

Aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie
der Universität zu Köln
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Emmanouil Fokas

**Monozentrische onkologische Ergebnisse der
Behandlung der primären und adjuvanten
Radio(chemo)therapie von Patientinnen mit
Karzinomen der Vulva**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sophie Bökemeier
aus Berlin

promoviert am 07. Januar 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. T. Schmidt

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Univ.-Prof. Dr. med. Simone Marnitz-Schulze, Klinikdirektorin der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln bis 30.09.2022,
Julia Frank, M. Sc., Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln
Anne Adams, M. Sc., Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir selbst aus den Akten der Patientinnen sowie dem Krankenhausinformationssystem ORBIS der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln erhoben.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte von mir selbst nach entsprechender Beratung durch Frau Julia Frank, M. Sc., Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln, und Frau Anne Adams, M. Sc., Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln, mit Microsoft Excel 2016 sowie IBM SPSS Statistics in der Version 27.0.0.0, 64-Bit-Version.

Abbildungen 1, 2, 3, und 4 wurden freundlicherweise von Univ.-Prof. Dr. med. Simone Marnitz-Schulze zur Verfügung gestellt. Die restlichen Abbildungen sind als eigene Darstellungen von mir selbst erstellt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.07.2024

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Simone Marnitz-Schulze für die großzügige Bereitstellung und Überlassung des Dissertationsthemas. Ihre wertvolle Betreuung war für die Verwirklichung der Promotion unersetzbar. Sie unterstützte mich jederzeit mit ihrer äußerst kompetenten, freundlichen und inspirierenden Beratung und ihrem außerordentlichen Engagement.

Auch geht ein großer Dank an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln für die immense Hilfsbereitschaft während der Datenerhebung.

Des Weiteren möchte ich Frau Julia Frank sowie Frau Anne Adams aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln herzlich danken, die mir mit viel Geduld und Empathie bei der statistischen Auswertung sowie bei der Darstellung der Ergebnisse geholfen haben.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund für ihre lebenslange und emotionale Unterstützung. Ohne ihr unbegrenztes Vertrauen in mich wäre die Fertigstellung der Dissertation nicht möglich gewesen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1. Anatomie	13
2.1.1. Anatomie der Vulva	13
2.1.2. Lymphabflusswege der Vulva	13
2.2. Epidemiologie des Vulvakarzinoms	13
2.3. Histopathologie	13
2.4. Risikofaktoren	14
2.5. Stadieneinteilung	14
2.6. Überleben und Prognosefaktoren	16
2.7. Therapieoptionen des Vulvakarzinoms	17
2.7.1. Operative Therapie	17
2.7.1.1. Lokale operative Therapie	17
2.7.1.2. Operative Therapie der Lymphabflusswege	18
2.7.1.2.1. Einsatz der Sentineltechnik	18
2.7.1.2.2. Inguinofemorale Lymphonodektomie	19
2.7.1.2.3. Pelvine Lymphonodektomie	20
2.7.2. Radio(chemo)therapie	20
2.7.2.1. Primäre Radio(chemo)therapie	20
2.7.2.2. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie	21
2.7.2.3. Adjuvante Radio(chemo)therapie	21
2.7.2.3.1. Adjuvante Radio(chemo)therapie des Tumorbettes	21
2.7.2.3.2. Adjuvante Radiotherapie der Lymphabflusswege	22
2.7.2.3.2.1. Adjuvante Therapie der inguinalen Lymphabflusswege	22
2.7.2.3.2.2. Adjuvante Radiotherapie der pelvinen Lymphabflusswege	23
2.7.2.4. Therapiebedingte Nebenwirkungen	23
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	24
3. MATERIAL UND METHODEN	25

3.1.	Studienbeschreibung	25
3.2.	Patientinnenkollektiv	25
3.3.	Auswertung der Krankengeschichte	25
3.4.	Radiotherapie	26
3.4.1.	Bestrahlungsplanung	26
3.4.2.	Durchführung der Bestrahlung	28
3.5.	Endpunkte	29
3.6.	Statistische Auswertung	30
3.7.	Fehlende Daten	30
4.	ERGEBNISSE	31
4.1.	Rekrutierung der Kohorte	31
4.2.	Charakteristika der Patientinnen	32
4.3.	Histopathologische Charakteristika der Vulvakarzinome	34
4.4.	Operative Therapie	37
4.4.1.	R1-Resektionen	37
4.4.2.	Operative Therapie der Lymphabflusswege	39
4.4.3.	Singuläre inguinofemorale Lymphknotenmetastase	39
4.5.	Radio(chemo)therapie	42
4.5.1.	Radiotherapie	42
4.5.2.	Vergleich der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen	44
4.5.3.	Chemotherapie	46
4.6.	Onkologische Ergebnisse	48
4.6.1.	Lokales Rezidiv an der Vulva	50
4.6.1.1.	Rezidivtherapie nach Erstrezidiv an der Vulva	56
4.6.1.2.	Margins	56
4.6.2.	Inguinales Rezidiv	57
4.6.2.1.	Rezidivtherapie nach inguinalem Rezidiv	61
4.6.3.	Fernmetastase als Erstrezidiv	62
4.6.4.	Multilokuläre Rezidive	62
4.7.	Überleben	63
4.7.1.	Demographische Faktoren	63

4.7.2.	Histopathologische Faktoren	65
4.7.3.	Einfluss der Therapie auf die Prognose	72
5.	DISKUSSION	79
5.1.	Onkologische Ergebnisse	79
5.1.1.	Lokalrezidive	79
5.1.1.1.	Margins	80
5.1.2.	Inguinale Rezidive	81
5.1.3.	Beckenrezidive	82
5.1.4.	Fernmetastasen als Erstrezidiv	82
5.1.5.	Multilokuläre Rezidivlokalisationen	82
5.2.	Überleben	83
5.2.1.	Alter als Prognosefaktor	83
5.2.2.	Histopathologische Prognosefaktoren	84
5.2.3.	Inguinale Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor	86
5.2.3.1.	Singuläre inguinale Lymphknotenmetastasen	87
5.2.4.	Pelvine Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor	87
5.3.	Einfluss der Therapie des Vulvakarzinoms auf das Überleben	88
5.3.1.	Lokale operative Therapie	88
5.3.2.	Inguinofemorale Lymphonodektomie	88
5.3.3.	Radiotherapie des Vulvakarzinoms	89
5.3.4.	Chemotherapie	89
5.4.	Limitationen der Studie	90
5.5.	Ausblick	91
6.	LITERATURVERZEICHNIS	92
7.	ANHANG	102
7.1.	Abbildungsverzeichnis	102
7.2.	Tabellenverzeichnis	103
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	104

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
adj.	adjuvant
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
bzw.	beziehungsweise
CaRE	Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie, Computertomograph
CTV	clinical target volume
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
dVIN	differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
ece	extracapsular extension
Fa.	Firma
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
ggf.	gegebenenfalls
GOG	Gynecologic Oncology Group
GROINSS-V	GRONingen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer
Gy	Gray
HPV	humanes Papillomavirus
ICD	International statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ID	Identifikationsnummer
IGRT	image guided radiation therapy
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ing.	inguinal
IQR	interquartile range
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
L	Lymphgefäßeinbruch
LAG	Lymphabflussgebiet
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
LNE	Lymphonodektomie
Mdn	Median
mm	Millimeter
NOS	nicht anders spezifizierte Karzinome
o.n.A.	ohne nähere Angabe

OP	Operation
p16	Protein 16
p53	Protein 53
p53 _{mut}	mutierter Typ des Protein 53
Pat.	Patientinnen
PTV	planning target volume
RChT	Radiochemotherapie
RKI	Robert Koch-Institut
RT	Radiotherapie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SNLE	Sentinellymphonodektomie
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TNM	tumor, node, metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer
V	Blutgefäßeinbruch
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wertet die monozentrischen, klinischen Daten von 88 Vulvakarzinompatientinnen kritisch aus. Diese wurden in der Klinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln erhoben und umfassen Patientinnen, welche im Zeitraum März 1999 bis April 2017 behandelt wurden.

Das mediane Erkrankungsalter der Patientinnen in der vorliegenden Arbeit betrug 66 Jahre (IQR 55,25-76,75). Es erhielten 65 Patientinnen (73,9%) initial eine operative und 14 Patientinnen (15,9%) initial eine primäre Radio(chemo)therapie. Insgesamt wurden 44 Patientinnen (50%) bestrahlt und fünf Patientinnen (5,7%) einer Chemotherapie zugeführt. Histopathologisch fand sich bei 84 Patientinnen (95,5%) ein Plattenepithelkarzinom. Bei 16 Patientinnen (18,2%) wurden Leistenlymphknotenmetastasen gefunden. 50 Patientinnen (56,8%) rezidierten, davon 46 Patientinnen (52,3%) zunächst lokoregionär. Das mediane Gesamtüberleben und das mediane rezidivfreie Überleben des Gesamtkollektivs beliefen sich auf 68,6 Monate (95%-KI[58,4-78,9]) und 23,9 Monate (95%-KI[15,1-32,8]). Patientinnen mit positivem Leistenlymphknotenstatus hatten ein kürzeres medianes Gesamtüberleben als jene mit negativem Lymphknotenstatus. Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums waren 48 Patientinnen (54,5%) verstorben. Bei 18 Patientinnen (20,5%) wurde das Vulvakarzinom als Todesursache dokumentiert.

Der Anteil an inguinofemorale Lymphonodektomien in der vorliegenden Arbeit ist im Vergleich zu anderen Arbeiten deutlich geringer⁸. Auch wurden in der vorliegenden Arbeit seltener Chemotherapien appliziert⁹. Die vorliegende Arbeit arbeitet systematisch die Korrelation klinischer und histopathologischer Prognosefaktoren und onkologischem Behandlungsergebnis auf.

Zusammenfassend bietet die vorliegende Arbeit einen systematischen Überblick über die Behandlungsrealität von Patientinnen mit Vulvakarzinomen an einer deutschen Universitätsklinik und beschreibt den Zusammenhang zwischen klinischen und histopathologischen Parametern und dem onkologischen Outcome. Schwächen der Arbeit ergeben sich aus dem Mangel evidenzbasierter Empfehlungen und Schwächen in der Umsetzung vorhandener Empfehlungen. Exemplarisch stehen dafür der geringe Anteil an pelvinalen Lymphonodektomien oder die häufig fehlenden Daten zur Lymphgefäß- oder Hämangioinvasion. Ein weiteres Problem ist die Trennung von Therapie und Nachsorge, sodass die Nachsorgeadhärenz der Patientinnen und die Qualität wie Quantität der zur Verfügung stehenden Nachsorgedaten unzureichend ist. Hier könnte zum Beispiel durch eine zentralisierte Nachsorge dieser Entität eine Verbesserung der Datenqualität erzielt werden. Somit kann die vorliegende Arbeit nicht dazu beitragen, neue Standards zu definieren, zeigt aber die Problematik der Versorgungsrealität für diese Tumorentität auf. Die Berücksichtigung

molekularer Marker und des HPV-Status wird die Therapie des Vulvakarzinoms begleiten und verändern im Sinne einer zukünftigen Personalisierung von Therapieentscheidungen.

2. Einleitung

2.1. Anatomie

2.1.1. Anatomie der Vulva

Die Vulva zählt zu den äußeren Geschlechtsorganen der Frau und besteht aus den kleinen und großen Schamlippen (Labia minora pudendi und Labia majora pudendi), der Klitoris, welche aus den beiden Schenkeln (Crura clitoridis), dem Schaft (Corpus clitoridis) und der Glans clitoridis besteht, dem Scheidenvorhof (Vestibulum vaginae), den Vorhofschwellkörpern (Bulbus vestibuli) und den Vorhofdrüsen (Glandulae vestibulares), welche die Glandulae vestibulares majores (Bartholini-Drüsen) und die Glandulae vestibulares minores umfassen ¹.

2.1.2. Lymphabflusswege der Vulva

Die Vulva leitet ihre Lymphe in die Nodi lymphoidei inguinales superficiales und profundi ab ¹. Die Lymphstationen folgen im Wesentlichen den Gefäßverläufen ¹. Ein direkter Lymphabfluss von der Klitoris in die pelvinen Lymphknoten konnte nicht nachgewiesen werden ¹⁴.

2.2. Epidemiologie des Vulvakarzinoms

Das Vulvakarzinom ist ein seltener Tumor mit einem Anteil von 3% an der Gesamtheit der gynäkologischen Tumore ¹⁵. Die weltweite altersstandardisierte Inzidenzrate stieg über einen Zeitraum von 20 Jahren von 1988-1992 bis 2003-2007 um 14% für Frauen aller Altersklassen und um 38% für Frauen jünger als 60 Jahre ¹⁶. 2016 betrug diese weltweit 3,2 Fälle/100.000 Patientinnen ¹⁷, in Deutschland lag diese für das Jahr 2018 sogar bei 4,4 Fällen/100.000 Patientinnen ². Das mittlere Erkrankungsalter beläuft sich auf 73 Jahre in Deutschland ², doch auch hier zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungen bei jüngeren Frauen ^{2,3}.

2.3. Histopathologie

Mehr als 90% aller Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome mit den häufigsten Subtypen verhornend (72,2%) und warzig/basaloid (19,1%) ⁴. Verhornende Plattenepithelkarzinome finden sich überwiegend bei älteren Frauen, entstehen meist durch chronische Hautveränderungen auf dem Boden des Lichen sclerosus und haben seltener eine Assoziation zu einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) ^{2,18-20}. Dies steht im Kontrast zu den warzigen und basaloiden Plattenepithelkarzinomen, welche häufig mit HPV vergesellschaftet sind und eher bei jüngeren Frauen auftreten ^{4,18-21}. Andere seltene Subtypen des Plattenepithelkarzinoms, wie das akantholytische (auch adenoide oder pseudoglanduläre) oder verruköse Plattenepithelkarzinom wurden beschrieben ^{22,23}.

Weitere Entitäten des Vulvakarzinoms umfassen Basalzellkarzinome, maligne Melanome, Pagetkarzinome, Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome, undifferenzierte Karzinome, neuroendokrine Karzinome, adenoid-zystische Karzinome, Karzinosarkome,

Spindelzellkarzinome, nicht anders spezifizierte Karzinome (NOS) und apokrine Karzinome^{4,24}. In vereinzelt Fällen entstehen Vulvakarzinome aus den Bartholin'schen Drüsen²⁵.

2.4. Risikofaktoren

Es gibt mehrere Risikofaktoren für die Entstehung eines Vulvakarzinoms. Neben der HPV-Infektion sowie autoimmunen Prozessen wie Lichen sclerosus sind Rauchen, langanhaltende Immunsuppression, Karzinome im Anogenitalbereich inklusive ihrer Vorstufen, Genitalwarzen in der Vorgeschichte sowie viele Sexualpartner Risikofaktoren^{2,26-28}.

2.5. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms erfolgt sowohl nach der TNM-Klassifikation (tumor, node, metastasis-Klassifikation) als auch nach der Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). In Tabelle 1 ist die überarbeitete Einteilung der FIGO aus dem Jahr 2021 zu sehen⁵.

Tab. 1: FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2021.

