastatischen Absiedlung bei unter 1 mm Invasion zu rechnen ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis (hohes Metastasierungsrisiko ab 3 mm Invasionstiefe) kamen Homesley et al. (1993) [46] in einer Studie mit 637 Patientinnen sowie Iversen et al. (1981) [66]. Daraus begründet sich die Empfehlung in den aktuellen Leitlinien der AGO der Deutschen Krebsgesellschaft [91], dass bei einer Invasionstiefe eines T1-Tumors von weniger als 1 mm auf eine inguinale Lymphonodektomie verzichtet werden kann.

In der vorliegenden Studie wurden nur bei einer Patientin mit einem pT1-Tumor unter 1 mm Tumorausdehnung positive Leistenlymphknoten festgestellt. Allerdings handelt es sich hierbei um ein Klitoriskarzinom. Wie weiter unten erläutert, metastasieren Klitoriskarzinome häufiger als andere Vulvakarzinome.

Die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasen bei einer Invasion von über 5 mm beträgt nach Literaturangaben im Durchschnitt 34 %, in der vorliegenden Studie sogar 60 % (vgl. hierzu Tabelle 42). Schon ab einer Invasionstiefe von über 3 mm unabhängig von der

Tumorgröße muss nach Auswertung der vorliegenden Daten in 40 % der Fälle mit positiven Leistenlymphknoten gerechnet werden.

Tabelle 42 Literaturübersicht - Abhängigkeit des Tumorbefalls der Leistenlymphknoten von der Tiefeninvasion

Autor	Jahr	Fallzahl	positive inguinale Lymphknoten nach Tiefeninvasion in Prozent	
			<5 mm	>5 mm
Morley et al. [54]	1981	374	20	7
Binder et al. [64]	1990	177	13	56
Figge et al. [30]	1985	153	6	24
Homesley et al. [46]	1993	637	21	48
Hacker et al. [42]	1994	578	9	34
Eigene Analysen	2005	102	30	60

Die Invasionstiefe hatte in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben. Es konnte aber gezeigt werden, dass Vulvaneoplasien eine schlechtere Prognose haben, je tiefer die Gewebeinvasion fortgeschritten und damit häufiger inguinale Lymphknoten tumorbefallen waren. Paladini et al. (1994) [59] kamen zu einem ähnlichen Ergebnis.

In vielen älteren Studien [14, 18, 29, 66] wurde untersucht, ob die metastatische lymphogene Absiedlung vom Tumorsitz abhängig ist. Es wurde festgestellt, dass bei lateral gelegenen Karzinom fast ausschließlich ipsilaterale Lymphknoten befallen waren. Die Häufigkeit der Absiedlung in die kontralateralen Lymphknoten wird mit maximal 0,4 % angegeben. Bei medialem Tumorsitz waren dagegen inguinale Lymphknotenmetastasen insbesondere bilateral wesentlich häufiger zu finden.

Im untersuchten Patientengut zeigte sich, dass die unilateral gelegenen Karzinome eine bessere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens, aber nicht hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens haben.

Bei der Betrachtung aller Patientinnen, deren Vulvakarzinom die Mittellinie überschreitet und die Klitoris infiltriert, ergab die Auswertung der vorliegenden Studie in 93 % eine positive inguinale Lymphknoteninfiltration. Es konnte gezeigt werden, dass medial gelegene Karzinome häufiger in die inguinalen Leistenlymphknoten metastasieren als laterale Tumoren. Das Ergebnis war aber nicht signifikant. Es bestand aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumorbefall der bilateralen Leistenlymphknoten und einem medialen Tumorsitz.

Sedlis und Homesley et al. (1987) [31] beschrieben in ihrer Untersuchung von 558 Patientinnen ein signifikant höheres Risiko inguinaler Lymphknotenmetastasierungen bei klitoridalem oder perinealem (hinterer Damm) Tumorsitz.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei pT1-Karzinomen mit lateralem Tumorsitz keine inguinalen Lymphknotenmetastasierung der Gegenseite zu finden war. Wie bereits auch

andere Autoren schlussfolgerten, kann in diesen Fällen auf eine beidseitige inguinale Lymphknotenentfernung verzichtet werden. Dann erweist sich die unilaterale Lymphonodektomie als ausreichend. Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines bilateralen inguinalen metastatischen Lymphknotenbefalls ab einer Tumorgöße von mehr als 20 mm (pT2-Karzinome) vervierfacht.

Handelt es sich um Vulvakarzinome, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in beide Leisten metastasiert sind, verschlechtert sich nach den Literaturangaben [34, 37, 38, 50] die weitere Prognose erheblich. Eine Untersuchung von Di Re et al. (1991) [32] konnte eine deutliche Verschlechterung des Gesamtüberlebens nach 5jähriger Beobachtung bei bilateralem Befall der inguinalen Lymphknoten im Verhältnis zur unilateralen Lymphknotenmetastasierung zeigen. Bei einseitigem Befall sank die Überlebensrate auf 45,5 % ab. Patientinnen mit bilateralem Befall hatten nur noch eine Überlebensrate von 29,5 %.

Auch die vorliegende Studie konnte eine deutliche Abnahme der 5-Jahresüberlebensrate bei bilateralem Befall der inguinalen Lymphknoten von 40 % auf 17 % zeigen.

Die multivariate Analyse ergab aber, dass auch unabhängig vom Lymphknotenstatus medial gelegene Tumoren ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben haben. Dieses Ergebnis kann durch die in dieser Analyse mit erfassten Klitoriskarzinome und großen Karzinome, die infolge des ausgedehnten Wachstums die Mittellinie überschreiten, erklärt werden.

Nach Aussage Kouvaris et al. (2001) [69] ist der klitoridale Tumorsitz nicht als Prognosefaktor zu werten. Allerdings gibt es auch hier kontroverse Ergebnisse. So stellten Kirschner et al. (1995), Morley et al. (1981) und bereits 1970 Rutledge et al. [54, 60, 74] in einer Studie mit großer Fallzahl eine deutliche Verschlechterung der Prognose bei Klitorisbefall fest.

In der vorliegenden Studie waren bereits nach 14 Monaten 50 % der Patientinnen mit Tumordinfiltration der Klitoris verstorben, auch die Rezidivrate war signifikant höher ($p=0,02$). Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 37 Monate bei Patientinnen mit klitoridaler Tumordinfiltration gegenüber 79 Monaten ohne Befall der Klitoris.

In der vorliegenden Untersuchung konnte der klitoridale Tumorsitz im Cox-Modell als unabhängiger Prognosefaktor für das weitere Gesamtüberleben bestätigt werden, unabhängig vom Lymphknotenstatus, vom Alter der Patientin sowie von der Tumorgöße. Patientinnen mit einem Karzinom im Bereich der Klitoris hatten ein dreifach so hohes Risiko zu versterben als andere Patientinnen. Allerdings zeigte sich eine enge Beziehung der klitoridalen Tumorlokalisation mit dem inguinalen Lymphknotenbefall. Die Auswertung der vorliegenden Studie ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem primären klitoridalen Tumorsitz und dem bilateralen inguinalen Lymphknotenbefall, was sicherlich

mit der geringen Zahl (n=6) an primären Klitoriskarzinomen zu erklären ist.

Eine Besonderheit tritt beim primären Klitoriskarzinom auf, da dann die pelvinen unter Aussparung inguinaler Lymphknoten befallen werden können [71]. Ob bei klitoridaler Tumorinvasion mit mehr pelvinen Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist, kann anhand dieser Untersuchung nicht geklärt werden, da zu wenige Patientinnen eine pelvine Lymphonodektomie erhalten hatten. Eine Empfehlung zur generellen pelvinen Lymphonodektomie bei Tumorsitz an der Klitoris kann aus den vorliegenden Literaturdaten nicht abgeleitet werden [54, 60, 69, 74].

Weiterhin interessierte die Frage, ob das Tumorwachstumsmuster in Beziehung zum inguinalen Lymphknotenstatus steht. Die Annahme, dass multifokale Karzinome vorrangig in beide Seiten der inguinalen Lymphknoten metastasieren, konnte nicht bestätigt werden.

Davon unabhängig konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass multifokal gewachsene Karzinome eine wesentlich schlechtere Prognose (3-fach erhöhtes Sterberisiko) als unifokal gewachsene Karzinome haben. In der Arbeit von Preti et al. (2000) [51] wird das multifokale Wachstum als unabhängiger Prognosefaktor für das krankheitsfreie Überleben bestätigt.

Kouvaris et al. (2001) und Hoffman et al. (1999) [69, 80] bestätigten in ihren Untersuchungen, dass die Unterscheidung von ulzerösem und exophytischem Tumorwachstum von signifikanter Bedeutung ist. Kouvaris et al. (2001) [69] zeigten ein 5-fach erhöhtes Risiko für Patientinnen mit ulzerierenden Tumoren zu versterben. Binder et al. (1990) [64] kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass exophytisch wachsende Karzinome eine bessere Prognose haben als ulzerierende.

Diese Aussage konnte anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. In der univariaten Analyse nach Kaplan Meier sowie auch im Cox-Modell zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die 5-Jahresüberlebensraten für exophytische und ulzerierende Tumoren waren nach dieser Analyse etwa gleich. Es konnte auch kein Einfluss auf das Rezidivrisiko gezeigt werden.

In vielen Studien wird die Frage der Radikalität der Therapie des Vulvakarzinoms diskutiert [19, 21, 22, 23, 52, 68, 94]. Patientinnen mit geringerem Rezidivrisiko im Stadium I und/oder klinisch negativem inguinalen Lymphknotenstatus sollten mit geringerer Radikalität operativ therapiert werden. In einer Studie der GOG stellten Stehman et al. (1996) [75] fest, dass zwar die modifizierte operative Therapie ein erhöhtes Rezidivrisiko bedeutet, aber kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den mit einer radikalen Vulvektomie und einer weiten Exzision behandelten frühen Vulvakarzinomen (pT1, pN0) besteht. Die inguinale Lymphonodektomie ist aber ab einer Tumorinvasion über 1 mm (Tumorstadium pT1b) erforderlich, um die mit einer schlechten Prognose verbundenen

inguinalen Lymphknoten-Rezidive zu vermeiden, was auch in der vorliegenden Studie analysiert werden konnte.

Weiterhin wird in der Literatur kontrovers der Vorteil der Triple-Inzision (separate Schnittführung von Vulvektomie und inguinaler Lymphonodektomie) im Vergleich zur En-Bloc-Resektion diskutiert [17, 21, 51, 95, 96]. Die Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie wurde in der vorliegenden Studie ausschließlich durch Anwendung der Triple-Inzision durchgeführt. Somit war ein Vergleich mit der En-Bloc-Resektion nicht möglich.

Seit einigen Jahren wird der Vorteil der Sentinel-Node-Biopsie-Methode der regionalen Lymphknoten beim Vulvakarzinom im Rahmen von Studien untersucht [27, 28, 29].

In der vorliegenden Studie konnte bisher bei einer allerdings kleinen Fallzahl (n=18) eine Sensitivität von 71 % und Spezifität von 90 % dieser Methode festgestellt werden. Die Frage ist nicht abschließend geklärt, ob bei negativem Sentinellymphknoten beim Vulvakarzinom auf die komplette inguinale Lymphonodektomie verzichtet werden kann, da ein Leistenrezidiv mit sehr ungünstiger Prognose unbedingt vermieden werden muss [27, 72].

Derzeit ist somit der Vorteil einer Sentinel-Node-Biopsie durch weitere Studien zu diskutieren.

Allen diesen Studien [27, 28, 29, 72] gemeinsam ist die Schlussfolgerung, dass die vollständige tumorfreie Resektion der entscheidende Prognosefaktor und ausschlaggebend für die Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls ist. Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigte eine 5-Jahresüberlebensrate der 83 Patientinnen mit vollständiger R0 Tumorresektion von 69 % gegenüber 37 % bei den 8 nicht im Gesunden entfernten Karzinomen, wenngleich hier nur eine kleine Fallzahl verglichen werden konnte.

Keine einheitliche Auffassung besteht über das Ausmaß des tumorfreien Resektionsrandes. Die überwiegende Anzahl der rezidierten Karzinome in der vorliegenden Studie (81 %) wurde bei der Primäroperation tumorfrei operiert, aber davon 62 % (n=63) mit einem nur kleinen tumorfreien Resektionsrand unter 10 mm. Wir konnten feststellen, dass eine tumorfreie Resektion über 10 mm im gesunden Gewebe zur Rezidivfreiheit beiträgt.

Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den Patientinnen mit einem tumorfreien Resektionsrand weniger als 10 mm 51 % gegenüber 67 % bei Frauen mit über 10 mm tumorfreiem Rand. Der Unterschied war signifikant.

Bei der Betrachtung der Rezidivwahrscheinlichkeit hinsichtlich des Resektionsrandes konnte eine zwar nicht signifikante, aber tendenziell erkennbare Zunahme der Rezidivhäufigkeit bei Karzinomen, die mit geringerem tumorfreiem Rand unter 10 mm exzidiert wurden, festgestellt werden.

Verschiedene Studien wie z. B. die von Chan et al. (2007) und Preti et al. (2000) sowie vielen

anderen [14, 18, 19, 51, 58, 67, 73] konnten belegen, dass mindestens ein 10 mm breiter tumorfreier Saum zur Prävention von Lokalrezidiven eingehalten werden sollte.

Wurde die Therapie nach den derzeit geltenden Leitlinien der AGO [43, 91] durchgeführt, welche unter anderem die Tumorresektion im Gesunden, die inguinale Lymphonodektomie bei einer Tumorinvasion über 1 mm und die postoperative Radiatio bei tumorbefallenen Lymphknoten beinhaltet, konnte anhand Analyse der vorliegenden Studie eine deutliche Verbesserung der Prognose gezeigt werden.

In einer Untersuchung von Stehman et al. (1992) [81] wurde die Therapiekombination aus inguinaler Lymphonodektomie mit adjuvanter Radiatio als der alleinigen adjuvanten Strahlenbehandlung der Leistenlymphknoten hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens als überlegen dargestellt. Katz et al. (2003) [89] zeigte eine bessere Prognose für Vulvakarzinome nach erfolgter Radiatio allein oder in Kombination einer inguinalen Lymphonodektomie gegenüber der alleinigen Lymphonodektomie.

In einer Studie der GOG von Homesley et al. (1986) [38] mit 114 Patientinnen konnten bessere Heilungsraten bei postoperativer perkutaner Radiatio des kleinen Beckens und der Leisten ohne pelvine Lymphonodektomie ab einem einseitigen Befall der inguinalen Lymphknoten im Vergleich zur Exstirpation der Leisten- und Beckenlymphknoten ohne Radiatio nachgewiesen werden. Die 2-Jahresüberlebensrate betrug 68 % in der Gruppe der postoperativen Radiatio des Beckens gegenüber 54 % bei nur erfolgter Vulvektomie mit inguinofemorale und pelviner Lymphonodektomie. Leistenrezidive wurden häufiger in der Patientinnengruppe gefunden, in welcher man auf eine Radiatio verzichtet hatte. Pelvine Rezidive wiederum traten in der Patientinnengruppe ohne pelvine Lymphknotenexstirpation häufiger auf.

Somit sollte bei inguinalem Lymphknotenbefall auch bei nicht befallenen Becken-Lymphknoten nach pelviner und inguinaler Lymphonodektomie die Leisten bestrahlt werden. Bei zwei oder mehr befallenen inguinalen LK oder sehr großen Metastasen empfiehlt die AGO die pelvine (vorzugsweise extraperitoneale) Lymphonodektomie, obwohl die Studienlage hier unzureichend ist.

Kontrovers wird weiterhin die Individualität der Therapie fortgeschrittener T3 und T4-Vulvamalignome, infolge unzureichender Daten, betrachtet. Man kann anhand der aufgeführten Literatur zusammenfassen, dass eine optimale Behandlung derzeit die komplette Resektion des Primärtumors sowie der inguinalen Lymphknoten mit einer anschließenden Radiatio der Leisten bei nachgewiesenem metastatischem Befall der inguinalen Lymphknoten darstellt. Hierbei sollte nach Gonzalez Bosquet et al. (2003) und McCall et al. (1995) [61, 82] über die Strahlendosis und Eindringtiefe sowie die Frage der Notwendigkeit der Bestrahlung des kleinen Beckens oder nach Montana et al. (2000) [83] über die präoperative Radiochemotherapie bei N2 und N3 Karzinomen diskutiert werden.