FIGO-Stadium	Beschreibung
I	Tumor auf Vulva beschränkt
IA	Tumorgröße ≤2 cm und Stromainvasion ≤1 mm *
IB	Tumorgröße >2 cm oder mit Stromainvasion >1 mm *
II	Tumor jeder Größe mit Befall des unteren Drittels der Urethra, unteren Drittels der Vagina, unteren Drittels des Anus mit negativen Lymphknoten
III	Tumor jeder Größe mit Befall der oberen Teile der angrenzenden perinealen Strukturen oder mit jeder Anzahl befallener nicht-fixierter, nicht-ulzerierter Lymphknoten
IIIA	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung auf die oberen zwei Drittel der Urethra, obere zwei Drittel der Vagina, Blasenmukosa, Rektummukosa oder regionale Lymphknotenmetastasen ≤5 mm
IIIB	Regionale ** Lymphknotenmetastasen >5 mm
IIIC	Regionale ** Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
IV	Tumor jeder Größe fixiert am Knochen oder fixierte, ulzerierte Lymphknotenmetastasen
IVA	Tumor fixiert am Beckenknochen oder fixierte oder ulzerierte regionale ** Lymphknotenmetastasen
IVB	Fernmetastasen

* Die Tiefe der Invasion wird gemessen von der Basalmembran der tiefsten, angrenzenden, dysplastischen, tumorfreien Reteleisten (oder der nächsten dysplastischen Reteleisten) bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

** Regional bezieht sich auf die inguinalen und femoralen Lymphknoten.

In Tabelle 2 ist die achte Auflage der TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms nach der Union internationale contre le cancer (UICC) aus dem Jahr 2017 dargestellt ⁶.

Tab. 2: TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms der UICC 2017.

TNM	Klinische Klassifikation
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom), intraepitheliale Neoplasie Grad III (VIN III)
T1	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum
T1a	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung und mit einer Stromainvasion $\leq 1,0$ mm ^a
T1b	Tumor mehr als 2 cm in größter Ausdehnung und/oder mit einer Stromainvasion $>1,0$ mm ^a
T2	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, unteres Drittel der Vagina, Anus
T3 ^b	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, obere 2/3 der Vagina, Blasenschleimhaut, Rektumschleimhaut oder ist am Beckenknochen fixiert
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	Eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 5 mm
N1b	Eine Lymphknotenmetastase 5 mm oder größer
N2	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N2a	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5 mm
N2b	Zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
N2c	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschließlich pelvine Lymphknotenmetastasen)

^a Die Invasionstiefe wird gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze der angrenzenden oberflächlichsten dermalen Papille bis zum tiefsten Punkt der Invasion.

^b T3-Kriterien werden nicht in der FIGO-Klassifikation benutzt.

In Tabelle 3 ist die Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation nach UICC in der korrigierten Fassung aus dem Jahr 2020 abgebildet ⁶.

Tab. 3: Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms nach UICC 2020.

UICC-Stadium	Beschreibung
Stadium 0	Tis, N0, M0
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium IA	T1a, N0, M0
Stadium IB	T1b, N0, M0
Stadium II	T2, N0, M0
Stadium IIIA	T1, T2, N1a, N1b, M0
Stadium IIIB	T1, T2, N2a, N2b, M0
Stadium IIIC	T1, T2, N2c, M0
Stadium IVA	T1, T2, N3, M0
	T3, jedes N, M0
Stadium IVB	Jedes T, jedes N, M1

2.6. Überleben und Prognosefaktoren

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung beträgt für Frauen mit Vulvakarzinomen in Deutschland 73% ². Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt für die UICC-Stadien I-IV jeweils 90%, 64%, 48% und 27% ².

Es gibt mehrere bekannte Prognosefaktoren für das Vulvakarzinom. Der stärkste prognostische Faktor ist der Lymphknotenstatus ⁷⁻⁹. Für das Überleben sind Tumorstadium, Tumorgroße, Residualtumorstatus nach Operation, Infiltrationstiefe, Größe der Lymphknotenmetastase(n), Anzahl der Lymphknotenmetastasen und deren extrakapsuläre Ausbreitung sowie perineurale Invasion entscheidende Prognosefaktoren ^{7,9,29-33}. In Bezug auf die Rezidivrate sind der Lymphknotenstatus der Leisten sowie der Residualtumorstatus nach erfolgter Operation wichtige Faktoren ^{29,34}. Es konnte gezeigt werden, dass ein Lokalrezidiv das erkrankungsspezifische 10-Jahres-Überleben signifikant reduziert ¹³.

Weltweit lässt sich eine HPV-Assoziation bei 22-40% aller Vulvakarzinome finden, mit HPV16 als vorherrschendem Typ, gefolgt von HPV33 und HPV18 ^{4,21}. Patientinnen mit einem HPV-positiven Plattenepithelkarzinom der Vulva haben ein deutlich besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 83% als Patientinnen mit HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen der Vulva ¹⁰. Vergleicht man letztere untereinander, so liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patientinnen mit einem Wildtyp von p53 mit 64% über denen mit einem mutierten Typ von p53 mit 48% ¹⁰. Neuere Studien zeigen, dass HPV-positive und HPV-negative Vulvakarzinome sich deutlich unterscheidende genetische Profile aufweisen ¹¹.

2.7. Therapieoptionen des Vulvakarzinoms

Die Entscheidung, welche Therapiemöglichkeit für eine bestimmte Patientin ausgewählt wird, sollte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz durch die Fachrichtungen gynäkologische Onkologie, Strahlentherapie, Pathologie und Anästhesiologie getroffen werden ¹². Die verschiedenen Therapieoptionen zur Behandlung des Vulvakarzinoms beinhalten die operativen und non-operativen Behandlungen, wie die primäre Radio(chemo)therapie, die neoadjuvante und adjuvante Radio(chemo)therapie und Chemotherapie ¹². In diesem Jahr ist die aktuelle europäische Leitlinie zur Therapie des Vulvakarzinoms publiziert worden ³⁵.

2.7.1. Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie des Vulvakarzinoms ist die Heilung der Erkrankung durch eine ausreichende Resektion im Gesunden ¹². Operative Verfahren stellen jedoch einen gravierenden Eingriff in das Körperbild, die Sexualität und Lebensqualität der Patientin dar ³⁶.

2.7.1.1. Lokale operative Therapie

Tumorfremie Resektionsränder sind entscheidend für die Prognose der Patientin ³². Mit Auftreten eines Lokalrezidivs reduziert sich das erkrankungsspezifische 10-Jahres-Gesamtüberleben signifikant von 90% auf ca. 70% ¹³. Lange galt ein pathologischer tumorfreier Absetzungsrand von mindestens 8 mm als Zielwert, um eine gute lokoregionäre Kontrolle zu erreichen ^{29,37,38}. Neuere Arbeiten und Übersichtsarbeiten finden hingegen keinen Zusammenhang zwischen der Breite des tumorfreien Absetzungsrandes und der lokalen Rezidivrate ³⁹⁻⁴⁴, jedoch bezüglich des erkrankungsfreien Überlebens ³⁹. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt für das Vulvakarzinom einen Absetzungsrand von mindestens 3 mm ¹². Weitere molekulare Marker wie der p16- und p53-Status oder der Nachweis von dVIN-Läsionen im Schnittrand scheinen ebenfalls einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben und die lokale Kontrolle zu haben ⁴⁵⁻⁴⁸. Als operative Methode der Wahl empfiehlt die interdisziplinäre Leitlinie für die Therapie des Vulvakarzinoms die lokale Exzision („wide excision“), welche makroskopisch im Gesunden durchgeführt werden soll ¹². Dieser Eingriff zeigt im Vergleich zur radikalen Vulvektomie keine negative Auswirkung auf das onkologische Ergebnis, die Morbidität kann allerdings gesenkt und die funktionelle Anatomie besser erhalten werden ⁴⁹⁻⁵³. Bei der lokalen Exzision kann eine Komplikationsrate von 10-20% erwartet werden ⁵⁴.

Ist die lokale Exzision aufgrund der Tumorgröße oder Tumorposition nicht möglich, sollte eine komplette Vulvektomie in Drei-Schnitt-Technik durchgeführt werden ¹². Als Drei-Schnitt-Technik wird die Durchführung der Vulvektomie und der bilateralen inguinofemorale Lymphonodektomie (LNE) über drei separate Hautschnitte bezeichnet ⁵⁵. Hierbei bleibt eine Hautbrücke zur Vulva bestehen ⁵⁵. Diese Technik hat eine niedrigere Rate an

Wundheilungsstörungen als die En-bloc-Resektion bei vergleichbarer lokaler Rezidivrate und Überleben^{38,53,56,57}. Das Risiko für Hautbrückenmetastasen scheint gering zu sein^{8,38,53,56}.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren können neben Resektionen von beteiligten Organen wie Urethra, Vagina oder Anus auch eine vordere oder hintere Exenteration erforderlich sein, um einen tumorfreien Zustand herzustellen⁵⁴. Nach der Resektion eines Vulvakarzinoms kann eine plastische Rekonstruktion indiziert sein¹².

2.7.1.2. Operative Therapie der Lymphabflusswege

Inguinofemorale Lymphknotenmetastasen liegen ungefähr bei 27-34% der Vulvakarzinompatientinnen vor^{8,31,58,59} und das Überleben der Patientinnen nimmt mit steigender Anzahl der befallenen Lymphknoten deutlich ab^{9,29,31,58,60,61}. Lymphknotenrezidive in der Leiste sind mit einer sehr schlechten Prognose verbunden^{62,63}, weshalb der lokoregionären Kontrolle dieser Region eine für die Patientin vitale Bedeutung zukommt⁶². Es besteht eine Korrelation zwischen der Tiefe der Stromainvasion des Plattenepithelkarzinoms und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen⁶⁴⁻⁶⁶. Bei Tumoren mit einer Infiltrationstiefe von maximal einem Millimeter treten nahezu keine Lymphknotenmetastasen auf⁶⁴⁻⁶⁷, sodass die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie bzw. Sentinellymphonodektomie (SNLE) bei einem pT1a-Vulvakarzinom mit einer Infiltrationstiefe von ≤ 1 mm nicht indiziert ist¹². Des Weiteren ist diese bei einem Basalzellkarzinom sowie einem verrukösen Karzinom nicht angezeigt¹². Somit ergibt sich die Empfehlung der deutschen Leitlinie, dass erst ab einem pT1b-Plattenepithelkarzinom, also einer Infiltrationstiefe von mehr als 1 mm, eine inguinofemorale Lymphonodektomie bzw. die Sentinelnode-Biopsie durchgeführt werden soll¹².

2.7.1.2.1. Einsatz der Sentineltechnik

Die Sentinellymphonodektomie hat einen wichtigen Stellenwert in der Therapie des Vulvakarzinoms im Frühstadium. Durch sie lassen sich die Häufigkeit und Schwere des Lymphödems der Beine und die nicht seltenen Wundheilungsstörungen in den Leisten reduzieren⁶⁸. Hieraus ergibt sich eine verbesserte Wundheilung, Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität der Patientinnen im Vergleich zur kompletten inguinofemorale Lymphadenektomie^{69,70} sowie ein zeitgerechter Beginn der adjuvanten Maßnahmen, sofern diese indiziert sind⁶⁸. Die GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer I (GROINSS-V I-Studie) hat nachweisen können, dass bei lateralisiertem Tumorsitz, < 4 cm Tumorgöße und bei negativem Sentinellymphknoten auf eine Lymphonodektomie der Leiste(n) verzichtet werden kann^{13,68}. Unter Studienbedingungen betrug das Risiko für Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten und unifokalem Tumor für ein Leistenrezidiv nach 2 Jahren 2,3 %, die 3-Jahres-erkrankungsspezifische Überlebensrate betrug 97 %⁶⁸. Außerdem muss ein Ultrastaging (extrem dünne Schichtung,

sog. Ultrasectioning, und die Immunhistochemie) durchgeführt werden bei Hämatoxylin-Eosin-negativen Sentinellymphknoten ⁶⁸. Die exakte Aufarbeitung des Ultrastagings und die Durchführung der Immunhistochemie sind unabdingbare Voraussetzungen für die Sicherheit der Sentinel-Methode, da in der GROINSS-V I-Studie 41,7% der Leisten mit metastatisch befallenen Sentinellymphknoten erst durch das Ultrastaging identifiziert wurden ⁶⁸ und Leistenrezidive häufig tödlich verlaufen ^{62,63}. Daneben spielt ebenfalls die Erfahrung des behandelnden Teams, insbesondere des Operateurs, eine wichtige Rolle ⁶⁸. Durch den Einsatz der Sentinellymphonodektomie und Verzicht auf die zusätzliche inguinofemorale Lymphadenektomie kann sowohl die akute als auch die Langzeitmorbidität deutlich gesenkt werden ⁶⁸. Es kommt seltener zu Wundheilungsstörungen, Cellulitis, Lymphödemem sowie rezidivierenden Erysipelen ⁶⁸.

Die GROINSS-V II-Studie konnte zeigen, dass bei positivem Sentinellymphknoten, aber einer Metastasengröße <2 mm (Mikrometastasen) auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden kann, wenn eine inguinofemorale Radiatio durchgeführt wird ⁷¹. Im Rahmen der Studie wurden hier 50 Gray (Gy) verschrieben ⁷¹. Die Leistenrezidivrate betrug bei Mikrometastasen im Sentinellymphknoten und alleiniger Strahlentherapie unter Verzicht auf die inguinale Lymphonodektomie nach 2 Jahren 1,6% ⁷¹. Patientinnen mit Sentinellymphknotenmetastasen >2 mm (Makrometastasen) sollten sich jedoch einer inguinofemoralen Lymphonodektomie und anschließender postoperativer Strahlentherapie unterziehen, da in diesen Fällen ohne Lymphonodektomie die 2-Jahres-Rezidivrate in der Leiste inakzeptable 22% betrug ⁷¹. Die Studie wurde daraufhin abgeändert und Makrometastasen durften nicht länger nur einer Bestrahlung zugeführt werden ⁷¹.

Die krankheitsspezifische 5- und 10-Jahres-Überlebensrate ist signifikant höher mit 93,5% und 90,8% für Patientinnen mit negativen Sentinellymphknoten im Gegensatz zu 75,5% und 64,5% bei positiven Sentinellymphknoten ¹³. Die lokale Rezidivrate nach 5 und 10 Jahren ist bei negativen Sentinellymphknoten signifikant geringer als bei positiven Sentinellymphknoten (24,6% und 36,5% vs. 33,2% und 46,4%) ¹³. Ebenso zeigt sich die Rate an primären isolierten Leistenrezidiven nach 5 Jahren mit 2,5% bei Sentinellymphknoten negativen Patientinnen signifikant geringer als mit 8,0% bei Sentinellymphknoten positiven Patientinnen ¹³.

Ob bei dem Nachweis von positiven Sentinellymphknoten in einer Leiste sowie kontralateralen negativen Sentinellymphknoten eine bilaterale inguinofemorale Lymphadenektomie erfolgen sollte, ist nicht abschließend geklärt. Neuere Daten zeigen, dass das Risiko für Metastasen in kontralateralen Non-Sentinellymphknoten gering scheint ^{72,73}.

2.7.1.2.2. Inguinofemorale Lymphonodektomie

Befindet sich der Tumor lateral an der Vulva mit mehr als 1 cm Abstand zur Mittellinie, hat einen maximalen Durchmesser von 2 cm und sind die ipsilateralen Lymphknoten nach Lymphonodektomie histologisch tumorfrei, so treten nur in annähernd 1% der Fälle

kontralaterale Lymphknotenmetastasen auf ^{74,75}. Daher wird hier die bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie kontrovers diskutiert ^{12,53}.

Die klassische inguinofemorale Lymphonodektomie ist mit einer hohen Morbidität assoziiert ⁷⁶. Die häufigsten Komplikationen sind Wundheilungsstörungen (13-38%), Cellulitis (22-57%), Lymphozelen (12-40%) und chronische Lymphödeme der Beine (13-53%) ⁷⁶.

2.7.1.2.3. Pelvine Lymphonodektomie

Pelvine Lymphknotenmetastasen treten insgesamt bei ca. 18,5% aller Vulvakarzinom-Patientinnen und sogar bei weniger als 2% der T1/T2-Vulvakarzinome auf ⁷⁷⁻⁸⁰. Sie kommen außerdem extrem selten vor, wenn die Leistenlymphknoten nicht metastatisch befallen sind ^{31,58,60,75,80,81}. Ebenso zeigen sich auch bei Tumoren, die die Klitoris betreffen, keine pelvinen Lymphknotenmetastasen, wenn die Leistenlymphknoten negativ sind ³¹.