In der vorliegenden Studie wurde weiterhin analysiert, ob das Tumorantigen SCC im Serum einen Prognosefaktor darstellt. Es wurde ein Wert von 3,0 ng/ml im Serum prätherapeutisch als Grenzwert angenommen und auf prognostische Signifikanz untersucht.

In einigen bisher erfolgten Studien von Strauss et al. (2002), Duk et al. (1996) und Scambia et al. (1994) [87, 88, 93] beim Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri konnte eine Erhöhung des Wertes über 3,0 ng/ml mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert werden.

Eine Studie am Plattenepithelkarzinom der Vulva von Hefler et al. (1999) [84] zeigten das SCC-Antigen im Serum auch als unabhängigen Prognosefaktor. Dagegen konnte in der vorliegenden Studie wie auch in den Untersuchungen von Rose et al. (1992) und Van der Sijde et al. (1989) [85, 90] keine prognostische Bedeutung des SCC-Antigens im Serum beim Vulvakarzinom gezeigt werden. Über die Hälfte der Vulvakarzinome zeigte ein normales SCC bei Therapiebeginn. Wahrscheinlicher ist ein prognostischer Einfluss auf das Rezidivverhalten, was allerdings aufgrund der geringen Datenmenge nicht analysiert wurde.

Etwa jede dritte Patientin mit primärem Vulvakarzinom entwickelt ein Rezidiv. Hierbei wird die Rezidivrate nach verschiedenen Literaturangaben mit 14-30 % angegeben. Es ist allgemein bekannt, dass bei älteren Patientinnen die Compliance für regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen abnimmt. Retrospektive Analysen sind somit hinsichtlich des Rezidiv-Verhaltens hier sehr kritisch zu bewerten.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Rezidivrate von 37 % nach 5 Jahren festgestellt. Dies entspricht dem Ergebnis von Maggino et al. (2000) [58].

Etablierte Risikofaktoren für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs sind nach verschiedenen Studien der inguinale Lymphknotenstatus, die Tumorgröße, die Invasionstiefe und die Lymphgefäßinvasion [22, 30, 51, 52, 58, 62, 68, 76]. Diskutiert wird in den Studien von Rouzier et al. (2001), Preti et al. (2000) und Heaps et al. (1990) [51, 68, 73] als mögliche Ursache für die Entwicklung eines Lokalrezidivs verbliebene Reste eines Lichen Sclerosus oder einer VIN. Von Hantschmann (2003) [11] werden folgende relative Risiken für die Entwicklung eines Vulvakarzinom-Rezidivs angegeben: FIGO-Stadium IVa (RR=7,39), Resektionsrand befallen (RR=4,88), Multifokalität (RR=4,1), assoziierte VIN II und III (RR=3,06), Lymphangiosis carcinomatosa (RR=2,96).

In der Untersuchung von Tilmans et al. (1992) [76] wurden das FIGO-Stadium, der inguinale Lymphknotenstatus und der Tumorsitz als prognostisch relevante Faktoren festgestellt. Weiterhin sind Lymphgefäßinbrüche, Tiefeninvasion und die Absetzungsränder bedeutende Faktoren zur Einschätzung der Prognose.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass insbesondere Vulvakarzinome mit positiven inguinalen Lymphknoten zeitiger rezidivieren als N0-Fälle. Dieser Zusammenhang war hoch signifikant und bestätigte den inguinalen Lymphknotenstatus, wie bereits oben

erläutert, als stärksten Prognosefaktor.

Die Frage, ob bei inguinal metastasierten Karzinomen häufiger Leistenrezidive auftreten, konnte anhand der Analyse der vorliegenden Daten verneint werden. Bei N1/2-Karzinomen wurden gleich häufig Lokal- und Leistenrezidive gefunden. Nur 14 von 34 Frauen mit positivem inguinalen Lymphknotenstatus rezidierten im Nachbeobachtungszeitraum. Bei nodalnegativen Karzinomen wurden währenddessen häufiger Lokalrezidive (22 %) als Leistenrezidive (5 %) beobachtet.

Die multivariate Analyse nach dem Cox-Modell bestätigte die Lokalisation des Rezidivs als unabhängigen Prognosefaktor für das weitere Überleben nach Rezidivdiagnose. So hatte das Rezidiv an der Sekundärvulva eine bessere Prognose als die übrigen Lokalisationstypen. Die Patientinnen mit einem Leistenrezidiv verstarben alle innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung des Rezidivs.

Zu dieser Aussage kamen bereits auch andere ältere Studien [52, 77]. Sowohl Gonzalez Bosquet et al. (2005) als auch Stehman et al. (1996) [62, 75] konnten in ihren Studien feststellen, dass mehr Lokalrezidive als Leistenrezidive gefunden werden und Patientinnen mit Leistenrezidiven eine deutlich schlechtere Prognose als andere Rezidive haben.

In verschiedenen Studien stellte man fest, dass die häufigsten Rezidive (40 %-60 %) bereits nach den ersten zwei Jahren der Nachbeobachtungszeit auftreten, wobei hier die Rate der Lokalrezidive mit etwa 50 %-60 % hoch ist [22, 34, 52, 58, 62, 74, 75, 76, 77, 78]. Auch in der vorliegenden Untersuchung waren 56 % Lokalrezidive und nur 18,8 % Leistenrezidive zu finden. In den ersten zwei Jahren der 13jährigen Nachbeobachtung wurden 48 % aller Rezidive diagnostiziert, d. h. alle Fernmetastasen sowie Leisten- und Beckenrezidive.

Nach Gonzalez Bosquet et al. (2005) [62] haben die Patientinnen mit einem Rezidiveintritt innerhalb der ersten zwei Jahre nach erfolgter Primärtherapie eine deutlich schlechtere Prognose. Zu der gleichen Erkenntnis kamen auch Maggino et al. 2000 [58]. Podratz et al. (1982) [52] zeigten in einer Studie mit einem großem Patientinnenkollektiv eine deutliche Verringerung der 5-Jahresüberlebensrate bei Rezidiveintritt innerhalb 24 Monaten nach Primärtherapie auf 14 % gegenüber 70 % bei Spätrezidiven. Auch in der Studie von Tilmans et al. (1992) [76] wurde eine Verdopplung der medianen Überlebenszeit beim Rezidiveintritt 16 Monate nach Primärtherapie gegenüber den innerhalb von 16 Monaten rezidierten Patientinnen festgestellt (mediane Überlebenszeit 13 gegenüber 5 Monate).

Das Überleben der rezidierten Patientinnen war auch nach Analyse der vorliegenden Daten besonders schlecht, wenn das Rezidiv bereits weniger als zwei Jahre nach Primärerkrankung auftrat. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Rezidivdiagnose betrug 42 % bei Patientinnen, die nach 24 Monaten rezidierten und nur 15 % bei Frauen, die in den ersten zwei Jahren ein Rezidiv bekamen.

Im Zeitraum von 1992-2004 wurden an der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 102 Frauen mit einem primären Vulvakarzinom behandelt. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre. 21 Patientinnen (20,6 %) gehörten dem FIGO-Stadium I, 33 Patientinnen (32,4 %) dem FIGO-Stadium II, 29 (28,4 %) dem Stadium III und 19 (18,6 %) dem Stadium IV an. In 95 % der Fälle handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom.

Die kumulative Überlebensrate des Gesamtkollektivs betrug nach 5 Jahren 52,9 %. Die Hälfte aller Frauen verstarb nach 68 Monaten. 74 Frauen wurden nach den Leitlinien der AGO therapiert. Bei diesen betrug die kumulative Überlebensrate nach 5 Jahren 66,4 %.

Im Untersuchungszeitraum traten insgesamt 32 (31 %) Rezidive auf. Davon entwickelten 56,2 % ein Lokalrezidiv und 18,8 % ein Leistenrezidiv. Fernmetastasen traten in 15,7 % und Beckenrezidive in 9,3 % auf. Frauen, die ein Lokalrezidiv entwickelten, hatten eine wesentlich bessere Prognose als Patientinnen, bei denen ein Leistenrezidiv auftrat.

Nur in einem Fall trat ein Frührezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Primärtherapie auf.