Bei Lymphknotenmetastasen in der Leiste hingegen finden sich in 28,3-35,3% der Fälle auch Metastasen in den pelvinen Lymphknoten ^{60,80,81}. Das Risiko für einen pelvinen Lymphknotenbefall steigt mit der Anzahl an positiven Leistenlymphknoten ⁷⁵. Daher empfiehlt die Leitlinie für das Vulvakarzinom keine generelle pelvine Lymphonodektomie ¹². Neuere, aber auch retrospektive Daten zeigen, dass das Risiko für pelvine Lymphknotenmetastasen bei <pN2a-Befunden in der Leiste relativ gering ist, sodass bei Patientinnen mit weniger als drei Lymphknotenmetastasen mit einer Metastasengröße von weniger als 5 mm auf eine pelvine Lymphonodektomie und pelvine Radiatio verzichtet werden kann ⁸². Prospektive Daten fehlen.

2.7.2. Radio(chemo)therapie

Die kombinierte Radiochemotherapie wird als neoadjuvante, adjuvante und definitive Therapie eingesetzt ¹². Sie hat als Ziel, Tumorkontrolle bei Organ- und Funktionserhalt zu sichern ¹².

Nach erfolgter CT-gestützter dreidimensionaler Bestrahlungsplanung sollte bei der Bestrahlung des Vulvakarzinoms als moderne Strahlentherapietechnik die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) eingesetzt werden ⁸³. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie kann im Vergleich zur konventionellen 3D-Strahlentherapie durch die konformalere Abdeckung der Zielvolumina dazu beitragen, die akute sowie chronische therapiebedingte Toxizität zu senken ^{84,85}. Dies betrifft die Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen durch Senkung der Dünndarm- und Rektum-Dosis und die urogenitalen Nebenwirkungen durch Entlastung der Blase ^{84,86}.

2.7.2.1. Primäre Radio(chemo)therapie

Primäre Radio(chemo)therapie fortgeschrittener Vulvakarzinome ist indiziert bei Inoperabilität oder entsprechendem Patientinnenwunsch ¹². Vergleicht man Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom (FIGO Stadium III und IV), welche als primäre Therapie operiert wurden, mit denen, welche eine definitive Radiochemotherapie erhielten, so zeigt sich

kein Unterschied im progressionsfreien Überleben und der Rezidivrate zwischen den beiden Gruppen, sofern suffiziente Strahlentherapiedosen verwendet wurden⁸⁷. Die Leitlinie empfiehlt für die definitive Radiochemotherapie eine Bestrahlungsdosis über 60 Gy¹².

Zusätzlich zur perkutanen Radiatio kann die Brachytherapie bei manchen Patientinnengruppen mit Vulvakarzinom zu einem besseren erkrankungsspezifischen 5-Jahres-Überleben beitragen⁸⁸. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit Vulvakarzinom im FIGO-Stadium IVA, einem Tumor größer als 4 cm und/oder Lymphknotenbefall⁸⁸.

Der onkologische Nutzen des sogenannten Radiosensitizings, also der simultanen Applikation einer Chemotherapie zur Strahlentherapie, ist für das Vulvakarzinom nicht randomisiert untersucht worden. Deshalb wird, beispielsweise in Analogie zur Behandlung des Zervixkarzinoms^{89,90} und des Analkarzinoms⁹¹ angenommen, dass auch beim Vulvakarzinom die Therapieergebnisse einer kombinierten Radiochemotherapie denen der alleinigen Radiotherapie überlegen sind¹².

Bei lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen zeigt sich für die simultane Radiochemotherapie als primäre Therapie eine verbesserte Lokalrezidivrate, ein verbessertes erkrankungsspezifisches Überleben sowie ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur primären Radiotherapie allein⁹². In Analogie zur Behandlung des Zervix- und Analkarzinoms kommen unter anderem 5-Fluoruracil in Kombination mit Cisplatin, 5-Fluoruracil in Kombination mit Mitomycin C oder Cisplatin als Monotherapie zum Einsatz^{9,92-98}. Ein einheitliches Konzept legt auch die Leitlinie mangels Evidenz nicht fest¹².

2.7.2.2. Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie wird vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren eingesetzt, wodurch ein operabler Zustand hergestellt werden kann^{99,100}. In einer Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) konnte die neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer Bestrahlungsdosis von 57,6 Gy und wöchentlichen Cisplatin-Gaben eine komplette klinische Remission bei 64% der Patientinnen erreichen, eine komplette pathologische Remission bei 50%⁹⁸. Bei der Mehrzahl der Patientinnen kann dadurch eine Exenteration verhindert werden, womit sich die Radikalität der Operation verringert⁹⁹. Es kommen meist Bestrahlungsdosen von 46,4-57,6 Gy zum Einsatz^{94,97-100}. Die Daten konnten darüber hinaus zeigen, dass bei Erreichen einer pathologischen Komplettremission die Prognose der Patientin günstig ist^{97,98,101} und ggf. auf eine nachfolgende, ggf. mutilierende Operation verzichtet werden könnte¹⁰¹.

2.7.2.3. Adjuvante Radio(chemo)therapie

2.7.2.3.1. Adjuvante Radio(chemo)therapie des Tumorbettes

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die adjuvante Radio(chemo)therapie des Tumorbettes bei R1/R2-Status im Tumorbett, wenn eine operative Nachresektion nicht möglich oder nicht gewünscht

ist oder das zu erwartende funktionelle Ergebnis negativ beeinflussen würde ¹². Bei positiven Schnitträndern reduziert die adjuvante Strahlentherapie die lokale Rezidivrate, was zu einem verbesserten Überleben führt ¹⁰². Das 3-Jahres-Gesamtüberleben kann bei positiven Schnitträndern mit einer adjuvanten Radiotherapie von 58,5% auf 67,4% angehoben werden ¹⁰³. Die optimale Dosis bezüglich Reduktion der Mortalität und Verbesserung des 3-Jahres-Gesamtüberlebens beträgt für die adjuvante Strahlentherapie bei positiven Schnitträndern ≥ 54 Gy ¹⁰³. Auch bei einem tumorfreien Absetzungsrand von 3 mm oder weniger im histologischen Präparat empfiehlt die Leitlinie eine adjuvante Bestrahlung unter der Voraussetzung, dass die Nachresektion nicht durchführbar bzw. nicht gewünscht ist ¹².

2.7.2.3.2. Adjuvante Radiotherapie der Lymphabflusswege

2.7.2.3.2.1. Adjuvante Therapie der inguinalen Lymphabflusswege

Die GOG-37-Studie untersuchte bei Patientinnen mit mindestens einem positiven inguinalen Lymphknoten nach Tumorresektion und inguinofemorale Lymphonodektomie den Wert der Leistenbestrahlung ⁶⁰. Die Patientinnen des einen Therapiearms erhielten adjuvant eine Radiotherapie des Beckens und der Leisten, während der andere Therapiearm zusätzlich zur inguinalen Lymphonodektomie auch eine pelvine Lymphonodektomie, aber keine Strahlentherapie der Leisten, erhielt ⁶⁰. In der Gruppe mit postoperativer Radiotherapie wurden weniger Leistenrezidive dokumentiert (14% vs. 48%), welches sich in ein verbessertes 6-Jahres-rezidivfreies Überleben (59% vs. 48%) übersetzte ^{60,104}. Das 2- und 6-Jahres-Gesamtüberleben betrug 68% und 36% versus 54% und 13% in den Gruppen mit versus ohne Strahlentherapie ^{60,104}. Diese Studie etablierte den bis heute gültigen Standard der postoperativen Radiotherapie der Leiste(n) bei tumorbehafteten Lymphknoten.

Die zweite GOG-Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob die Radiatio der klinisch unauffälligen Leiste die Lymphonodektomie bei T1-3 Tumoren ersetzen kann ¹⁰⁵. Bei den Patientinnen, die anstelle der Lymphonodektomie eine Radiatio der Leiste(n) erhielten, traten in 18,5% der Fälle Leistenrezidive auf ¹⁰⁵. In der anderen Gruppe erfolgte eine Lymphonodektomie der Leisten und bei Befall eine adjuvante Radiatio und es traten keine Leistenrezidive auf ¹⁰⁵. Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Gruppen deutlich zugunsten der operierten und bestrahlten Patientinnen im Vergleich zu den Patientinnen mit alleiniger Radiatio ¹⁰⁵. Weitere randomisierte Daten fehlen bis heute.

Die Studie der Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-CaRE-1-Studie) zeigte retrospektiv, dass die adjuvante Bestrahlung der inguinalen Lymphabflusswege bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert ⁹.

Die Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer adjuvanten Radiatio der betroffenen Leisten bei zwei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten, bei einer Lymphknotenmetastase größer

5 mm, bei extrakapsulärem Wachstum oder fixierten oder ulzerierten Lymphknoten¹². Neuere Daten zeigen, dass auch Patientinnen mit nur einem positiven Lymphknoten, unabhängig von der Größe, von einer postoperativen Bestrahlung profitieren¹⁰⁶, während andere Arbeiten weiterhin eine adjuvante Radiotherapie bei nur einer Lymphknotenmetastase als nicht indiziert sehen¹⁰⁷. Die postoperative Bestrahlung der Leisten wird üblicherweise konventionell fraktioniert mit 5 wöchentlichen Einzeldosen von 1,8 Gy bzw. 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bzw. 50,4 Gy durchgeführt^{12,108}. Bei extrakapsulärem Wachstum der Lymphknotenmetastase kann die Dosis auf 54-56 Gy erhöht werden^{12,108}.

In Weiterentwicklung der bereits oben erwähnten GROINSS-V-Studien wird die GROINSS-V III-Studie den Wert der Radiochemotherapie bei Nachweis von Makrometastasen im Sentinellymphknoten unter Verwendung einer höheren Bestrahlungsdosis untersuchen¹⁰⁹.

2.7.2.3.2.2. Adjuvante Radiotherapie der pelvinen Lymphabflusswege

Die adjuvante Radio(chemo)therapie des Beckens bei Patientinnen mit histologisch gesicherten pelvinen Lymphknoten verbessert die Prognose^{82,110}. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine postoperative Radiatio der pelvinen Lymphabflusswege nur bei histologisch gesicherten pelvinen Lymphknotenmetastasen, um eine nicht notwendige Toxizität zu vermeiden¹².

2.7.2.4. Therapiebedingte Nebenwirkungen

Es werden radiogene Akutnebenwirkungen von Langzeitnebenwirkungen unterschieden^{108,111}. Erstere treten innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Radiotherapie auf, während Langzeitnebenwirkungen jenseits des 90. Tages nach Beginn der Therapie auftreten^{108,111}. Akutnebenwirkungen sind häufig und bilden sich meist nach Ende der Therapie ohne spezifische Therapie zurück¹⁰⁸. Langzeitnebenwirkungen sind selten und neigen zur Chronifizierung¹⁰⁸. Bei der Behandlung des Vulvakarzinoms stehen gastrointestinale, dermale und urogenitale Nebenwirkungen im Vordergrund¹⁰⁸. So werden als Akutnebenwirkungen Erytheme, trockene und feuchte Epitheliolysen, Vulvitis, Vaginitis, und Enteritis mit Diarrhöen beschrieben^{93,96,108,112}. Auch Urethritis, Zystitis, Blasenfunktionsstörungen oder eine erhöhte Miktionsfrequenz können auftreten^{93,96,108}. Als Spätnebenwirkungen kommen Schleimhautatrophien, eine Verengung der Vagina, Fibrosen, Ulzerationen, Teleangiektasien, Lymphödeme der unteren Extremitäten, Urethrastrikturen, Harninkontinenz, Dyspareunie, ovarielle Dysfunktion und sehr selten Radionekrosen des Femurkopfes vor^{93,108,112}.

2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Aufgrund der spärlichen Literatur und den einzigen, bereits mehr als zwei Jahrzehnte alten randomisierten Daten zur Therapie des Vulvakarzinoms ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die monozentrischen Ergebnisse einer Universitätsklinik kritisch auszuwerten. Insbesondere Indikationen zur Therapie, Zielvolumina, gewählte Dosen und simultane Chemotherapien werden beleuchtet. Die onkologischen Ergebnisse wie lokale, lokoregionäre Kontrolle und Überleben werden vor diesem Hintergrund ausgewertet.

3. Material und Methoden

3.1. Studienbeschreibung

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 88 Patientinnen, die an einem Vulvakarzinom erkrankt sind und im Zeitraum März 1999 bis April 2017 in der Klinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln zur Abklärung der Bestrahlungsindikation und gegebenenfalls anschließender Radiotherapie vorstellig wurden, retrospektiv erhoben. Der Beobachtungszeitraum endete im Februar 2021.

3.2. Patientinnenkollektiv

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte durch Einsicht in die Anmeldebücher der Klinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie.

Die Auswahl der Patientinnen wurde anhand der International statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der Version 2017 über im Folgenden genannte Verschlüsselungen der Gruppe bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane, Untergruppe C51.-, getroffen:

- C51.0: Labium majus, Bartholin-Drüse (Glandula vestibularis major)
- C51.1: Labium minus
- C51.2: Klitoris
- C51.8: Vulva, mehrere Teilbereiche überlappend
- C51.9: Vulva, nicht näher bezeichnet, äußere weibliche Genitalorgane o.n.A., Pudendum femininum

Diese Diagnosenverschlüsselung beinhaltete ebenfalls bösartige Neubildungen ausgehend von der Haut der weiblichen Genitalorgane. Diese wurden daher in einem zweiten Schritt ausgeschlossen. Als weiteres Ausschlusskriterium galt die histopathologische Diagnose Sarkom oder Leiomyosarkom.

Die Daten wurden anhand der entsprechenden Patientinnenakten sowie anhand des Krankenhausinformationssystems (KIS, ORBIS) der Universitätsklinik Köln erfasst.

3.3. Auswertung der Krankengeschichte

Es wurden folgende Patientinnencharakteristika ausführlich in die Auswertung der Krankengeschichte aufgenommen: Alter bei Diagnosestellung, Zeitpunkt eines gegebenenfalls aufgetretenen Rezidivs, Zeitpunkt des Todes und im Todesfall die Todesursache.

Bezüglich des Vulvakarzinoms wurden folgende Tumorparameter erfasst: histologische Differenzierung in Plattenepithelkarzinom (verhornend, nicht verhornend, teilweise verhornend), Adenokarzinom, plattenepitheliales Carcinoma in situ und vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad III, der maximale Tumordurchmesser, das Grading, Lymph- oder

Blutgefäßeinbrüche, Leisten-, Becken- oder Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose. Falls Leistenmetastasen vorlagen, wurde die Anzahl der befallenen Lymphknoten und die Größe der größten Leistenmetastase (bei operativer Entfernung) festgestellt und ob ein extrakapsuläres Wachstum vorlag.

Des Weiteren wurde die Primärtherapie geprüft und in Operation, Bestrahlung und (simultane) Chemotherapie unterschieden. Für die Bestrahlung wurden der Bestrahlungszeitraum inklusive der Bestrahlungsdauer, die Zielvolumina, die Bestrahlungstechnik, die Gesamtdosis, die Einzeldosis und ein eventueller Boost festgestellt. Für die Operation wurde erhoben, ob zusätzlich eine Sentinellymphonodektomie und/oder eine systemische inguinofemorale und/oder eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Im Falle einer Lymphonodektomie wurde die Anzahl der entnommenen Lymphknoten erfasst.

3.4. Radiotherapie

3.4.1. Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung erfolgte am Bestrahlungsplanungs-CT (Toshiba) in Rückenlage mit entsprechenden Lagerungsmitteln (Kniefix, Fußfix), gefüllter Harnblase und entleertem Rektum.

Die Schichtung erfolgte in drei Millimetern von L1 bis zum Trochanter minor, Narben wurden zur besseren Berücksichtigung bei der Bestrahlungsplanung markiert. Die Bestrahlungsplanung erfolgte mittels des Bestrahlungsplanungssystem der Fa. Varian (Varian, Palo Alto), Eclipse.

Bei den Patientinnen, die vor 2014 bestrahlt wurden, wurden überwiegend 3D-konformale Bestrahlungsplanungen angewandt. Ab 2015 wurden ausschließlich moderne IMRT-Techniken eingesetzt und es fanden ausschließlich Photonenbestrahlungen statt. Auf den Einsatz von Elektronen, die früher zur Bestrahlung der Leisten eingesetzt wurden, konnte ab 2015 verzichtet werden.

Die Zielvolumina wurden wie folgt definiert: Klinisches Zielgebiet (clinical target volume, CTV) beinhaltete das Gebiet des makroskopischen Tumors bzw. bei postoperativer Strahlentherapie das sogenannte Tumorbett. Als Planungszielvolumen (planning target volume, PTV) wurde das CTV und ein Rand von 6-7 mm zirkumferentiell definiert, der Lagerungsunsicherheiten und Organbeweglichkeiten Rechnung tragen soll. Im Falle der Bestrahlung der Lymphabflusswege wurden die inguinalen Lymphknoten (beidseitig bzw. einseitig) entlang der Gefäße plus 5-7 mm als CTV definiert. Die pelvinen Lymphabflusswege enthielten die iliakal kommunen Lymphknoten bis L5/S1, die iliakal internen, interiliakalen Lymphknoten. Zu jedem CTV wurde der oben erwähnte Sicherheitssaum als PTV addiert. Ziel der Bestrahlungsplanung war eine konformale Abdeckung des Zielvolumens (95% Isodose umschließt das PTV), sog. Hotspots wurden kleinvolumig bis zu 107% der verschriebenen Dosis akzeptiert. Die Dosis im

umliegenden Normalgewebe wurde optimiert, sodass der Dosisbeitrag zur Blase, Enddarm und ggf. Sigmoid soweit wie möglich reduziert wurde, ohne die Abdeckung des Zielvolumens zu kompromittieren.



Abb. 1: Beispiel eines Bestrahlungsprogrammes für Radiotherapie mit Zielvolumen auf die Leisten.

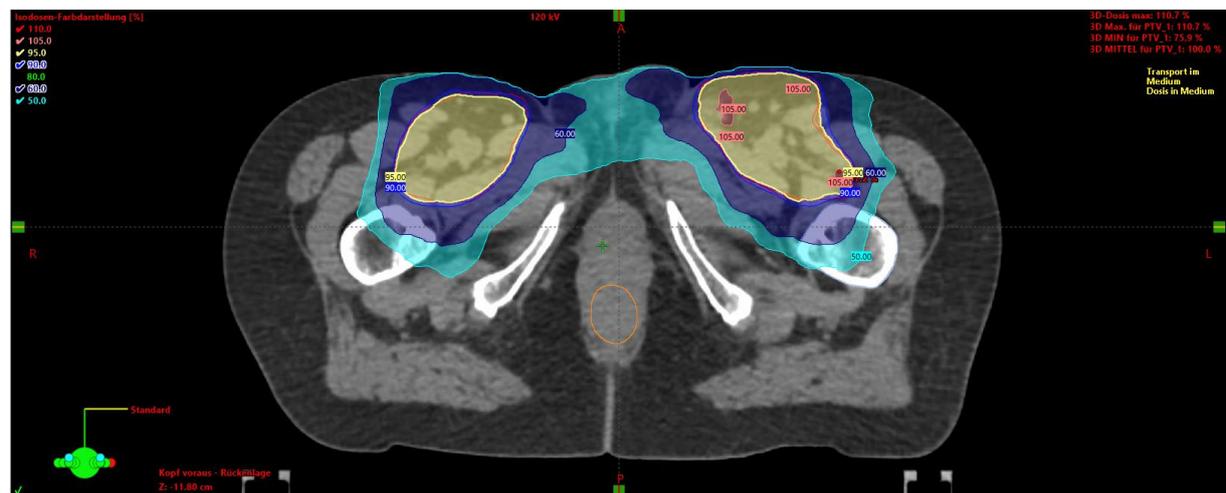


Abb. 2: Beispiel für die Isodosenverteilung auf die Leisten.

3.4.2. Durchführung der Bestrahlung

Die Strahlentherapie erfolgte am Linearbeschleuniger mit 6/15 MV-Photonen in intensitätsmodulierter Technik (IMRT) mit täglicher Bildführung (sog. IGRT= image guided radiation therapy). Die Bestrahlung erfolgte mit gefüllter Harnblase und entleertem Enddarm. Spezielle Lagerungsmittel, wie das sog. Kniefix und Fußfix wurden eingesetzt, um eine reproduzierbare Positionierung zu ermöglichen.

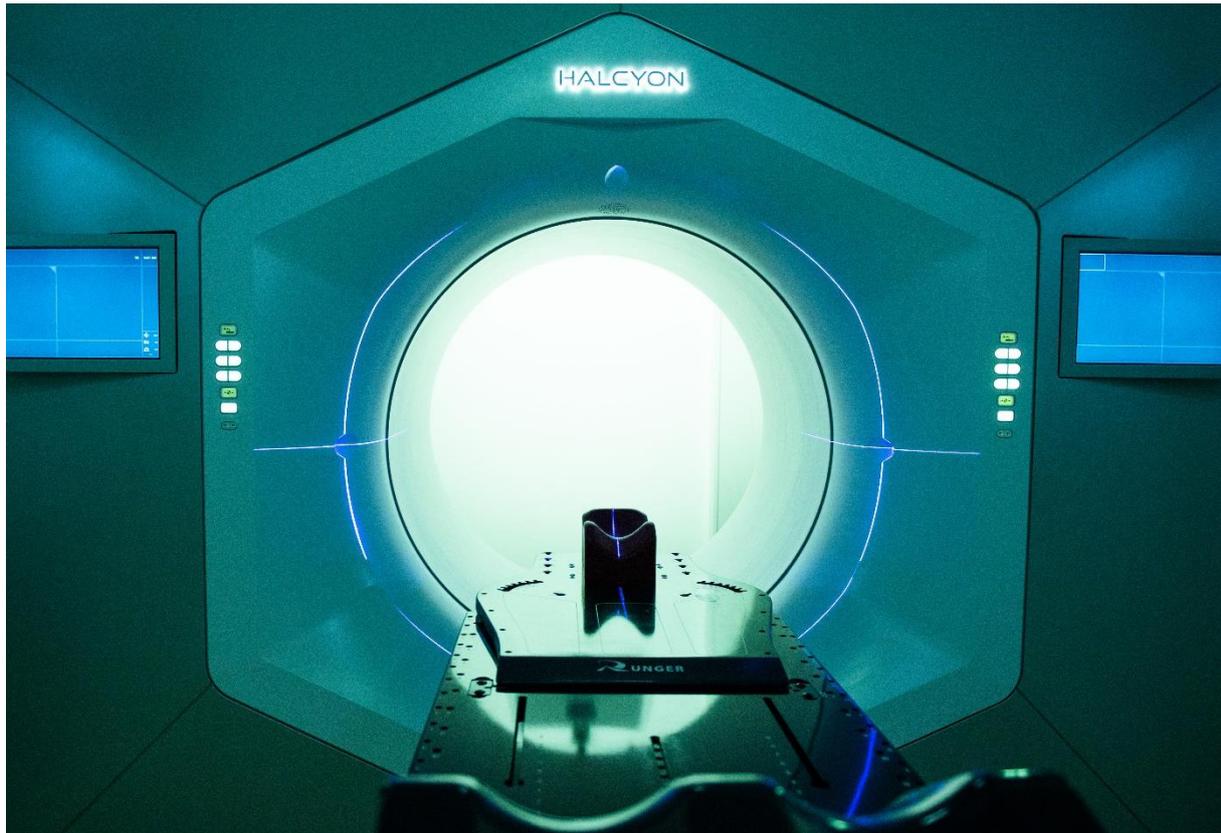


Abb. 3: Beispielabbildung eines Linearbeschleunigers.



Abb. 4: Ersteinstellung vor Beginn der Bestrahlung am Linearbeschleuniger.

3.5. Endpunkte

Als Endpunkte wurden das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben erhoben. Soweit verfügbar wurde die Lokalisation des Rezidivs erhoben und mit den durchgeführten adjuvanten Maßnahmen und den Zielvolumina der Strahlentherapie korreliert.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum zwischen der Erstdiagnose (Datum der Histologie) und dem Zeitpunkt des Todes unabhängig der Ursache. Das rezidivfreie Überleben wurde als Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Dokumentation eines Rezidivs oder Todes (unabhängig von der Todesursache), was immer zuerst eintritt, definiert. Dementsprechend wurde bei Rezidiv ein Ereignis eingetragen, wenn die Patientin ein Rezidiv erlitt oder verstarb, was immer zuerst eintritt. Bei Rezidivfreiheit oder bei Patientinnen, die überlebt haben, wurde die rezidivfreie bzw. Gesamtüberlebenszeit zum letzten bekannten Kontakt zensiert.

3.6. Statistische Auswertung

Die oben genannten erhobenen Variablen wurden in Microsoft Excel 2016 dokumentiert. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 27.0.0.0, 64-Bit-Version.

Stetige Variablen wurden deskriptiv mit den statistischen Kennzahlen Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung und Interquartilsabstand (interquartile range, IQR) analysiert.

Kategoriale Variablen wurden deskriptiv mit relativen und absoluten Häufigkeiten angegeben. Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Gruppenvergleiche erfolgten hierbei durch den Log-Rank-Test. Das Signifikanzniveau wurde im Allgemeinen auf $\alpha=0,05$ festgelegt, sodass bei allen statistischen Verfahren von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen werden kann, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ ist.

Grafisch dargestellt wurden die Ergebnisse durch Tabellen, Säulendiagramme, Consort-Diagramme und Kaplan-Meier-Überlebenskurven.

3.7. Fehlende Daten

Bei fehlenden Tagesdaten beim Diagnose-, Todes-, und Rezidivdatum wurde der 15. des jeweiligen Monats eingetragen. Fehlten sowohl das Monats- als auch das Tagesdatum, wurde der 01.07. des jeweiligen Jahres eingesetzt. Insgesamt wurden so das Diagnosedatum bei 13 Patientinnen, das Todesdatum bei zehn Patientinnen, das Rezidivdatum bei 44 Patientinnen und der letzte Kontakt bei 13 Patientinnen korrigiert. Bei einer Patientin wurde der 01.06.2013 als Mitte zweier Monate, bei einer weiteren Patientin der 01.01.2007 als Mitte zweier Jahre und bei einer Patientin der 11.12.2006 als Mitte des Zeitraumes 22.11.2006 bis 31.12.2006 eingesetzt.

Für den Tumordurchmesser waren bei zwei Patientinnen ein Durchmesser von 20-30 mm bzw. 40-50 mm angegeben worden, sodass hierfür die Mittelwerte mit 25 mm bzw. 45 mm dokumentiert wurden.

4. Ergebnisse

4.1. Rekrutierung der Kohorte

Alle Patientinnen wurden ebenfalls in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Uniklinik Köln behandelt und in der gemeinsamen Tumorkonferenz vorgestellt. Es handelte sich um die Patientinnenkohorte, die im Verlauf einen Vorstellungstermin in der Klinik für Radioonkologie wahrnahm und, sofern eine Indikation für eine Radio(chemo)therapie vorlag, in der Uniklinik behandelt wurde. Insgesamt wurden im genannten Zeitraum 99 Patientinnen mit der Diagnose Vulvakarzinom an der Klinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln vorstellig. Von diesen lag bei fünf Patientinnen ein vulvares malignes Melanom, bei einer Patientin ein Leiomyosarkom und bei einer weiteren Patientin ein Sarkom vor. Vier Patientinnen waren im System nicht auffindbar und wurden daher von der Auswertung ausgeschlossen. Somit wurden als Patientinnenkollektiv 88 Patientinnen untersucht, wie Abbildung 5 veranschaulicht.

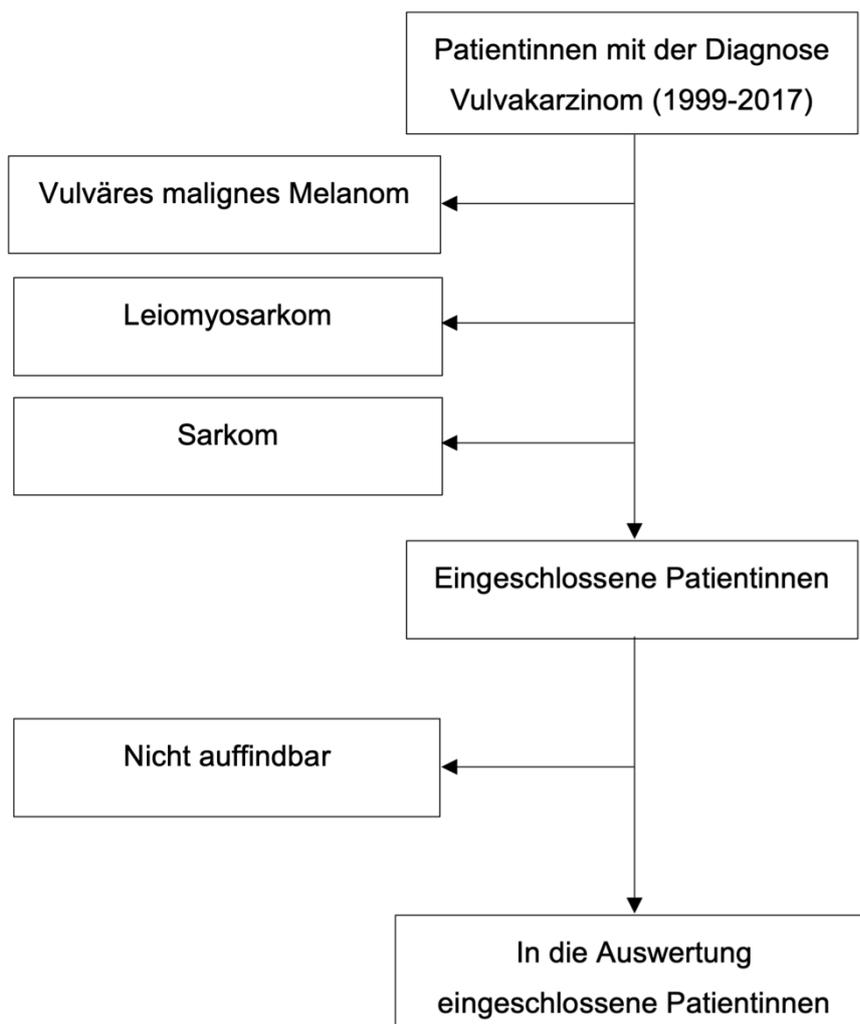


Abb. 5: Consort-Diagramm zur Ansicht der Auswahl der eingeschlossenen Patientinnen.

4.2. Charakteristika der Patientinnen

In die Auswertung wurden wie oben beschrieben 88 Patientinnen eingeschlossen, von denen 44 Patientinnen (50%) bestrahlt wurden und 44 Patientinnen (50%) nicht bestrahlt wurden. Die demographischen Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Patientinnen waren zwischen 26 und 90 Jahre alt. Das Alter des Gesamtkollektivs betrug im Median 66 Jahre und wies einen Interquartilsabstand von 55,25 bis 76,75 Jahren auf.

Lediglich sieben Patientinnen (8%) wurden bereits vor der Diagnose des Vulvakarzinoms bestrahlt, davon sechs Patientinnen (6,8%) aufgrund anderer onkologischer Erkrankungen. Eine Patientin (1,1%) wurde aufgrund eines Cervixkarzinoms, eine Patientin (1,1%) aufgrund eines Vaginalkarzinoms, zwei Patientinnen (2,3%) aufgrund eines Analkarzinoms, eine Patientin (1,1%) aufgrund eines Endometriumkarzinoms und eine Patientin (1,1%) aufgrund eines Mammakarzinoms vorbestrahlt.

Bei 65 Patientinnen (73,9%) wurde als Primärtherapie eine Operation durchgeführt. 14 Patientinnen (15,9%) wurden einer primären Radio(chemo)therapie zugeführt.