Anhand der Studie kann gezeigt werden, dass den bedeutendsten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf der inguinale Lymphknotenstatus und das Tumorstadium in Verbindung mit der Tumorgöße ausüben. Der Lymphknotenstatus ist als unabhängiger und stärkster Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und krankheitsfreie Überleben nach einem Vulvakarzinom zu betrachten. Eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten steht im Zusammenhang mit der Flächenausdehnung des Tumors bzw. mit dem Tumorstadium pT und der Invasionstiefe. Es sollte somit auf eine komplette Tumorsektion mit Entfernung der Leistenlymphknoten geachtet werden, wenn der Befund über ein pT1a-Stadium hinausgeht. Bei medialem, perinealem und klitoridalem Tumorsitz sollte unabhängig von der Tumorgesamtausdehnung eine bilaterale inguinale Lymphonodektomie erfolgen. Die R0-Resektion des Tumors ist prognostisch von überragender Bedeutung. Es zeigte sich zudem eine signifikant bessere Prognose bei mindestens 10 mm tumorfreiem Absetzungsrand.

Nach multivariaten Analysen ergeben sich bei leitliniengerechtem Vorgehen neben dem inguinalen Lymphknotenstatus auch das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose, die Tumorgesamtausdehnung über 20 mm und die Klitorisinfiltration des Tumors als die stärksten und unabhängigen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben. Unabhängige Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben waren bei entsprechend den Leitlinien der AGO durchgeführter Therapie der inguinale Lymphknotenstatus, das Alter der Patientin und der Tumordifferenzierungsgrad.

Die vorliegende Arbeit sollte einen kleinen Einblick in die Pathogenese und Prognose des Vulvakarzinoms geben und Anregung für weitere Untersuchungen sein.

- [1] Jeffcoate TNA: Chronic vulvar dystrophies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 95 (1966) 61-71
- [2] Kaufman RH: Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Obstet. Gynecol. Annu* 6 (1977) 317-339
- [3] Friedrich jr. EG: Intraepithelial neoplasie of vulva. *Gynecol. Oncol.* 1 (1981) 303-319
- [4] Woodruff JD, Julian C, Puray T, Mermut S, Katayama P: The contemporary challenge of carcinoma in situ of the vulva. *Am. J. Obstet. Gynecol* 115 (1973) 677-685
- [5] Berven EGE: Carcinoma of the vulva. *Brit. J. Radiol.* 22 (1949) 498
- [6] Way S: Carcinoma of the vulva. *Am J Obst and Gynec* 79 (1960) 692-697
- [7] Taussig FJ: *Am J Obst* 76 (1917) 794
- [8] Schmidt-Matthiesen H, Baltzer J, Frischbier HJ, von Fournier D, Hillemanns HG: *Spezielle Gynäkologische Onkologie I. Band 11*, Urban & Schwarzenberg Verlag, 1986.
- [9] Aulmann S, Schleibaum J, Penzel R, Schirmacher P, Gebauer G, Sinn HP: Gains of chromosome region 3q26 in intraepithelial neoplasia an invasive squamous cell carcinoma of the vulva are frequent and independent of HPV status. *J. Clin. Pathol.* (2008)
- [10] Küppers V, Bender HG: Präneoplasien und Neoplasien der Vulva. In: *Spezielle Gynäkologische Onkologie. 4. Auflage*, Urban & Fischer Verlag, 2001, S. 9-12 und S. 49-92.
- [11] Hantschmann P: Präneoplastische Läsionen der Vulva und Vagina. *Zeitschrift Geburtshilfe Frauenheilkunde* 63 (2003) 380.
- [12] Hantschmann P, Beysiegel S, Grubert T, Assemi C, Kürzl R: Die p53- Expression in Subtypen des Vulvakarzinoms und deren prognostische Bedeutung. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 19 (2000) 361-368.
- [13] 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 (2) (1994) 241-246.
- [14] Hopkins MP, Reid GC, Vettrano I, Morley GW: Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival. *Gynecol. Oncol.* 43 (1991) 113-117.
- [15] Van Beurden M, tenKate FW, Tjong-A-Hung SP, de Craen M, van der Vange N, Lammes FB: Human papillomavirus DNA in multicentric vulvar intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 17 (1998) 12-16.
- [16] AJCC: *Cancer Staging Manual. 6. Auflage*, Springer Verlag, New York, 2002.
- [17] Barry S, Siller MD, Ronald D, Alvarez MD, Wendy D, Conner, Carol H, McCullough MD, Larry C, et al.: T2/3 vulva cancer: a case-control study of triple incision versus en bloc radikal vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecol. Oncol.* 57 (1995) 335-339.
- [18] Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM: Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol. Oncol.* 57 (1995) 215-220.

- [19] De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, Aalders JG, Mourits MJ, Van Der Zee AG: Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 95 (2002) 2331-2338.
- [20] Grimshaw RN, Murdoch JB, Monghan JM: Radical vulvectomy and bilateral, inguinal, femoral lymphadenectomy separate incision- experience with 100 cases. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2 (1993) 18-23.
- [21] Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Webb MJ, Podratz KC: Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol. Oncol.* 71 (1) (1998) 116-121.
- [22] Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Leslie KO, Webb MJ, Podratz KC: Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long-term results. *Gynecol. Oncol.* 76 (1) (2000) 24-27.
- [23] Chan JK, Sugiyama V, Tajalli TR, Pham H, Gu M, Rutgers J, Monk BJ: Conservative clitoral preservation surgery in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 95 (2004) 152-156.
- [24] Blake Cady MD: Sentinel lymph node procedure in squamous cell carcinoma of the vulva. *J. Clin. Oncol.* 18 (15) (2000) 2795-2797.
- [25] De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RHM, Van Diest PJ, Mourits MJE, Aalders JG: Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000) 2811-2816.
- [26] De Hullu JA, Doting E, Piers DA, Hollema H, Aalders JG, Koops HS, Boonstra H: Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J. Nucl. Med.* 39 (8) (1998) 1381-1385.
- [27] Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J. Clin. Oncol.* 26 (6) (2008) 884-889.
- [28] Moore RG, Robison K, Brown AK, DiSilvestro P, Steinhoff M, Noto R, Brard L, Granai CO: Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a prospective trial. *Gynecol. Oncol.* 109 (2008) 65-70.
- [29] Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A: Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007 Sep 1;110(5):1015-1023.
- [30] Figge DC, Tamimi HK, Greer BE: Lymphatic spread in carcinoma of the vulva. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 15 (1985) 387-394.
- [31] Sedlis A, Homesley HD, Bundy BN, Yordan E, Hacker N, Lee JH, Whitney C: Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156 (1987) 1159-1164.
- [32] Di Re S, Fontanelly R, Di Re E, Lupi E: Lymph node involvement in vulva carcinoma. In: Knapstein PG, Di Re S, Disaia E, Haller U, Sevin EU (eds): *Malignancies of the vulva*. Thieme Stuttgart (1991).
- [33] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A: 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 (1991) 997-1004.
- [34] Morley GW: Infiltrative carcinoma of the vulva: results of surgical treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124 (8) (1976) 874-888.
- [35] Bender, HG: Tumoren der Vulva. In: Bender HG (Hrg): *Gynäkologische*

Onkologie.2. Auflage, Thieme Stuttgart, New York (1991), S. 235-346.