Tab. 4: Patientinnencharakteristika des Gesamtkollektivs, der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen.

Demographische Daten	Gesamte Kohorte (n=88)	Bestrahlte Patientinnen (n=44)	Nicht bestrahlte Patientinnen (n=44)
Alter [Jahre]	66 (55,25; 76,75)	66,5 (56,5; 79,75)	65,5 (54; 74,75)
Vorbestrahlung			
Nein	81 (92%)	41 (93,2%)	40 (90,9%)
Ja	7 (8%)	3 (6,8%)	4 (9,1%)
Primärtherapie OP			
Nein	23 (26,1%)	16 (36,4%)	7 (15,9%)
Ja	65 (73,9%)	28 (63,6%)	37 (84,1%)
Breite des Absetzungsrandes [mm]	1,5 (1; 5)	1,75 (1; 3,25)	1 (1; 7)
Durchführung einer Sentinellymphonodektomie			
Nein	71 (80,7%)	40 (90,9%)	31 (70,5%)
Ja	15 (17%)	4 (9,1%)	11 (25%)
Fehlend	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (4,5%)
Sentinellymphknotenstatus			
Negativ	11 (12,5%)	2 (4,5%)	9 (20,5%)
Positiv	4 (4,5%)	2 (4,5%)	2 (4,5%)
Durchführung einer inguinofemorale Lymphonodektomie			
Nein	51 (58%)	26 (59,1%)	25 (56,8%)
Ja	34 (38,6%)	17 (38,6%)	17 (38,6%)
Fehlend	3 (3,4%)	1 (2,3%)	2 (4,5%)
Lymphknotenstatus der Leiste(n) (nach SNLE und/oder LNE)			
Negativ	29 (33%)	7 (15,9%)	22 (50%)
Positiv	16 (18,2%)	12 (27,3%)	4 (9,1%)
Anzahl der Lymphknotenmetastasen links nach SNLE und/oder LNE	1 (0; 1)	1 (0; 2)	0,5 (0; 1)
Anzahl der Lymphknotenmetastasen rechts nach SNLE und/oder LNE	1 (0,5; 2)	1,5 (0,75; 2,25)	1 (0; nicht berechenbar)
Größe der größten Lymphknotenmetastase links [mm]	4 (1,5; 15,5)	4 (IQR nicht berechenbar)	2,5 (IQR nicht berechenbar)
Größe der größten Lymphknotenmetastase rechts [mm]	15 (4,375; 37,25)	15 (4,375; 37,25)	keine gültigen Werte
Anzahl der entnommenen Lymphknoten links	6,5 (5; 10)	8 (6,25; 11)	5 (4,25; 8,5)
Anzahl der entnommenen Lymphknoten rechts	8 (4; 11)	8,5 (4,25; 12,75)	6 (3; 10)
Kapseldurchbruch der Leistenmetastase links			
ece-	6 (6,8%)	4 (9,1%)	2 (4,5%)
ece+	2 (2,3%)	2 (4,5%)	0 (0%)
Fehlend	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)

Kapseldurchbruch der Leistenmetastase rechts			
ece-	5 (5,7%)	3 (6,8%)	2 (4,5%)
ece+	3 (3,4%)	3 (6,8%)	0 (0%)
Fehlend	3 (3,4%)	3 (6,8%)	0 (0%)
Durchführung einer pelvinen Lymphonodektomie			
Nein	81 (92%)	39 (88,6%)	42 (95,5%)
Ja	6 (6,8%)	5 (11,4%)	1 (2,3%)
Fehlend	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Pelviner Lymphknotenstatus			
Negativ	6 (6,8%)	5 (11,4%)	1 (2,3%)
Positiv	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anzahl entnommener pelviner Lymphknoten	15 (8,25; 19,25)	14 (6,5; 17,5)	20 (nur ein gültiger Wert)
Durchführung einer Chemotherapie			
Nein	83 (94,3%)	39 (88,6%)	44 (100%)
Ja	5 (5,7%)	5 (11,4%)	0 (0%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

4.3. Histopathologische Charakteristika der Vulvakarzinome

Die Daten der Vulvakarzinome sind in Tabelle 5 dargestellt. Im Median betrug der größte Tumordurchmesser 28,5 mm (IQR 18-42). Das Vulvakarzinom fand sich bei 23 Patientinnen (26,1%) links, bei 24 Patientinnen (27,3%) rechts, bei 21 Patientinnen (23,9%) beidseits und bei einer Patientin (1,1%) mittig. Bei 40 Patientinnen (45,5%) waren die Labien betroffen, davon in elf Fällen (12,5%) die große, in 20 Fällen (22,7%) die kleine Labie und in neun Fällen (10,2%) die Labien ohne weitere Unterscheidung. Der Tumor fand sich bei vier Patientinnen (4,5%) an der vorderen Kommissur, bei sieben Patientinnen (8%) an der hinteren Kommissur, bei neun Patientinnen an der Klitoris (10,2%), bei zwei Patientinnen (2,3%) subklitoridal, bei zwei Patientinnen (2,3%) am Introitus, bei einer Patientin (1,1%) perianal und bei einer Patientin (1,1%) an der Fossa navicularis. Bei zehn Patientinnen (11,4%) betraf der Tumor mehrere vulväre Strukturen.

In der T-Klassifikation nach UICC wurden zwei Tumore (2,3%) als Tis, drei Tumore (3,4%) als T1, sieben Tumore (8%) als T1a, 25 Tumore (28,4%) als T1b, 22 Tumore (25%) als T2 und acht Tumore (9,1%) als T3 eingeordnet.

In der Histologie zeigten sich 37 verhornende Plattenepithelkarzinome (42%), 13 nicht verhornende Plattenepithelkarzinome (14,8%), zehn zum Teil verhornende Plattenepithelkarzinome (11,4%), 24 Plattenepithelkarzinome ohne Aussage über Verhornung (27,3%), ein epithelialer Tumor (1,1%), ein Adenokarzinom (1,1%) und zwei plattenepitheliale Carcinoma in Situ (2,3%). Bei zwei Patientinnen (2,3%) konnte also lediglich eine Vorstufe gesichert werden, es handelte sich dabei aber jeweils um einen multifokalen Befund, bei dem klinisch der Verdacht auf Invasivität bestand, der sich jedoch abschließend nicht sichern ließ.

Histopathologisch fand sich bei zehn Patientinnen (11,4%) ein Lymphgefäßeinbruch und bei sechs Patientinnen (6,8%) ein Blutgefäßeinbruch.

Die Karzinome waren in sieben Fällen (8%) G1-, in 57 Fällen (64,8%) G2- und in 19 Fällen (21,6%) G3-Tumore. Bei zwei Patientinnen (2,3%) handelte es sich um eine VIN 3-Läsion, welche wie bereits beschrieben aufgrund der diffusen Ausdehnung wie ein Vulvakarzinom behandelt wurde.

Tab. 5: Histopathologische Charakteristika der Vulvakarzinome.

Klinische Charakteristika	Gesamte Kohorte (n=88)	Bestrahlte Patientinnen (n=44)	Nicht bestrahlte Patientinnen (n=44)
Größter Tumordurchmesser [mm]	28,5 (18; 42)	33,5 (22; 50)	20,5 (13,5; 37,75)
Seitenlokalisierung des Tumors			
Links	23 (26,1%)	11 (25%)	12 (27,3%)
Rechts	24 (27,3%)	14 (31,8%)	10 (22,7%)
Beidseits	21 (23,9%)	13 (29,5%)	8 (18,2%)
Mittig	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Fehlend	19 (21,6%)	6 (13,6%)	13 (29,5%)
Tumorlokalisierung			
Große Labie	11 (12,5%)	7 (15,9%)	4 (9,1%)
Kleine Labie	20 (22,7%)	11 (25%)	9 (20,5%)
Labie (unbestimmt)	9 (10,2%)	5 (11,4%)	4 (9,1%)
Vordere Kommissur	4 (4,5%)	0 (0%)	4 (9,1%)
Hintere Kommissur	7 (8%)	4 (9,1%)	3 (6,8%)
Klitoris	9 (10,2%)	3 (6,8%)	6 (13,6%)
Subklitoridal	2 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Introitus	2 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Perianal	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Fossa navicularis	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Multilokulär	10 (11,4%)	5 (11,4%)	5 (11,4%)
Fehlend	12 (13,6%)	6 (13,6%)	6 (13,6%)
T-Klassifikation			
Tis	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (4,5%)
T1 (unbestimmt, ob a oder b)	3 (3,4%)	1 (2,3%)	2 (4,5%)
T1a	7 (8%)	1 (2,3%)	6 (13,6%)
T1b	25 (28,4%)	10 (22,7%)	15 (34,1%)
T2	22 (25%)	18 (40,9%)	4 (9,1%)
T3	8 (9,1%)	7 (15,9%)	1 (2,3%)
Fehlend	21 (23,9%)	7 (15,9%)	14 (31,8%)
Histologie			
Verhornendes Plattenepithelkarzinom	37 (42%)	16 (36,4%)	21 (47,7%)
Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	13 (14,8%)	8 (18,2%)	5 (11,4%)
Zum Teil verhornendes Plattenepithelkarzinom	10 (11,4%)	8 (18,2%)	2 (4,5%)
Plattenepithelkarzinom (unbestimmt)	24 (27,3%)	10 (22,7%)	14 (31,8%)
Epithelialer Tumor	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Adenokarzinom	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)
VIN 3 im Sinne eines Cis	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Plattenepitheliales Cis	1 (1,1%)	0 (0%)	1 (2,3%)
Lymphgefäßeinbruch (L)			
L0	38 (43,2%)	15 (34,1%)	23 (52,3%)
L1	10 (11,4%)	8 (18,2%)	2 (4,5%)
Fehlend	40 (45,5%)	21 (47,7%)	19 (43,2%)
Blutgefäßeinbruch (V)			
V0	41 (46,6%)	16 (36,4%)	25 (56,8%)
V1	6 (6,8%)	6 (13,6%)	0 (0%)
Fehlend	41 (46,6%)	22 (50%)	19 (43,2%)

Grading			
G1	7 (8%)	2 (4,5%)	5 (11,4%)
G2	57 (64,8%)	29 (65,9%)	28 (63,6%)
G3	19 (21,6%)	11 (25%)	8 (18,2%)
VIN 3	2 (2,3%)	0 (0%)	2 (4,5%)
Fehlend	3 (3,4%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

4.4. Operative Therapie

Bei den primär an der Vulva operierten Patientinnen betrug der mediane Absetzungsrand zum gesunden Gewebe 1,5 mm (IQR 1-5).

4.4.1. R1-Resektionen

Elf der hier betrachteten 88 Patientinnen (12,5%) hatten nach der lokalen Operation einen R1-Status. Acht dieser elf Patientinnen (72,7%) erhielten adjuvant eine Radiotherapie des Tumorbettes, davon sechs Patientinnen (54,5%) unter anderem mit dem Zielvolumen der Vulva, eine Patientin (9,1%) mit dem Zielvolumen Leiste, Becken und perianal (bei multilokulären VIN-Läsionen dorsal der Vulva) und eine Patientin (9,1%) mit dem Zielvolumen der inguinalen und iliakalen Lymphabflusswege. Bei lediglich einer (9,1%) dieser elf Patientinnen wurde eine Nachresektion durchgeführt, welche tumorfrei war. Eine Patientin (9,1%) erhielt vor der Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie, Zielvolumen unter anderem ebenfalls Vulva, mit anschließender Operation. Auch hier wurde nach R1-Zustand eine Nachresektion durchgeführt, welche tumorfrei blieb. Für eine Patientin (9,1%) ist nach R1-Resektion keine weiterführende Therapie dokumentiert. Die mediane Bestrahlungsdauer betrug 54 Tage (IQR 46,5-67,5). Die mediane Bestrahlungsdosis auf die Vulva belief sich auf 55,8 Gy (IQR 45-59,4). Fünf (45,5%) dieser elf Patientinnen entwickelten nach R1-Resektion ein Rezidiv, davon drei (27,3%) Patientinnen an der Vulva. Am Ende des Beobachtungsraumes waren acht (72,7%) der elf Patientinnen verstorben, davon drei Patientinnen (27,3%) aufgrund des Vulvakarzinoms, zwei Patientinnen (18,2%) aufgrund einer anderen Ursache und bei drei Patientinnen (27,3%) war die Todesursache unbekannt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Patientinnengruppe betrug 20,7 Monate (95%-KI[12,7-28,7]). Die zwei Patientinnen (18,2%), die nach R1-Status keine adjuvante Bestrahlung erhielten, entwickelten beide ein Lokalrezidiv und waren am Ende des Beobachtungszeitraums beide verstorben, die eine Patientin (9,1%) aufgrund des Vulvakarzinom, die andere Patientin (9,1%) aufgrund einer anderen Todesursache. Die Daten der Patientinnen mit R1-Status sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt.

Tab. 6: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit R1-Zustand nach Primäroperation.

Klinische Charakteristika	Pat. mit R1-Status nach Primär-OP (n=11)
Therapie nach R1-Zustand	
Adjuvante Radiotherapie	8 (72,7%)
Nachresektion, tumorfrei	1 (9,1%)
Neoadjuvante Radiochemotherapie + Nachresektion, tumorfrei	1 (9,1%)
Keine weitere Therapie dokumentiert	1 (9,1%)
Bestrahlungsdauer [Tage]	54 (46,5; 67,5)
Einzel dosis [Gy]	1,8 (1,8; 1,8)
Gesamtdosis [Gy]	59,4 (50,4; 61,5)
Zielvolumen	
Vulva	2 (18,2%)
Vulva, Leisten beidseits	2 (18,2%)
Vulva, Leisten beidseits, Becken	1 (9,1%)
Vulva, Vagina	1 (9,1%)
Vulva, Analbereich	1 (9,1%)
Leisten beidseits, Becken, Anus	1 (9,1%)
Rechte Leiste, rechte Iliakalregion	1 (9,1%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

Tab. 7: Onkologische Ergebnisse der Patientinnen mit R1-Zustand nach Primäroperation.

Onkologische Ergebnisse	Pat. mit R1-Status nach Primär-OP (n=11)
Tod	
Nein	3 (27,3%)
Ja	8 (72,7%)
Todesursache	
Vulvakarzinom	3 (27,3%)
Andere Todesursache	2 (18,2%)
Fehlend	3 (27,3%)
Rezidiv/Tod	
Nein	2 (18,2%)
Ja	9 (81,8%)
Rezidivlokalisierung	
Vulva	3 (27,3%)
Leiste(n)	1 (9,1%)
Fernmetastase	1 (9,1%)
Gesamtüberlebenszeit [Monate]	20,7 (95%-KI[12,7-28,7])
Rezidivfreie Überlebenszeit [Monate]	12,6 (95%-KI[1,2-24])

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit). Überlebenszeiten werden angegeben als Median (95%-Konfidenzintervall).

4.4.2. Operative Therapie der Lymphabflusswege

Bei 15 Patientinnen (17%) wurde eine inguinofemorale Sentinellymphknotenentfernung durchgeführt, welche bei vier Patientinnen (4,5%) metastatisch befallen waren. Eine inguinofemorale Lymphonodektomie erhielten 34 Patientinnen (38,7%). Im Median wurden in der linken Leiste 6,5 Lymphknoten (IQR 5-10) und in der rechten Leiste acht Lymphknoten (IQR 4-11) entnommen. Insgesamt zeigten 16 Patientinnen (18,2%) histopathologisch bestätigte inguinofemorale Lymphknotenmetastasen (LKM), davon sieben Patientinnen (8%) einseitige oder beidseitige singuläre Lymphknotenmetastasen. Drei Patientinnen (3,4%) zeigten in beiden Leisten Lymphknotenmetastasen, wovon bei zwei Patientinnen (2,3%) eine Lymphknotenmetastase und bei einer Patientin (1,1%) zwei Lymphknotenmetastasen gefunden wurden. Die restlichen 13 Patientinnen (14,8%) hatten nur in einer Leiste Lymphknotenmetastasen. Hiervon waren bei fünf Patientinnen (5,7%) ein Lymphknoten, bei weiteren fünf Patientinnen (5,7%) zwei Lymphknoten, bei zwei Patientinnen (2,3%) drei Lymphknoten und bei einer Patientin (1,1%) fünf Lymphknoten befallen. Die größte Lymphknotenmetastase der linken Leiste war median 4 mm (IQR 1,5-15,5), der rechten Leiste median 15 mm (IQR 4,375-37,25) groß. Ein Kapseldurchbruch der Leistenmetastase fand sich links bei zwei Patientinnen (2,3%) und rechts bei drei Patientinnen (3,4%).