- [36] Kürzl R, Messer D: Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: a multivariate analysis. *Gynecol. Oncol.* 32 (1989) 143-150.
- [37] 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 (1983) 408-412.
- [38] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock LL: Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet. Gynecol.* 68 (1986) 733-740.
- [39] Homesley HD, Sevin BU: Treatment of vulvar cancer- the GOG experience. In: Knapstein PG, Di Re S, Disaia E, Haller U, Sevin EU (eds): *Malignancies of the vulva*. Thieme, Stuttgart (1990).
- [40] Russel AH, Mesic JB, Scudder SA, Rosenberg PJ, Smith LH, Kinney WK: Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 47 (1992) 14-20.
- [41] Blaustein A: *Pathology of the female genital tract: histopathologie*. Springer Verlag, 1977, S. 46-49.
- [42] Hacker NF: Vulva cancer. In: Berek JS., Hacker NF: *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1994.
- [43] State of the art 2006: Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. W.-Zuckschwerdt-Verlag, München, Wien, New York, 2006.
- [44] Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F: *TNM-Klassifikation maligner Tumoren* Springer-Verlag, Berlin 2002.
- [45] Hruby G, MacLeod C, Firth I: Radiation treatment in recurrent squamous cell cancer of the vulva. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15; 46 (5) (2000) 1193-1197.
- [46] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jhashan A: Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 49 (1993) 279-283.
- [47] Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2008): www.gbe-bund.de
- [48] Kagi MJ, Kenter GG, Tollenaar RAEM, Hermans J, Trimbois JB, Fleuren GJ: P53 protein overexpression is common and independent of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* (80) Number 7 (1997) 1128-1233
- [49] Scheistroen M, Trope C, Pettersen EO, Nesland JM: p53 protein expression in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1; 85 (5) (1999) 1133-1138
- [50] Green TH: Carcinoma of the vulva: a reassessment. *Obstet. Gynecol.* 52 (1978) 462-469
- [51] Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L: Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer* 15 (2000) 1869-1876.
- [52] Podratz KC, Symmonds RE, Tayler WF: Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 143 (1982) 340-351.
- [53] Smyczek-Gargya B, Volz B, Geppert M, Dietl J: A multivariate analysis of clinical and morphological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Obstet. Invest.* 43 (1997) 261-267.
- [54] Morley GW: Cancer of the vulva: a review. *Cancer* 15 (48) (2 Suppl.) (1981) 597-601.

- [55] Schnürch HG: Therapie des Vulva- und Vaginalkarzinoms. *Der Gynäkologe* 34 (2001) 608-618.
- [56] Creasman WT, Phillips JL, Menck HR: The national cancer database report on early stage invasive vulvar carcinoma. *Cancer* 80 (3) (1997) 505-513.
- [57] Homesley HD: Management of vulvar cancer. *Cancer* 15; 76 (10 Suppl.) (1995) 2159-2170.
- [58] Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, Solda M, Coscio S, Spinetti G, et al.: Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a multicenter CTF study. *Cancer* 89 (1) (2000) 116-122.
- [59] Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM: Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 74 (9) (1994) 2491-2496.
- [60] Rutledge F, Smith JP, Franklin EW: Carcinoma of the vulva. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 15; 106 (1970) 1117-1130.
- [61] Gonzalez Bosquet J, Kinney W, Russel A, Gaffey T, Magrina JF, Podratz KC: Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 57 (2003) 419-424.
- [62] Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, Hernandez JL, Webb MJ, Podratz KC: Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 97 (2005) 828-833.
- [63] Petru E, Lahousen M, Pickel H, Heydarfadai M, Haas J, Kleewein P, Eibel K: Prognostic factors in invasive squamous epithelial cancer vulva. *Gynäkolog. Geburtshilfliche Rundsch.* 32 Suppl. 1 (1992) 26-27.
- [64] Binder SW, Huang I, Fu YS, Hacker NF, Berek JS: Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 37 (1) (1990) 9-16.
- [65] Bryson SCP, Dembo AJ, Colgan TJ, Thomas GM, Deboer G: Invasive squamous cell carcinoma of the vulva: defining low and high risk groups for recurrence. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1 (1991) 25-31.
- [66] Iversen T, Abeler V, Aalders J: Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstet. Gynecol.* 57 (1) (1981) 85-89.
- [67] Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, Cheung MK: Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol. Oncol.* 104 (2007) 636-641.
- [68] Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P, Castaigne D: Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 81 (2001) 414-419
- [69] Kouvaris JR, Kouloulis V, Loghis C, Sykiotis C, Balafouta M, Vlahos L: Prognostic factors for survival in invasive squamous cell vulvar carcinoma: a univariate analysis. *Gynecol. Obstet. Invest* 51 (4) (2001) 262-265.
- [70] Kouvaris JR, Kouloulis VE, Kondi-Pahpiti A, Kokakis JD, Vlahos LJ: Impact of inguinal dissection on prognosis of early-stage squamous cell carcinoma of the vulva: a retrospective analysis. *Onkology* 26 (6) (2003) 564-567.
- [71] Andreasson B, Nyboe J: Value of prognostic parameters in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 22 (3) (1985) 341-351.
- [72] Terada KY, Shimizu DM, Jiang CS, Wong JH: Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol. Oncology* 102 (2) (2006) 200-203.

- [73] 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 (1990) 309-314.
- [74] Kirschner CV, Jordan EL, De Geest K, Wilbanks GD: Smoking obesity and survival in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 56 (1) (1995) 79-84.
- [75] 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 (4) (1996) 1128-1133.
- [76] Tilmans AS, Sutton GP, Look KY, Stehman FB, Ehrlich CE, Hornback NB: Recurrent squamous carcinoma of the vulva. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167 (1992) 1383-1389.
- [77] Piura B, Masotina A, Murdoch J, Lopes A, Morgan P, Monaghan J: Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol. Oncol.* 48 (2) (1993) 189-195.
- [78] Warszawski A, Suhr P, Warszawski N, Rottinger EM: Radiation treatment related factors influencing outcome in vulvar cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 10 (2000) 7-12.
- [79] Hoffman MS, Roberts WS, Finan MA, Fiorica JV, Bryson SC, Ruffolo EH, Cavanagh D: A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 45 (1992) 192-197.
- [80] Hoffman MS, Gunesakaran S, Arango H, De Cesare S, Fiorica JV, Parsons M, Cavanagh D: Lateral microscopic extension of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 73 (1999) 72-75.
- [81] Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, Bell J, Heller PB: Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 24 (1992) 389-396.
- [82] McCall AR, Olson MC, Potkul RK: The variation of inguinal lymph node depth in adult women and its importance in planning elective irradiation for vulvar cancer. *Cancer* 75 (9) (1995) 2286-2288.
- [83] Montana GS, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, Mangan CE, Lentz SS: Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (48) (2000) 1007-1113.
- [84] Hefler L, Obermair A, Tempfer C, van Houte M, Maenner G, Reinthaller A, Leodolter S: Serum concentrations of squamous cell carcinoma antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Int. J. Cancer* 21 (1999) 299-303.
- [85] Rose PG, Nelson BE, Fournier L, Hunter RE: Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive squamous vulvar cancer. *J. Surg. Oncol.* 50 (3) (1992) 183-186
- [86] Strauß HG, Lampe D: Vulvakarzinom-Rezidive an der Universitätsfrauenklinik Halle/S. im Zeitraum 1971-1990. Diagnose und Therapieergebnisse. *Zentralblatt Gynäkologie* 116 (1994) 675-678.
- [87] Strauss HG, Laban C, Lautenschläger C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H: SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur. J. of Cancer* 38 (2002) 1987-1991.

- [88] Scambia G, Benedetti Panici P, Foti E, Amoroso M, Salerno G, Ferrandina G, Battaglia F: Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. *J. Clin. Oncol.* 12 (11) (1994) 2309-2316.
- [89] Katz A, Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF: The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57 (2) (2003) 409-418.
- [90] Van der Sijde R, De Bruijn HW, Krans M, Bouma J, Aalders JG: Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 35 (1989) 227-232.
- [91] Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) und Deutschen Krebsgesellschaft: Leitlinie: Vulvakarzinom. Interdisziplinäre kurzgefasste Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 1999.
- [92] Blake, P: Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 17 (4) (2003) 649-661.
- [93] Duk JM, Groenier KH, De Bruijn HW, Hollema H, Ten Hoor KA, Van der Zee AG: Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early-stage cervical carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 14 (1) (1996) 111-118.
- [94] Hacker NF, Van der Velden J: Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 15 (1993) 1673-1677.
- [95] Hopkins MP, Reid GC, Morley GW: Radical vulvectomy. The decision for the incision. *Cancer* 1 72 (3) (1993) 799-803.
- [96] Van Der Velden J, Schilthuis MS, Hyde SE, Ten Kate FJ, Burger MP: Squamous cell cancer of the vulva with occult lymph node metastases in the groin: the impact of surgical technique on recurrence pattern and survival. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 14 (2004) 633-638.
- [97] Kreienberg R, Beck T, Bartzke G, Henne M, Friedberg F: Resultate der operativen Behandlung des Vulvakarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 50 (5) (1990) 375-382.
- [98] Powell JJ, Wojnarowska F: Lichen sclerosus. *Lancet* 22 (1999) 1777-1783.
- [99] Raffetto N, Tombolini V, Santarelli M, Valeriani M, Galla DA, Enrici RM: Radiotherapy alone and chemoirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res.* 23 (3C) (2003) 3105-3108.
- [100] 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 (1991) 239-244.

Tabelle 43 Übersicht der häufigsten Vulvakarzinome [11], (ISGP)

Platteneitheliale Karzinome	Drüsige Karzinome
Platteneithelkarzinom	Pagetkarzinom
Basaloides Karzinom	Tumore der Bartholinschen Drüse
Verruköses Karzinom	Schweißdrüsentumore
Basalzellkarzinom	Mamma-ähnliche und andere ektope Karzinome
Kondylomatöses Karzinom	Andere Adenokarzinome
Riesenzellkarzinom	
Spindelzellkarzinom	
Akantholytisches Platteneithelkarzinom	
Lymphoepitheliomähnliches Karzinom	
Mesenchymale Tumore	Gemischte Tumore
Leiomyosarkom	Merkel-Zelltumor
Angiosarkom	Malignes Lymphom
Kaposisarkom	Keimzelltumor
Liposarkom	Neuro-ektodermale Tumore
Rhabdomyosarkom	Malignes Melanom
Dermatofibrosarkom	
Malignes fibröses Histiocytom	
Epitheloides Sarkom	
Aggressives Angiomyxom	
Maligner rhabdoider Tumor	
Malignes Schwannom	
Angiomyofibroblastom	
Hämangioperizytom	
Maligner Granularzelltumor	
Langerhans'sche Granulomatose	
Eosinophiles Granulom	
Alveolares Weichteilsarkom	

Tabelle 44 Basisstatistik - Univariate Analyse aller 102 Patientinnen

Variable	Anzahl	%	5 JÜR in Prozent	RR	p-Wert univariat
Alter					
<51J	12	11,8	92	1	
51-60J	20	19,6	85	4,1	0,1
61-70J	25	24,5	42	7,7	0,05
>70J	45	44,1	29	14,3	0,009
FIGO					
I	21	20,6	88	1	
II	33	32,4	90	1	0,4
III	29	28,4	48	3,4	0,03
IV	19	18,6	12	20,7	0,0001
pT					
1	26	25,5	90	1	
2	50	49	64	3	0,2
3	14	13,7	36	4,5	0,006
4	5	4,9	0	8,7	0,001
Fehlend	7	6,9			
Grading					
1	27	26,5	65	1	
2	42	41,2	53	1,7	0,18
3	30	29,4	42	2,2	0,05
Unbekannt	3	2,9			
Tumorlokalisation					
Klitorisinfiltration	21	22	20,4		0,003
Andere Tumorlokalisation	80	78	65	4,8	
Lateraler Tumorsitz	47	46	62	2,3	
Medialer Tumorsitz	55	54	44	1	0,01
multifokales Wachstum					
Unifokales Tumorwachstum	82	60	75	1	
Multifokales Tumorwachstum	15	14,7	17 (61 % bei 2-JÜR)	3,6	0,04
Nicht eindeutig	5	4,9			
Ulzerös oder exophytisch					
Ulzerös	61	59,8	57		0,31
Exophytisch	41	40,2	39		
Tumorgröße in mm					
<=20	35	34	87	1	
>20	66	65	47	3,4	0,014
Invasionstiefe in mm					
<=1,0	11	10,8	76	1	0,07
1,1-5	41	40,2	69	1	
>5	44	43,1	59	1,2	
Nicht bestimmt	6				
Tumordicke					
1-3mm	24	23,5	79		
3,1-10 mm	39	38	67	2	0,2
>10 mm	33	32,3	48	3,6	0,1
Nicht bestimmt	6				
Lymphonodektomie					
Erfolgt	75	73	60	1	
Nicht erfolgt	27	27	35	2,8	0,001

Variable	Anzahl	%	5 JÜR in Prozent	RR	p-Wert univariat
Lymphknoten-Status postoperativ					
Negativ	41	55	80	1	
Gesamt positive LK	34	45	35	5,5	0,0001
Positiv unilateral =N1	25	33	40		
Positiv bilateral =N2	9	12	16	4,4	0,016
Anzahl pos. inguinaler LK					
1 Lymphknoten positiv	14	19	48	1	
2 Lymphknoten positiv	6	7	40	1,4	0,5
>=3 Lymphknoten positiv	14	19	26	2,9	0,07
Resektionsrand					
R0-Resektion	83	81	69,6		
R1-Resektion	8	8	37,5		0,04
Resektionsrand>10 mm	28	27	66		
Resektionsrand<10 mm	63	62	67		0,5
Fehlend	11	11			
Lymphgefäßinvasion					
Nein	60	59	71,5	1	
Ja	34	33	31	3,2	0,0001
Unbekannt	8	7			

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stadieneinteilung der FIGO und der AJCC [16]	4
Tabelle 2 T bzw. pT- Klassifikation	4
Tabelle 3 Regionale Lymphknoten (inguinal und femoral) nach AJCC [16]	4
Tabelle 4 Fernmetastasen nach AJCC [16]	4
Tabelle 5 Histologisches Grading nach AJCC 2002 [16]	4
Tabelle 6 Standardtherapie nach Stadieneinteilung	8
Tabelle 7 Indikation zur Strahlentherapie	8
Tabelle 8 Übersicht über die Verteilung der Tumorlokalisation	12
Tabelle 9 Verteilung der Tumordurchmesser	13
Tabelle 10 Verteilung der Invasionstiefen	13
Tabelle 11 Radiatio in Abhängigkeit des postoperativen Lymphknotenstatus	15
Tabelle 12 Abhängigkeit des inguinalen Lymphknotenbefalls von der Tumorgroße	18
Tabelle 13 Abhängigkeit des inguinalen Lymphknotenbefalls von der Tumorinvasionstiefe	19
Tabelle 14 Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben im Cox Modell (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	22
Tabelle 15 Übersicht der Überlebens- und Rezidivraten abhängig vom Alter (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen (n=74))	23
Tabelle 16 Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen	24
Tabelle 17 Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen	25
Tabelle 18 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	26
Tabelle 19 Überlebens- und Rezidivraten abhängig vom inguinalen Lymphknotenstatus aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen	28
Tabelle 20 Abhängigkeit der Überlebensrate vom postoperativem Lymphknotenstatus und der Tumorinvasionstiefe	30
Tabelle 21 Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen abhängig vom uni- oder bilateralen Lymphknotenbefall	31

Tabelle 22 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	32
Tabelle 23 Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten aller nach den Leitlinien der AGO therapierten Frauen abhängig vom Grading	33
Tabelle 24 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	34
Tabelle 25 Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten abhängig von der Lokalisation des Primärtumors (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	35
Tabelle 26 Cox Modell (multivariate Analyse) für das Gesamtüberleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	36
Tabelle 27 Cox Modell (multivariate Analyse) für das krankheitsfreie Überleben (Analyse aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen)	38
Tabelle 28 Übersicht der nach den Leitlinien durchgeführten Therapie in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand (Karnowsky-Index)	38
Tabelle 29 Übersicht der Überlebensraten abhängig von der R1/R0-Resektion und dem tumorfreien Rand in Verbindung mit der Radio	39
Tabelle 30 Univariate Analyse Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben	42
Tabelle 31 Univariate Analyse Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben , alle den Leitlinien der AGO entsprechend therapierte Patientinnen (74 Fälle)	42
Tabelle 32 Multivariate Analyse , unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben alle 102 Fälle in die Analyse einbezogen	42
Tabelle 33 Multivariate Analyse , unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben alle den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen (74 Fälle)	43
Tabelle 34 Multivariate Analyse , unabhängige Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben	43
Tabelle 35 Multivariate Analyse , unabhängige Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben	43
Tabelle 36 Verteilung der Rezidivarten und deren 2-Jahresüberlebensraten	45
Tabelle 37 Zusammenhang zwischen dem inguinalem Lymphknotenbefall und der Zeit bis zum Rezidiveintritt	47
Tabelle 38 Übersicht der Rezidivtherapien	47
Tabelle 39 Überlebensanalyse im Literaturvergleich [55]	49