Zusätzlich wurde bei lediglich sechs Patientinnen (6,8%) eine pelvine Lymphonodektomie angewandt, bei der im Median 15 Lymphknoten (IQR 8,25-19,25) entfernt wurden. Bei keiner der Patientinnen mit pelviner Lymphonodektomie fanden sich histopathologisch pelvine Lymphknotenmetastasen.

4.4.3. Singuläre inguinofemorale Lymphknotenmetastase

In der vorliegenden Arbeit wiesen lediglich fünf Patientinnen (5,7%) nur eine inguinale Lymphknotenmetastase auf. Zwei Patientinnen (2,3%) wiesen sowohl rechts als auch links je eine Lymphknotenmetastase auf. Die Patientinnen wurden wie in Tabelle 8 dargestellt wie folgt behandelt:

Eine Patientin (1,1%) mit einer rechts inguinalen singulären Lymphknotenmetastase hatte nach Lymphonodektomie beidseits keine Strahlentherapie erhalten, entwickelte aber ein Lokalrezidiv der Vulva nach 79,7 Monaten. Eine weitere Patientin (1,1%) mit singulärer Lymphknotenmetastase in der linken Leiste und nur links inguinaler Lymphonodektomie und pelviner Lymphonodektomie, deshalb rechts inguinaler Radiatio blieb im Rahmen der Nachbeobachtungszeit (179,3 Monate) rezidivfrei. Die dritte Patientin (1,1%) erhielt nach positivem Sentinellymphknoten eine links inguinale Lymphonodektomie ohne postoperative Radiatio inguinal und entwickelte nach 1,9 Monaten ein Rezidiv. Hier konnte die Rezidivlokalisierung nicht geklärt werden. Die vierte Patientin (1,1%) mit singulärer Lymphknotenmetastase in der linken Leiste entwickelte nach lediglich links inguinaler

Lymphonodektomie nach 33,9 Monaten sowohl ein Lokalrezidiv der Vulva, ein Lymphknotenrezidiv rechts inguinal, rechts iliakal, rechts pararektal und paraaortal. Die fünfte Patientin (1,1%) hatte eine rechts inguinale Lymphknotenmetastase nach Sentinellymphonodektomie beidseits, aber ohne Lymphonodektomie. Deshalb wurde das Lymphabflussgebiet rechts inguinal bis iliakal postoperativ bestrahlt. Hier blieb die Patientin rezidivfrei, sie entwickelte allerdings nach 10,2 Monaten ein Lokalrezidiv im Bereich der Vulva. Von den zwei Patientinnen (2,3%) mit beidseitigen singulären Lymphknotenmetastasen inguinal entwickelte eine Patientin (1,1%) ein Rezidiv nach 52 Monaten, jedoch konnte die Rezidivlokalisierung nicht geklärt werden. Bei der anderen Patientin (1,1%) ist unbekannt, ob die Patientin ein Rezidiv entwickelte. Die adjuvante Therapie der ersten Patientin (1,1%) mit beidseitigen singulären inguinalen Lymphknotenmetastasen bestand aus einer inguinalen Lymphonodektomie beidseits sowie einer Radiochemotherapie mit Zielvolumen der Vulva, beider Leisten sowie des iliakalen Lymphabflussgebiets und Cisplatin. Die zweite Patientin (1,1%) mit beidseitigen singulären inguinalen Lymphknotenmetastasen erhielt eine beidseitige Lymphonodektomie und adjuvante Radiatio mit Zielvolumen der Vulva, beider Leisten sowie des Beckens.

Tab. 8: Daten der Patientinnen mit singulärer inguinaler Lymphknotenmetastase.

Pat. ID	Singuläre LKM	SLNE	LNE	Radiotherapie	Größe der LKM	Verlauf
12	rechts	nicht durchgeführt	beidseits	nein	unbekannt	Vulvarezidiv nach 79,7 Monaten
15	links	nicht durchgeführt	links, pelvin	inguinal rechts	unbekannt	kein Rezidiv nach 179,3 Monaten
53	beidseits	nicht durchgeführt	beidseits	Vulva, inguinal beidseits, iliakal beidseits	links 4 mm, rechts 2,5 mm	Rezidiv, unklar wo, nach 52 Monaten
58	beidseits	beidseits positiv	beidseits	Vulva, inguinal beidseits, pelvin	links 2 mm, rechts unbekannt	unbekannt
63	links	beidseits durchgeführt, links positiv	links	nein	1 mm	Rezidiv, unklar wo, nach 1,9 Monaten
71	links	nur links durchgeführt, links positiv	links	nein	4 mm	Vulvarezidiv, LK-Rezidiv rechts inguinal, iliakal, pararektal, paraaortal nach 33,9 Monaten
74	rechts	beidseits durchgeführt, rechts positiv	nein	LAG rechts inguinal bis iliakal	unbekannt	Vulvarezidiv nach 10,2 Monaten

Pat.: Patientin, ID: Identifikationsnummer, LKM: Lymphknotenmetastase, SLNE: Sentinellymphonodektomie, LNE: Lymphonodektomie, LK: Lymphknoten, LAG: Lymphabflussgebiet.

4.5. Radio(chemo)therapie

4.5.1. Radiotherapie

Von den 44 bestrahlten Patientinnen erhielten 28 Patientinnen (63,6%) eine adjuvante, eine Patientin (2,3%) eine neoadjuvante, 14 Patientinnen (31,8%) eine definitive und eine Patientin (2,3%) eine palliative Bestrahlung.

Das mediane Alter der bestrahlten Patientinnen betrug 66,5 Jahre (IQR 56,5-79,75) im Vergleich zu 65,5 Jahren (IQR 54,74,75) bei den nicht bestrahlten Patientinnen.

Die mediane Therapiedauer der Bestrahlung betrug 57 Tage (IQR 43-63). Bei 37 Patientinnen (84,1%) wurde unter anderem die Vulva, bei 30 Patientinnen (68,2%) unter anderem die Leiste(n) und bei 22 Patientinnen (50%) unter anderem das Becken bestrahlt. Median kam eine Einzeldosis von 1,8 Gy (IQR 1,8-1,8) zum Einsatz. Die mediane Gesamtdosis betrug 59,4 Gy (IQR 50,4-63,6). 21 (47,7%) der bestrahlten Patientinnen erhielten einen Boost. Die Bestrahlungscharakteristika sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tab. 9: Bestrahlungscharakteristika der bestrahlten Patientinnen.

Charakteristika der Bestrahlung	Bestrahlte Patientinnen (n=44)
Bestrahlungsdauer [Tage]	57 (43; 63)
Bestrahlungskonzept	
Adjuvant	28 (63,6%)
Neoadjuvant	1 (2,3%)
Definitiv	14 (31,8%)
Palliativ	1 (2,3%)
Zielvolumen	
Vulva	8 (18,2%)
Vulva, Leisten beidseits	8 (18,2%)
Vulva, linke Leiste	1 (2,3%)
Vulva, Leisten beidseits, Becken	12 (27,3%)
Vulva, Becken	2 (4,5%)
Vulva, Vagina	1 (2,3%)
Vulva, Vagina, Becken	1 (2,3%)
Vulva, Vagina, Leisten beidseits, Becken	3 (6,8%)
Vulva, Analbereich	1 (2,3%)
Rechte Leiste	1 (2,3%)
Leisten beidseits	1 (2,3%)
Leisten beidseits, Becken	1 (2,3%)
Leisten beidseits, Becken, Anus	1 (2,3%)
Rechte Leiste, rechte Iliakalregion	2 (4,5%)
Fehlend	1 (2,3%)
Bestrahlung der Vulva	
Nein	6 (13,6%)
Ja	37 (84,1%)
Fehlend	1 (2,3%)
Einzeldosis [Gy]	1,8 (1,8; 1,8)
Gesamtdosis der Vulva [Gy]	55,8 (50,4; 63,6)
Gesamtdosis der linken Leiste [Gy]	50,4 (50,4; 53,1)
Gesamtdosis der rechten Leiste [Gy]	50,4 (48,6; 50,4)
Gesamtdosis des Beckens [Gy]	50,4 (50,1; 50,4)
Boost	
Kein Boost	22 (50%)
Vulva	11 (25%)
Vulva, Leisten beidseits	3 (6,8%)
Vulva, linke Leiste	1 (2,3%)
Vulva, rechte Leiste	1 (2,3%)
Lymphabflussgebiet rechts inguinal bis iliakal	1 (2,3%)
Ziel unbekannt	4 (9,1%)
Fehlend	1 (2,3%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

Tabelle 10 zeigt, dass bei den adjuvant bestrahlten Patientinnen (n=28) bei 22 Patientinnen (78,6%) unter anderem die Vulva, bei 17 Patientinnen (60,7%) unter anderem die Leiste und bei elf Patientinnen (39,3%) unter anderem das Becken bestrahlt wurde.

Tab. 10: Zielvolumina der adjuvant bestrahlten Patientinnen.

Zielvolumen	Adjuvant bestrahlte Patientinnen (n=28)
Vulva	6 (21,4%)
Vulva, Leisten beidseits	5 (17,9%)
Vulva, linke Leiste	1 (3,6%)
Vulva, Leisten beidseits, Becken	5 (17,9%)
Vulva, Becken	1 (3,6%)
Vulva, Vagina	1 (3,6%)
Vulva, Vagina, Leisten beidseits, Becken	2 (7,1%)
Vulva, Analbereich	1 (3,6%)
Rechte Leiste	1 (3,6%)
Leisten beidseits	1 (3,6%)
Leisten beidseits, Becken, Anus	1 (3,6%)
Rechte Leiste, rechte Iliakalregion	2 (7,1%)
Fehlend	1 (3,6%)

Qualitative Daten werden angegeben als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

4.5.2. Vergleich der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen

Die bestrahlten Patientinnen hatten größere Tumore mit einem größten Tumordurchmesser von median 33,5 mm (IQR 22-50) im Vergleich zu 20,5 mm (IQR 13,5-37,75) bei den nicht bestrahlten Patientinnen.

Auch zeigten die Karzinome der bestrahlten Patientinnen häufiger einen Lymphgefäßeinbruch (n=8 (18,2%) vs. n=2 (4,5%)). Ebenso fanden sich alle sechs Blutgefäßeinbrüche (13,6%) bei den bestrahlten Patientinnen.

Bei den bestrahlten Patientinnen wurden zwei Tumore (4,5%) als G1, 29 Tumore (65,9%) als G2 und elf Tumore (25%) als G3 klassifiziert. Bei den nicht bestrahlten Patientinnen zeigte das Grading bei fünf Patientinnen (11,4%) G1, bei 28 Patientinnen (63,6%) G2 und bei acht Patientinnen (18,2%) G3 sowie bei zwei Patientinnen VIN 3 (4,5%).

Der mediane Absetzungsrand betrug bei den bestrahlten Patientinnen 1,75 mm (IQR 1-3,25) und bei den nicht bestrahlten Patientinnen 1 mm (IQR 1-7).

Nach UICC zeigte sich bei den bestrahlten Patientinnen bei zwei Patientinnen (4,5%) ein T1-, bei einer Patientin (2,3%) ein T1a-, bei zehn Patientinnen (22,7%) ein T1b-, bei 18 Patientinnen (40,9%) ein T2- und bei sieben Patientinnen (15,9%) ein T3-Tumor. Bei den nicht bestrahlten Patientinnen fand sich ein Tis- (2,3%), zwei T1- (4,5%), sechs T1a- (13,6%), 15 T1b- (34,1%), vier T2- (9,1%) und ein T3-Tumor (2,3%).

Bezüglich des inguinofemorale Lymphknotenstatus zeigten zwölf bestrahlte Patientinnen (27,3%) und vier nicht bestrahlte Patientinnen (9,1%) Lymphknotenmetastasen. Von diesen zuletzt genannten vier nicht bestrahlten Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen hatten drei Patientinnen (3,4%) nur einen metastatisch befallenen Lymphknoten und eine Patientin (1,1%) hatte zwei metastatisch befallene Lymphknoten und erhielt zusätzlich zur inguinofemorale Lymphonodektomie noch eine pelvine Lymphonodektomie ohne Metastasennachweis. Jede der insgesamt fünf Patientinnen (5,7%) mit Leistenmetastasen mit Kapseldurchbruch wurde bestrahlt. Einen Vergleich der Gruppen zeigt die Abbildung 6 und die oben bereits dargestellten Tabellen 4 und 5.

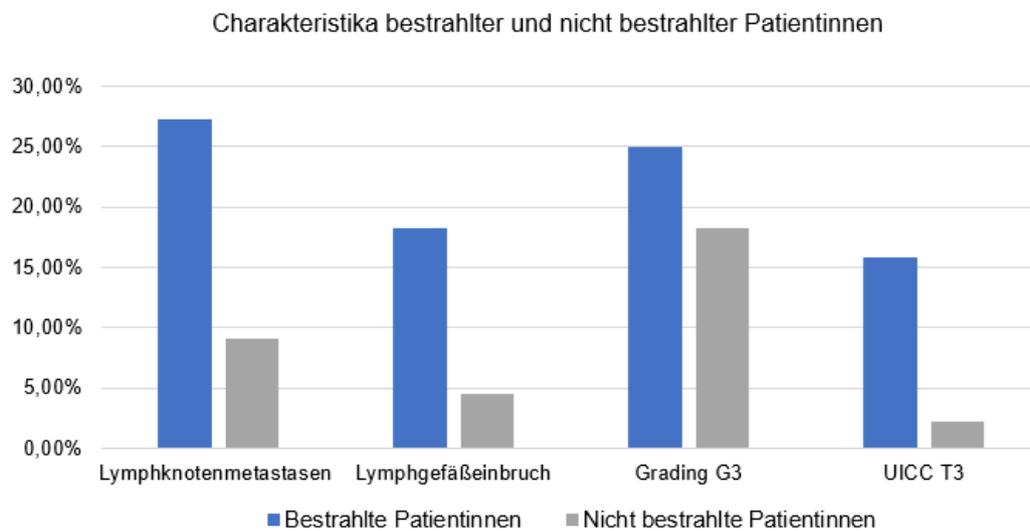


Abb. 6: Charakteristika bestrahlter und nicht bestrahlter Patientinnen.

4.5.3. Chemotherapie

Fünf (5,7%) der hier betrachteten 88 Patientinnen erhielten eine simultane Radiochemotherapie. Die Daten sind in Tabelle 11 dargestellt. Das mediane Alter der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, betrug 45 Jahre (IQR 31-53,5). Es zeigte sich ein medianer Tumordurchmesser von 36 mm (IQR 21,5-55). Es kam bei zwei (40%) der fünf Patientinnen ein adjuvantes, bei weiteren zwei Patientinnen (40%) ein definitives und bei einer Patientin (20%) ein neoadjuvantes Therapiekonzept zum Einsatz. Bei drei Patientinnen (60%) wurde eine Cisplatin-Monochemotherapie verwendet, bei einer Patientin (20%) kam Cisplatin in Kombination mit Docetaxel und bei einer weiteren Patientin (20%) in Kombination mit Paclitaxel zum Einsatz. Alle drei operierten Patientinnen (60%) hatten inguinofemorale Lymphknotenmetastasen, wovon die Metastase einer Patientin (20%) einen Kapseldurchbruch zeigte. Bei einer operierten Patientin (20%) fand sich nach der Operation kein tumorfreier Absetzungsrand. Histopathologisch zeigte sich bei zwei Patientinnen (40%) ein Lymph- und bei einer Patientin (20%) ein Blutgefäßeinbruch. Zwei Patientinnen (40%) erhielten außerdem eine pelvine Lymphonodektomie, welche in beiden Fällen keinen Tumorbefall nachweisen konnte. Bei allen fünf Patientinnen (100%) kam eine Bestrahlung der Vulva und der Leisten und bei vier Patientinnen (80%) eine Bestrahlung des Beckens zum Einsatz. Die Bestrahlung dauerte median 45 Tage (IQR 40-60,5) mit einer medianen Einzeldosis bzw. Gesamtdosis von 1,8 Gy (IQR 1,8-1,8) bzw. 50,4 Gy (IQR 47,7-68,3). Zwei Patientinnen (40%) entwickelten ein gesichertes Rezidiv, davon bei einer Patientin (20%) an der Vulva.