Tabelle 40 Literaturzusammenstellung - durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate abhängig vom inguinalem Lymphknotenstatus	51
Tabelle 41 Literaturübersicht - positive inguinaler Lymphknotenmetastasen abhängig vom Tumorstadium T1-T4	52
Tabelle 42 Literaturübersicht - Abhängigkeit des Tumorbefalls der Leistenlymphknoten von der Tiefeninvasion	54
Tabelle 43 Übersicht der häufigsten Vulvakarzinome [11], (ISGP)	77
Tabelle 44 Basisstatistik - Univariate Analyse aller 102 Patientinnen	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Möglichkeiten der Messung der Tumorinvasion [8]	5
Abbildung 2 Allgemeine Überlebensfunktion aller Patientinnen	21
Abbildung 3 Überlebensfunktion aller den Leitlinien entsprechend behandelten Frauen	22
Abbildung 4 Überlebensfunktion abhängig vom Alter	23
Abbildung 5 Krankheitsfreies Überleben abhängig vom Alter	23
Abbildung 6 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens abhängig vom FIGO-Stadium	24
Abbildung 7 Gesamtüberleben abhängig vom postoperativen Tumorstadium	25
Abbildung 8 krankheitsfreies Überleben abhängig vom postoperativen Tumorstadium	26
Abbildung 9 Überlebensfunktion abhängig von der Tumorgroße	27
Abbildung 10 Überlebensfunktion abhängig vom postoperativen Lymphknotenstatus	29
Abbildung 11 Überlebensfunktion abhängig vom uni- oder bilateralen inguinalen Lymphknotenbefall	31
Abbildung 12 Überlebensfunktion abhängig von der Lymphgefäßinvasion	32
Abbildung 13 Krankheitsfreies Überleben abhängig von der Lymphgefäßinvasion	33
Abbildung 14 Krankheitsfreies Überleben abhängig vom Tumordifferenzierungsgrad	34
Abbildung 15 Überlebensfunktion abhängig von der Tumorlokalisation	35
Abbildung 16 Überlebensfunktion abhängig von der Uni- und Multifokalität des Tumors	36
Abbildung 17 Überlebensfunktion abhängig von der klitoridalen Tumorinvasion aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen	37
Abbildung 18 Krankheitsfreies Überleben abhängig von der klitoridalen Tumorinvasion aller den Leitlinien der AGO entsprechend therapierten Patientinnen	37
Abbildung 19 Überlebensfunktion in Abhängigkeit der nach den Leitlinien durchgeführten Therapie	39
Abbildung 20 Überlebensfunktion abhängig von der R0/R1-Resektion	40
Abbildung 21 Überlebensfunktion abhängig vom tumorfreien Resektionsrand	40

Abbildung 22 Überlebensfunktion abhängig vom Rezidivfall	44
Abbildung 23 Überlebensfunktion der rezidierten Frauen abhängig von der Rezidivlokalisierung	45
Abbildung 24 Überlebensfunktion der rezidierten Frauen abhängig vom Zeitpunkt des Rezidiveintritts	46

Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. C. Thomssen)

Thesen zur Dissertation

Prognosefaktoren des Vulvakarzinoms

Eine retrospektive Analyse am Patientinnengut der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
der Martin- Luther-Universität Halle-Wittenberg. im Zeitraum von 1992 bis 2005

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

eingereicht von

Nicole Ohldrich

geboren in Neindorf am 26.07.1973

November 2008

- 1 Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der Krankheitsverläufe von 102 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom. Der Therapiezeitraum lag zwischen dem 15.02.1992 und dem 15.02.2005. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war das Vulvakarzinom die einzige Neoplasie der Patientin. Die Nachbeobachtung der therapierten Patientinnen erfolgte über die Tumorsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- 2 Das mittlere Alter betrug in dieser Studie 67 Jahre. 32 Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 60 Jahre, 70 Frauen waren älter. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil der unter 61 Jahre alten Patientinnen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 83 % gegenüber den älteren Frauen mit einer 5 Jahresüberlebensrate von 40 % ($p < 0,05$).
- 3 Bei 21 (22,5 %) Frauen handelte es sich um ein Malignom im Stadium nach FIGO I, bei 33 (30,4 %) um ein FIGO-Stadium II. 29 (28,4 %) Frauen hatten ein Karzinom im Stadium III und 19 (18,6 %) im Stadium IV. Es wurden für die Tumorstadien I-IV jeweils 5-Jahresüberlebensraten von 88 %, 90 %, 48 % und 12 % gefunden ($p < 0,05$).
- 4 In 96 % der Fälle handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom. Bei 2 Patientinnen wurde ein Adenokarzinom und in einem Fall eine Sonderform des Plattenepithelkarzinoms, ein verruköses Karzinom, diagnostiziert.
- 5 Es konnten 74 Patientinnen nach den derzeit geltenden Leitlinien der AGO behandelt werden. Die anderen 28 erhielten eine eingeschränkte Therapie, darunter 22 im schlechten Allgemeinzustand, der eine entsprechend dem Tumorstadium angemessene Therapie nicht erlaubte. Drei Patientinnen lehnten die geplanten Behandlungsmaßnahmen ab. Drei Frauen verstarben vor Beendigung der Therapie. Es bestätigte sich eine signifikant verschlechternde Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens, wenn eine solche von den Leitlinien abweichende Therapie erfolgte. Der allgemeine Gesundheitszustand der Patientin beeinflusst die Behandlungsmethode.
- 6 Am Ende des Beobachtungszeitraums lebten von insgesamt 102 Patientinnen 45 (44 %) beschwerdefrei und 8 (8 %) mit einem Rezidiv. Die perioperative Mortalität betrug 1,9 %. Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate aller 102 Patientinnen betrug 52,9 %. Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate aller 74 nach den Leitlinien der AGO e.V. entsprechend behandelten Patientinnen betrug 66,4 %.

Fernmetastasen traten in 15,7 % auf. 5 Jahre nach der Diagnosestellung wurde eine Rezidivrate von 37 % analysiert. Im Untersuchungszeitraum traten insgesamt 32 (31 %) Rezidive auf. Davon entwickelten 56,2 % ein Lokalrezidiv und 18,8 % ein Leistenrezidiv. Beckenrezidive wurden in 9,3 % diagnostiziert. Frauen, die ein Lokalrezidiv der Vulva entwickelten, hatten eine wesentlich bessere Prognose als Patientinnen, bei denen ein Leistenrezidiv auftrat.

- 7 Insgesamt wurde bei 75 Karzinomen eine Lymphonodektomie und zusätzlich eine Sentinel-Node-Biopsie bei 18 Patientinnen durchgeführt, ohne auf die komplette Lymphonodektomie bei diesen Patientinnen mit negativem Sentinel-Lymphknoten zu verzichten. Bei 34 Patientinnen waren die inguinalen Lymphknoten befallen. Die Sensitivität der Sentinel-Node-Biopsie betrug im vorliegenden Krankengut bei allerdings kleiner Fallzahl 71 % und die Spezifität 90 %.
- 8 Bei lateralem Tumorbefall (n=47 Fälle) wurden ausschließlich positive unilaterale (25 %) Lymphknoten aber keine positiven Lymphknoten der Gegenseite diagnostiziert. Bei der Betrachtung aller Patientinnen, deren Vulvakarzinom die Mittellinie überschritten und die Klitoris auch infiltrierte (n=14), zeigte sich in 93 % eine positive inguinale ein- oder beidseitige Lymphknoteninfiltration.
- 9 Die Metastasierung in die Leistenlymphknoten steht in direkter Beziehung zum Stadium, Tumordurchmesser und Invasionstiefe. Mit zunehmendem klinischem Tumorstadium ist mit einer signifikanten Zunahme an positiven Leistenlymphknoten zu rechnen ($p < 0,05$). Ab einem Tumordiameter von 20 mm stieg die Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls von etwa 20 % auf über 50 % sprunghaft an. Ab einem Tumordurchmesser von über 20 mm muss mit einer bilateralen Lymphknotenmetastasierung gerechnet werden. Der Zusammenhang zwischen der Invasionstiefe und der Metastasierung in die Leistenlymphknoten war signifikant ($p < 0,05$). Unter 5 mm Tumorerkrankung waren bei 30 % der Frauen die inguinalen Lymphknoten tumorbefallen, über 5 mm waren es bereits 60 %.
- 10 Es bestand ein signifikanter Zusammenhang der Lymphgefäßinvasion mit dem metastatischen Befall der inguinalen Lymphknoten. Bei histologisch nachweisbarer Lymphgefäßinvasion sollte eine Lymphonodektomie unabhängig von der Tumorgroße erfolgen ($p < 0,05$).
- 11 Ab einem Tumordurchmesser von mehr als 20 mm verschlechterte sich in der

vorliegenden Studie die 5-Jahresüberlebensrate von 90 % auf 55 % unabhängig vom Lymphknotenstatus ($p < 0,05$). War der Tumor bei einem Durchmesser von über 20 mm zusätzlich in die inguinalen Lymphknoten metastasiert, verdreifachte sich das Risiko, in 5 Jahren zu versterben.

- 12 Für Patientinnen mit positiven inguinalen Lymphknotenmetastasen ergab sich eine 5-Jahresüberlebensrate von 35 % gegenüber 80 % für Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen ($p < 0,05$). Nach 5 Jahren waren noch 75 % der Patientinnen ohne tumorbehaftete inguinale Lymphknoten (N0) rezidivfrei gegenüber 40 % der Frauen mit postoperativ positivem Lymphknotenstatus (N1 oder N2) ($p < 0,05$). Die Anzahl positiver Lymphknotenmetastasen konnte nicht als prognostisch signifikanter Faktor bestätigt werden. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der 5-Jahresüberlebensrate von 40 % auf 17 % bei bilateralem Befall der inguinalen Lymphknoten.
- 13 Der Differenzierungsgrad des Vulvakarzinoms hatte nach Auswertung der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Invasion in die inguinalen Lymphknoten. Es war allerdings die Tendenz zu erkennen, dass mit schlechter Tumordifferenzierung auch die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung zunimmt.
- 14 Die 5-Jahresüberlebensraten betragen 65 % bei Patientinnen ohne und nur noch 20 % mit Klitorisinfiltration. Das relative Risiko, zu versterben sowie das Rezidivrisiko waren bei Patientinnen mit klitoridalem Tumorbehaftung etwa doppelt so hoch gegenüber den anderen Fällen. ($p < 0,05$)
- 15 Es zeigte sich weiterhin die Multifokalität des Tumors als ungünstiges Prognosekriterium. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen bei unifokalem Tumorbehaftung 75 % und bei multifokalem Wachstumsmuster 17 %. ($p < 0,05$)
- 16 Schlecht und mäßig differenzierte Karzinome haben ein signifikant höheres Rezidivrisiko als G1-Tumoren. Das Rezidivrisiko ist hier etwa 3- bis 5-mal höher ($p < 0,05$). Schlecht differenzierte Vulvakarzinome haben tendenziell, aber nicht signifikant eine schlechtere Prognose für das Gesamtüberleben.
- 17 Die Invasionstiefe hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben. Mit zunehmender Gewebeinvasion verschlechtert sich aber tendenziell die Prognose.

- 18 Die vollständige tumorfreie Resektion ist ein entscheidender Prognosefaktor und ausschlaggebend für die Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls. Die Auswertung zeigte eine 5-Jahresüberlebensrate der 83 Patientinnen mit vollständiger R0 Tumorresektion von 69 % gegenüber 37 % bei den 8 nicht im Gesunden entfernten Karzinomen. Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den Patientinnen mit einem tumorfreien Resektionsrand weniger als 10 mm 51 % gegenüber 67 % bei Frauen mit über 10 mm tumorfreiem Rand ($p < 0,05$). 62 % der Rezidive ging von Vulvakarzinomen aus, deren tumorfreier Resektionsrand weniger als 10 mm betrug.
- 19 Es ergeben sich nach multivariaten Analysen folgende Faktoren, die einen Einfluss auf die weitere Prognose haben:
- a. das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose,
 - b. das FIGO-Stadium,
 - c. der Tumordiameter,
 - d. der inguinale Lymphknotenstatus,
 - e. die klitoridale Tumorinvasion,
 - f. der Differenzierungsgrad.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Nicole Ohldrich
geb. Steffen

Wohnort: Seeparkstraße 10
06198 Salzmünde

Telefon: 034609 – 25900

geboren am: 26.07.1973
in Neindorf

Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Nationalität: deutsch

Schulbildung:

09/80 – 08/90 Polytechnische Oberschule Calbe/Saale
Abschluß 10.Klasse mit Auszeichnung

09/90 – 08/92 Gymnasium Calbe/Saale

06/92 Abitur (Note 1,2)

Berufsausbildung:

10/92 – 05/99 Medizinstudium abgeschlossen mit dem 3.
Staatsexamen
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

07/99 – 12/2000 Tätigkeit als ÄiP an der Frauenklinik des
Kreiskrankenhauses
Schönebeck/E., Chefarzt Dr. med. Rommel

07/99 – 06/2004 Weiterbildungen im Rahmen der Ausbildung zum
Facharzt
für Gynäkologie und Geburtshilfe:
u. a. Sonographie-, Akupunktur-, Zytologie- und
Kolposkopie- und Hysteroskopiekurse

01/2001 Erteilung der Approbation als Ärztin

01/2001 – 12/2002 Assistenzärztin an der Frauenklinik des
Kreiskrankenhauses
Schönebeck/E., Chefarzt Dr. med. Rommel

01/2003 – 11/2005 Assistenzärztin an der Frauenklinik des Krankenhauses
Martha-Maria-Halle-Dölau, Chefarzt Dr. med. Böhm

06/2004 – 05/2005 Unterbrechung der Ausbildung wegen Mutterschutz
und Elternzeit

06.12.2005	Facharztprüfung, Fachgebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe
12/2005 – 06/2009	Fachärztin an der Frauenklinik des Krankenhauses Martha-Maria-Halle-Dölau, Chefarzt Dr. med. Böhm
01/2003	Erwerb der Fachkunde Arzt im Rettungsdienst
06/2004 – 03/2005	Dopplersonographie – Ausbildung (3 Kurse) nach den Richtlinien der KBV und der DEGUM
11/2007	Feinsonographie nach den Richtlinien der DEGUM
06/2008	First Trimester Screening - Kurs Ausbildung über die FMF Deutschland
11/2008	Ernennung zur Funktionsoberärztin der Frauenklinik des Krankenhauses Martha-Maria-Halle-Dölau,
seit 06/2009	Niederlassung als Gynäkologin in eigener Praxis in Teutschenthal
Studienbegleitende Tätigkeiten: 03/95 – 04/97	Famulaturen in der Gynäkologie / Geburtshilfe: -im Kreiskrankenhaus Schönebeck/E. -in der Praxis Dipl. Med. Fangohr Calbe/S. Famulatur Medizinische Mikrobiologie an der MLU/Halle Famulatur Chirurgie im Kreiskrankenhaus Schönebeck, Famulatur Anaesthesiologie in der BG Klinik Bergmannstrost Halle/Saale Famulatur Innere Medizin und Geburtshilfe in Zimbabwe / Parirenyatwa Hospital Famulatur Innere Medizin im St. Elisabeth-Krankenhaus Halle/Saale
studentische Nebentätigkeiten: 1994 – 1999	Mitarbeit auf verschiedenen Stationen der BG Klinik Bergmannstrost Halle/S. (Chirurgie, IST und Brandverletzentzentrum)
Fremdsprachen: 1995 – 1996	Englischkurs für Mediziner an der MLU Halle Englisch - verhandlungssicher Russisch - Schulkenntnisse
Sonstiges: 1996	Computerkurs an der Volkshochschule Halle gute PC – Kenntnisse
seit 1997	Mitglied im DRK OV-Wasserrettungsdienst Halle/Saale e.V.
Halle, den 01.07.2009	

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Texte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater und andere Personen) in Anspruch genommen habe.

Halle, den 01.07.2009

Nicole Ohldrich

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass diese Arbeit mein erster Promotionsversuch ist, und in der Vergangenheit kein anderes Promotionsverfahren eröffnet wurde.

Halle, den 01.07.2009

Nicole Ohldrich

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. med. Strauss unter der Leitung Prof. Dr. med. Kölbl und nachfolgend Prof. Dr. med. Thomssen für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ich möchte mich bei Prof. Dr. med. Holzhausen und Dr. med. Koebel für Ihre Hilfe bei der histologischen Nachbefundung der Präparate sowie bei Frau Dr. med. Lautenschläger für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Weiterhin danke ich dem Studiensekretariat für die freundliche Unterstützung.

Ein Dankeschön richtet sich auch an meine Familie für das aufgebrachte Verständnis und die Unterstützung während meiner Promotionsarbeit.