Tab. 11: Klinische Charakteristika der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten.

Klinische Charakteristika	Pat. mit Chemotherapiebehandlung (n=5)
Alter [Jahre]	45 (31; 53,5)
Tumordurchmesser [mm]	36 (21,5; 55)
Primärtherapie OP	
Nein	3 (60%)
Ja	2 (40%)
R1-Zustand	
Nein	2 (40%)
Ja	1 (20%)
Inguinofemorale Lymphonodektomie	
Ja	3 (60%)
Lymphknotenstatus der Leiste(n)	
Positiv	3 (60%)
Kapseldurchbruch der Leistenmetastase	
Nein	2 (40%)
Ja	1 (20%)
Lymphgefäßeinbruch (L)	
L0	1 (20%)
L1	2 (40%)
Blutgefäßeinbruch (V)	
V0	2 (40%)
V1	1 (20%)
Radiochemotherapie	
Adjuvant	2 (40%)
Neoadjuvant	1 (20%)
Definitiv	2 (40%)
Eingesetzte Chemotherapeutika	
Cisplatin mono	3 (60%)
Cisplatin + Docetaxel	1 (20%)
Cisplatin + Paclitaxel	1 (20%)
Zielvolumen	
Vulva, linke Leiste	1 (20%)
Vulva, Leisten beidseits, Becken	4 (80%)
Bestrahlungsdauer [Tage]	45 (40; 60,5)
Einzel dosis [Gy]	1,8 (1,8; 1,9)
Gesamtdosis [Gy]	50,4 (47,7; 68,3)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

4.6. Onkologische Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum erlitten insgesamt 50 Patientinnen (56,8%) ein Rezidiv, welches sich bei 46 Patientinnen (52,3%) zuerst lokoregionär manifestierte. Abbildung 7 zeigt die Lokalisationen der dokumentierten Erstrezidive aller Patientinnen. 48 der 88 Patientinnen (54,5%) verstarben im Nachbeobachtungszeitraum. Bei 18 Patientinnen (20,5%) war das Vulvakarzinom ursächlich für den Tod. Tabelle 12 stellt die onkologischen Ergebnisse dar.

Tab. 12: Onkologische Ergebnisse des Gesamtkollektivs, der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen.

Onkologische Ergebnisse	Gesamte Kohorte (n=88)	Bestrahlte Patientinnen (n=44)	Nicht bestrahlte Patientinnen (n=44)
Tod			
Nein	40 (45,5%)	19 (43,2%)	21 (47,7%)
Ja	48 (54,5%)	25 (56,8%)	23 (52,3%)
Todesursache			
Vulvakarzinom	18 (20,5%)	9 (20,5%)	9 (20,5%)
Andere	6 (6,8%)	4 (9,1%)	2 (4,5%)
Fehlend	24 (27,3%)	12 (27,3%)	12 (27,3%)
Rezidiv/Tod			
Nein	18 (20,5%)	12 (27,3%)	6 (13,6%)
Ja	70 (79,5%)	32 (72,7%)	38 (86,4%)
Lokoregionäres Erstrezidiv			
Nein	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)
Ja	46 (52,3%)	14 (31,8%)	32 (72,7%)
Fehlend	3 (3,4%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)
Gesamtüberlebenszeit [Monate]	68,6 (95%-KI[58,4-78,9])	46,5 (95%-KI[1,9-91,1])	85,9 (95%-KI[30,2-141,7])
Rezidivfreie Überlebenszeit [Monate]	23,9 (95%-KI[15,1-32,8])	25,5 (95%-KI[17-34])	19,5 (95%-KI[9,5-29,4])

Qualitative Daten werden dargestellt als absolute Anzahl (relative Häufigkeit). Überlebenszeiten werden angegeben als Median (95%-Konfidenzintervall).

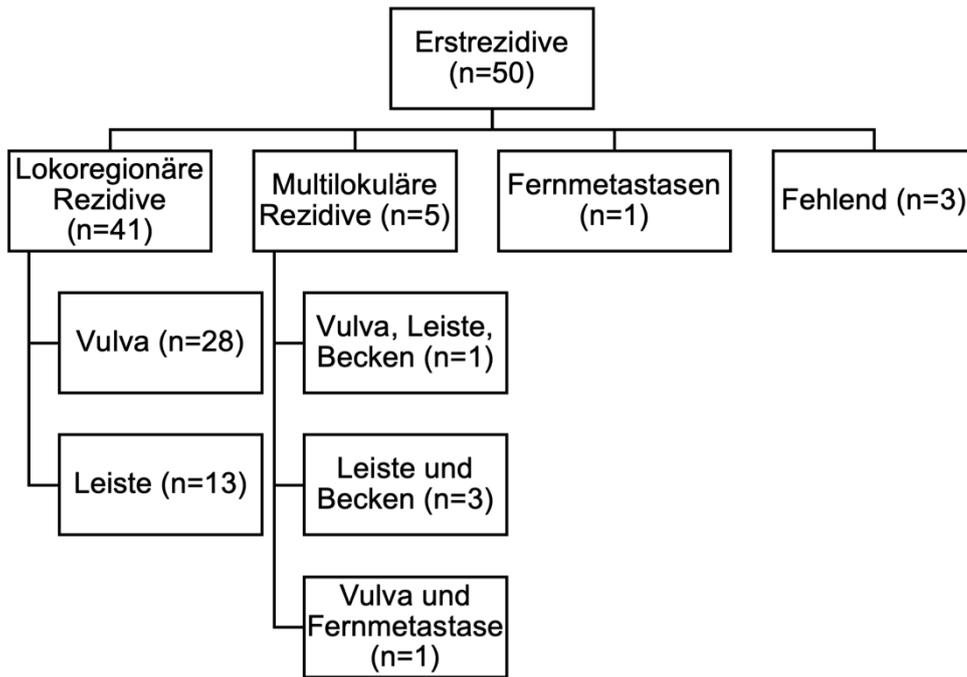


Abb. 7: Übersicht über die Lokalisationen des ersten Rezidivs bezogen auf das Gesamtkollektiv.

Das mediane Gesamtüberleben aller Patientinnen betrug 68,6 Monate (95%-KI[58,4-78,9]) und ist in Abbildung 8 dargestellt. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 57,4% und das 10-Jahres-Gesamtüberleben 36,2%.

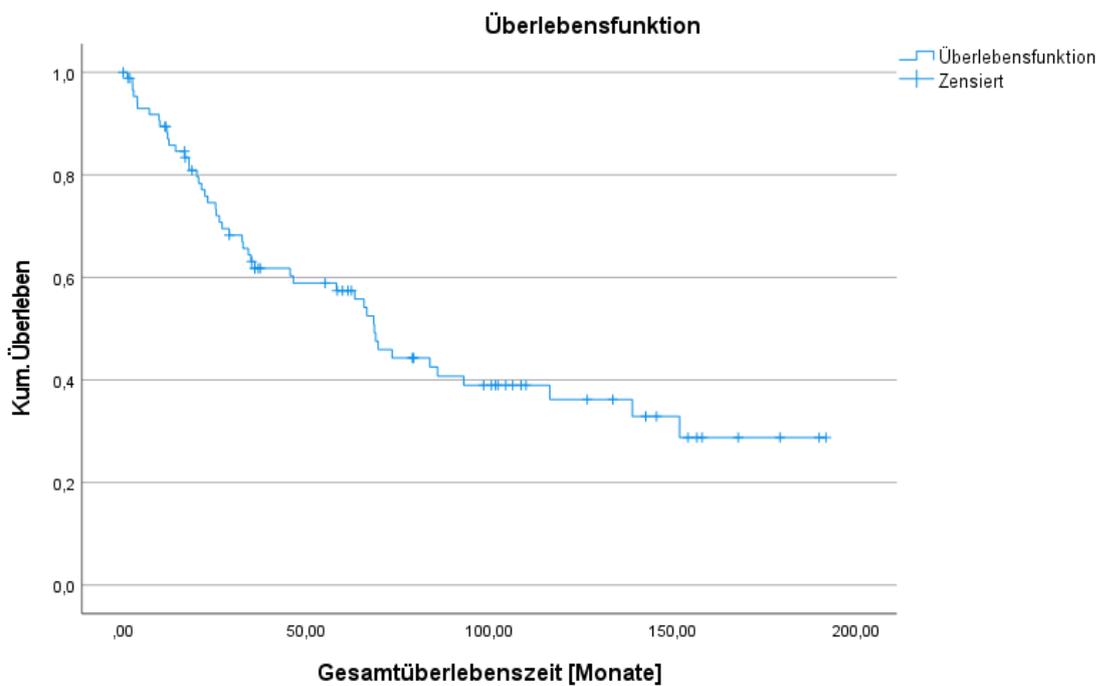


Abb. 8: Gesamtüberlebenszeit aller Patientinnen.

Das rezidivfreie Überleben betrug im Gesamtkollektiv median 23,9 Monate (95%-KI[15,1-32,8]), wie in Abbildung 9 dargestellt. Das 5- bzw. 10-Jahres-rezidivfreie Überleben ließ sich auf 23,6% bzw. 11,6% beziffern.

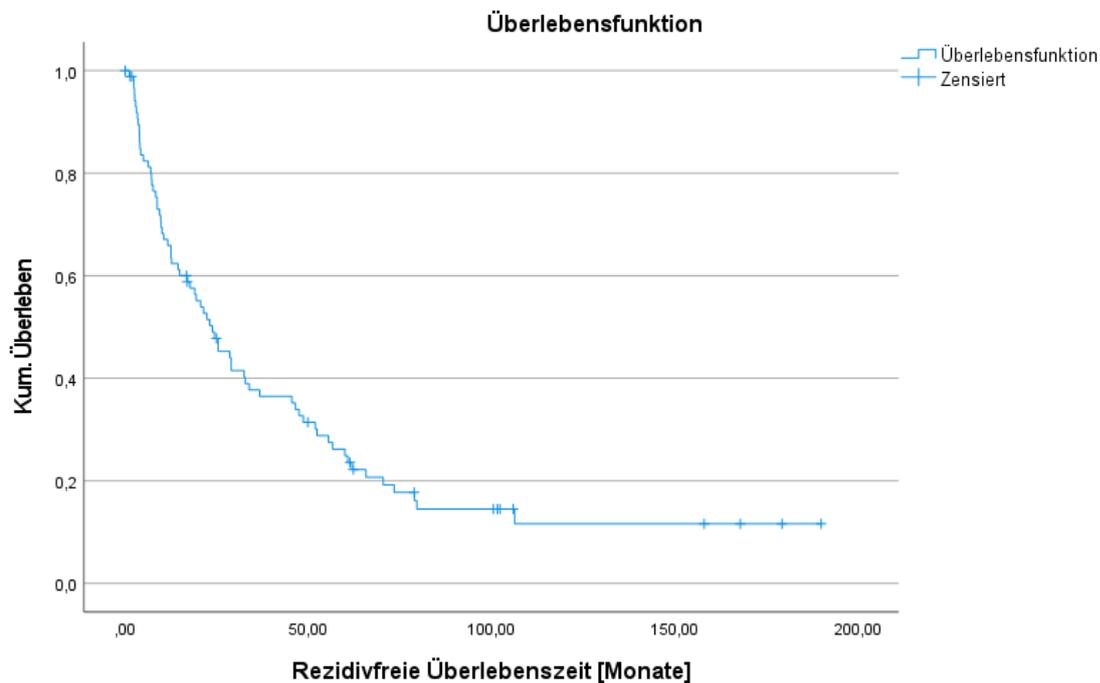


Abb. 9: Rezidivfreie Überlebenszeit aller Patientinnen.

4.6.1. Lokales Rezidiv an der Vulva

28 der 88 Patientinnen (31,8%) entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein Lokalrezidiv an der Vulva als Erstmanifestation des Rezidivs. Von den Patientinnen mit einem Lokalrezidiv der Vulva als Erstmanifestation des Rezidivs (n=28) wurden 27 Frauen (96,4%) zuvor primär operiert. Der mediane Absetzungsrand bei diesen Patientinnen betrug 1,75 mm (IQR 1-4,25). Ein Lymphgefäßeinbruch lag initial bei vier der 28 Patientinnen (14,3%) und ein Blutgefäßeinbruch bei drei der 28 Patientinnen (10,7%) vor. Histopathologisch betrug das Grading zuvor bei vier Patientinnen (14,3%) G1, bei 19 Patientinnen (67,9%) G2 und bei fünf Patientinnen (17,9%) G3. Bei zwei der 28 Patientinnen (7,1%) wurde initial eine Sentinellymphonodektomie durchgeführt, welche bei einer der 28 Patientinnen (3,6%) Lymphknotenmetastasen zeigte. Eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie wurde zuvor primär bei 16 der 28 Patientinnen (57,1%) durchgeführt. Insgesamt fanden sich bei acht der 28 Patientinnen (28,6%) Leistenlymphknotenmetastasen. Eine Patientin (3,6%) dieser Untergruppe erhielt in der Primärsituation eine pelvine Lymphonodektomie, welche keine pelvinen Metastasen nachwies. Bei drei Patientinnen (10,7%) hatte die Lymphknotenmetastase bereits die Kapsel durchbrochen.

Zehn der 28 Patientinnen (35,7%) mit Lokalrezidiven wurden in der Primärsituation bestrahlt, davon neun von 28 Patientinnen (32,1%) adjuvant und eine von 28 Patientinnen (3,6%)

definitiv. In sieben Fällen (25%) der 28 Patientinnen mit Lokalrezidiv wurde unter anderem die Vulva, in neun Fällen (32,1%) unter anderem die Leiste und in sechs Fällen (21,4%) unter anderem das Becken bestrahlt. Die mediane Bestrahlungsdauer betrug 47,5 Tage (IQR 41,25-59,75). Es wurde eine mediane Einzeldosis von 1,8 Gy (IQR 1,8-1,8) angewandt. Die mediane Gesamtdosis betrug 50,4 Gy (IQR 48,3025-52,65). Die Vulva wurde median mit einer Dosis von 50,4 Gy (IQR 43,21-50,4) bestrahlt. Eine Patientin (3,6%) erhielt in der Primärsituation zudem eine Chemotherapie. Die Primärtherapien der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva sind in Abbildung 10 dargestellt.

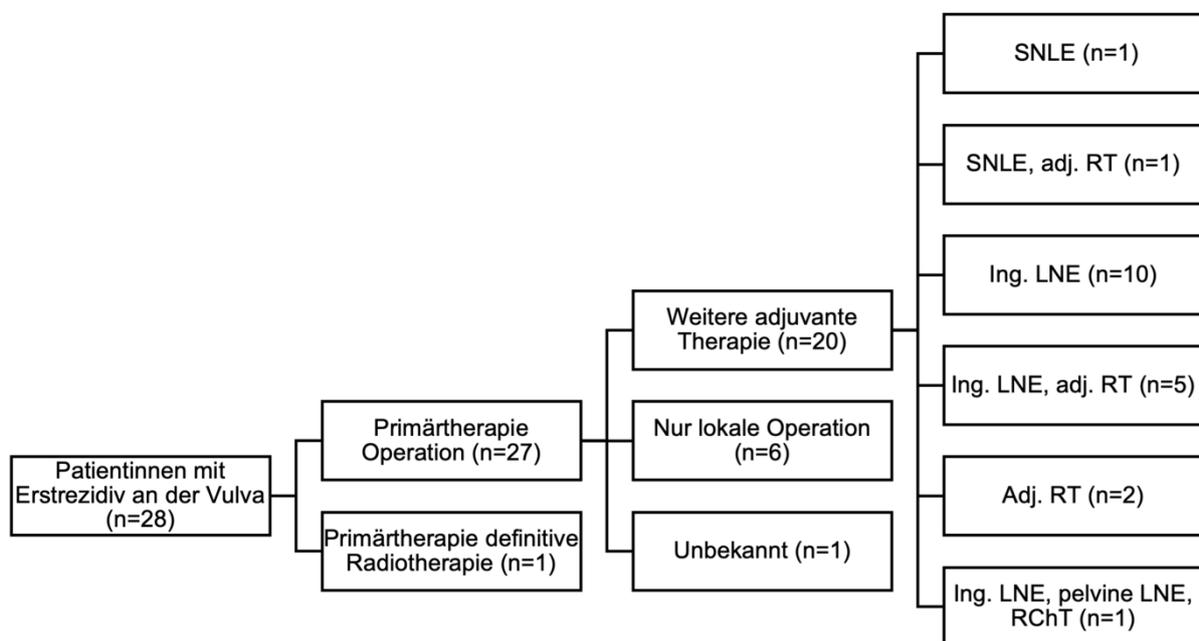


Abb. 10: Primärtherapie der Patientinnen mit Erstrezidiv im Bereich der Vulva.

(SNLE: Sentinellymphonodektomie, adj.: adjuvant, RT: Radiotherapie, ing.: inguofemorale, LNE: Lymphonodektomie, RChT: Radiochemotherapie).

Die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva betrug im Median 83,8 Monate (95%-KI[61,6-106]). Das 5- bzw. 10-Jahres Gesamtüberleben dieser Patientinnengruppe betrug 65,3% bzw. 25,1%. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Erstrezidivs in dieser Gruppe belief sich auf 12,6 Monate (95%-KI[2,7-22,5]). Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit sind in Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 17 der 28 Patientinnen (60,7%) verstorben, davon acht der 28 Patientinnen (28,6%) durch das Vulvakarzinom, zwei der 28 Patientinnen (7,1%) durch eine andere Todesursache und bei sieben der 28 Patientinnen (25%) war die Todesursache unbekannt. Tabelle 13 und 14 stellen die Daten der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva dar.

Tab. 13: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.

Klinische Charakteristika	Pat. mit Erstrezidiv an der Vulva (n=28)
Primärtherapie Operation Nein Ja	1 (3,6%) 27 (96,4%)
Lymphgefäßeinbruch (L) L0 L1 Fehlend	11 (39,3%) 4 (14,3%) 13 (46,4%)
Blutgefäßeinbruch (V) V0 V1 Fehlend	12 (42,9%) 3 (10,7%) 13 (46,4%)
Grading G1 G2 G3	4 (14,3%) 19 (67,9%) 5 (17,9%)
Absetzungsrand im Gesunden [mm]	1,75 (1; 4,25)
Resektionsstatus (in der Primärsituation) R0 R1 Nicht primär operiert Fehlend	18 (64,3%) 3 (10,7%) 1 (3,6%) 6 (21,4%)
T-Klassifikation T1 T1a T1b T2 T3 Fehlend	1 (3,6%) 4 (14,3%) 9 (32,1%) 9 (32,1%) 1 (3,6%) 4 (14,3%)
Sentinellymphonodektomie (in der Primärsituation) Nein Ja Fehlend	25 (89,3%) 2 (7,1%) 1 (3,6%)
Sentinellymphknotenstatus Negativ Positiv	1 (3,6%) 1 (3,6%)
Inguinofemorale Lymphonodektomie (in der Primärsituation) Nein Ja Nicht primär operiert Fehlend	10 (35,7%) 16 (57,1%) 1 (3,6%) 1 (3,6%)
Lymphknotenstatus der Leiste(n) (nach SNLE und/oder LNE) Negativ Positiv	11 (39,3%) 7 (25%)
Kapseldurchbruch der Leistenmetastase ece- ece+ Fehlend	2 (7,1%) 3 (10,7%) 2 (7,1%)

Pelvine Lymphonodektomie (in der Primärsituation)	
Nein	26 (92,9%)
Ja	1 (3,6%)
Fehlend	1 (3,6%)
Pelviner Lymphknotenstatus	
Negativ	1 (3,6%)
Bestrahlung (in der Primärsituation)	
Keine Bestrahlung	18 (64,3%)
Adjuvante Bestrahlung	9 (32,1%)
Definitive Bestrahlung	1 (3,6%)
Zielvolumina (in der Primärsituation)	
Vulva, Leisten beidseits	2 (7,1%)
Vulva, linke Leiste	1 (3,6%)
Vulva, Leisten beidseits, Becken	1 (3,6%)
Vulva, Becken	1 (3,6%)
Vulva, Vagina, Leisten beidseits, Becken	2 (7,1%)
Leisten beidseits	1 (3,6%)
Rechte Leiste, rechte Iliakalregion	2 (7,1%)
Bestrahlungsdauer [Tage]	47,5 (41,25; 59,75)
Einzel dosis [Gy]	1,8 (1,8; 1,8)
Gesamtdosis [Gy]	50,4 (48,30; 52,65)
Chemotherapie (in der Primärsituation)	
Nein	27 (96,4%)
Ja	1 (3,6%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

Tab. 14: Onkologische Ergebnisse der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.

Onkologische Ergebnisse	Pat. mit Erstrezidiv an der Vulva (n=28)
Tod	
Nein	11 (39,3%)
Ja	17 (60,7%)
Todesursache	
Vulvakarzinom	8 (28,6%)
Andere Todesursache	2 (7,1%)
Fehlend	7 (25%)

Qualitative Daten werden dargestellt als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

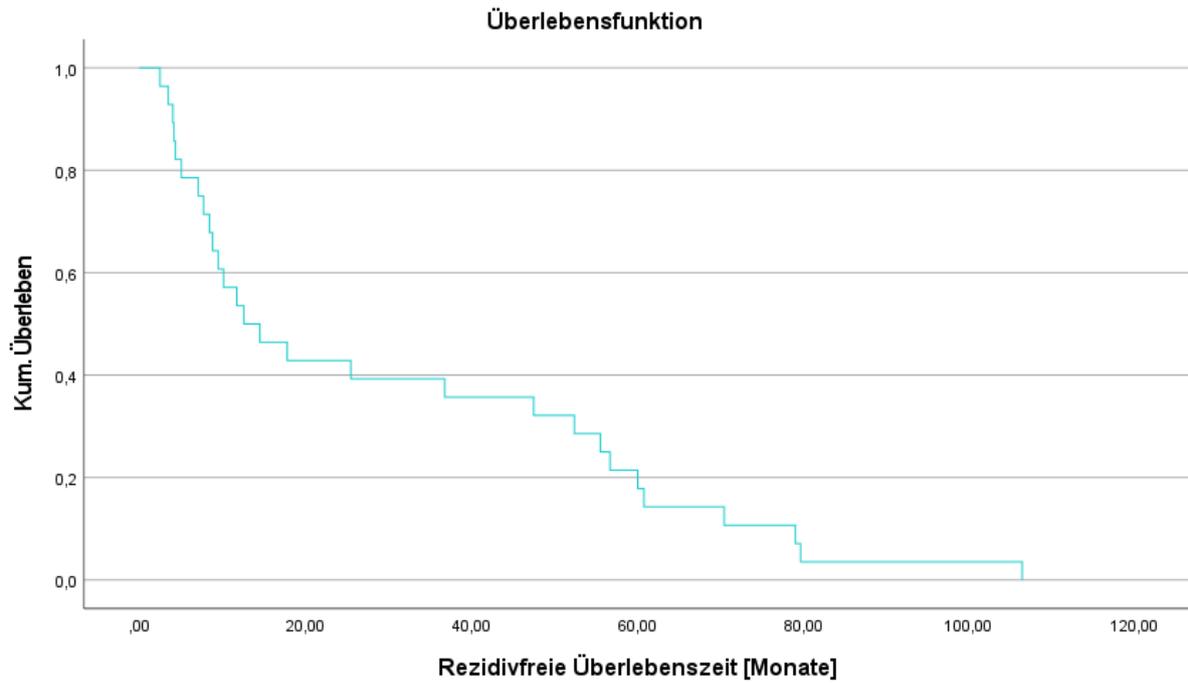


Abb. 11: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.

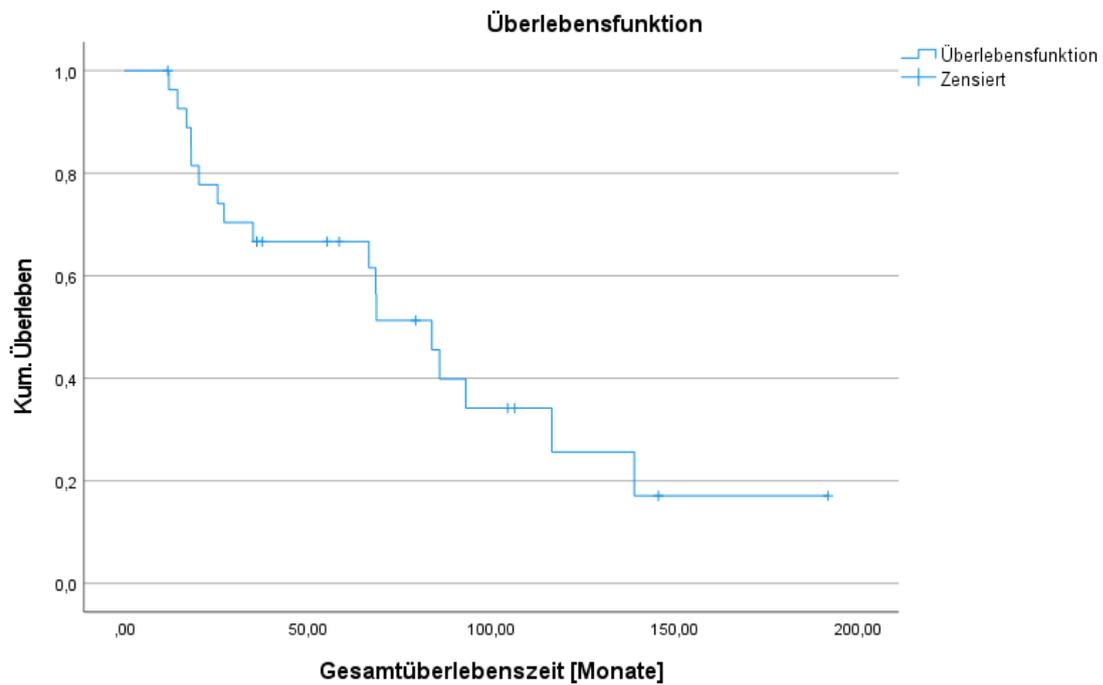


Abb. 12: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.

4.6.1.1. Rezidivtherapie nach Erstrezidiv an der Vulva

Nach Manifestation des Rezidivs an der Vulva wurden neun (32,1%) der 28 Patientinnen bestrahlt, drei Patientinnen (10,7%) wurden erneut operiert, zwei Patientinnen (7,1%) wurden sowohl bestrahlt als auch operiert und bei 14 Patientinnen (50%) ist die weitere Rezidivtherapie unklar, da extern erfolgt und nicht verfügbar. Die Rezidivtherapien sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tab. 15: Rezidivtherapie nach Erstrezidiv an der Vulva.

Rezidivtherapie	Pat. mit Erstrezidiv an der Vulva (n=28)
Radiotherapie	9 (32,1%)
Re-Operation	3 (10,7%)
Re-Operation und Radiotherapie	2 (7,1%)
Weitere Therapie unbekannt	14 (50%)

Qualitative Daten werden angegeben als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

4.6.1.2. Margins

Der mediane Absetzungsrand bei einer Absetzung im Gesunden bei den primär operierten Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva (n=28) betrug wie oben erwähnt 1,75 mm (IQR 1-4,25). Fünf (17,9%) der 28 Patientinnen hatten einen knappen Absetzungsrand bis einschließlich 3 mm: zwei Patientinnen (7,1%) 1 mm, eine Patientin (3,6%) 1,5 mm, eine Patientin (3,6%) 2 mm, eine Patientin (3,6%) 3 mm. Eine Patientin (3,6%) hatte einen Absetzungsrand von 8 mm. Bei 16 Patientinnen (57,1%) ist der Absetzungsrand leider nicht dokumentiert bei einer R0-Resektion. Von den fünf Patientinnen (17,9%) mit knappem Absetzungsrand (≤ 3 mm) wurden drei Patientinnen (10,7%) adjuvant bestrahlt, davon eine Patientin (3,6%) simultan mit Chemotherapie.

Bei fünf (17,9%) der 28 Patientinnen lag nach Operation eine R1-Situation vor: bei zwei Patientinnen (7,1%) wurde durch eine Nachresektion ein R0-Zustand erreicht mit unbekanntem Absetzungsrand, eine Patientin (3,6%) erhielt eine Nachresektion, welche tumorfrei blieb, eine Patientin (3,6%) erhielt nach lokaler Operation und Sentinellymphonodektomie adjuvant eine Radiotherapie mit Zielvolumen der Lymphabflussgebiete bei positivem Sentinellymphknoten und bei einer Patientin (3,6%) ist die weitere Therapie nach R1-Status unklar.

4.6.2. Inguinales Rezidiv

Von den 88 hier betrachteten Patientinnen entwickelten 13 Patientinnen (14,8%) im Nachbeobachtungszeitraum als Erstrezidiv ein inguinales Rezidiv. Primär hatte keine der 13 Patientinnen mit Leistenrezidiv eine befallene Leiste.

Die Primärtherapie dieser Patientinnengruppe ist in Abbildung 13 dargestellt. Bei 12 (92,3%) dieser 13 Patientinnen wurde als Primärtherapie eine Operation durchgeführt. Der mediane Absetzungsrand im Gesunden war 1 mm (IQR 1-7,75). Bei einer (7,7%) der 13 Patientinnen ließ sich kein R0-Zustand erreichen, bei einer anderen Patientin (7,7%) wurde ein R0-Zustand erst durch eine Nachresektion erreicht. Eine Patientin (7,7%) wurde nach Erstdiagnose zunächst nicht weiter behandelt, der Grund ließ sich nicht rekonstruieren.

Zusätzlich erhielten in der Primärsituation sechs (46,2%) der 13 Patientinnen nur eine Sentinellymphonodektomie, eine Patientin (7,7%) erhielt eine Sentinel-, inguinofemorale, pelvine Lymphonodektomie sowie eine adjuvante Radiotherapie, jedoch nur auf die Vulva (ohne Leisten), zwei (15,4%) der 13 Patientinnen erhielten primär zusätzlich eine inguinofemorale Lymphonodektomie, zwei (15,4%) der 13 Patientinnen erhielten in der Primärsituation nur die Vulvektomie ohne adjuvante Therapie und eine (7,7%) der 13 Patientinnen erhielt eine adjuvante Radiotherapie auf die Vulva und die Leisten.

Bei den zwei Patientinnen (15,4%), die als Primärtherapie ebenfalls eine adjuvante Radiotherapie erhielten, dauerte die Bestrahlung jeweils 61 und 97 Tage. Es kam bei beiden Patientinnen eine Einzeldosis von 1,8 Gy zum Einsatz und die Gesamtdosis betrug jeweils 59,4 Gy und 60 Gy.

Die Leisten der einen Patientin (7,7%) mit adjuvanter Radiotherapie auf die Leisten wurden jeweils mit 50 bzw. 60 Gy bestrahlt.

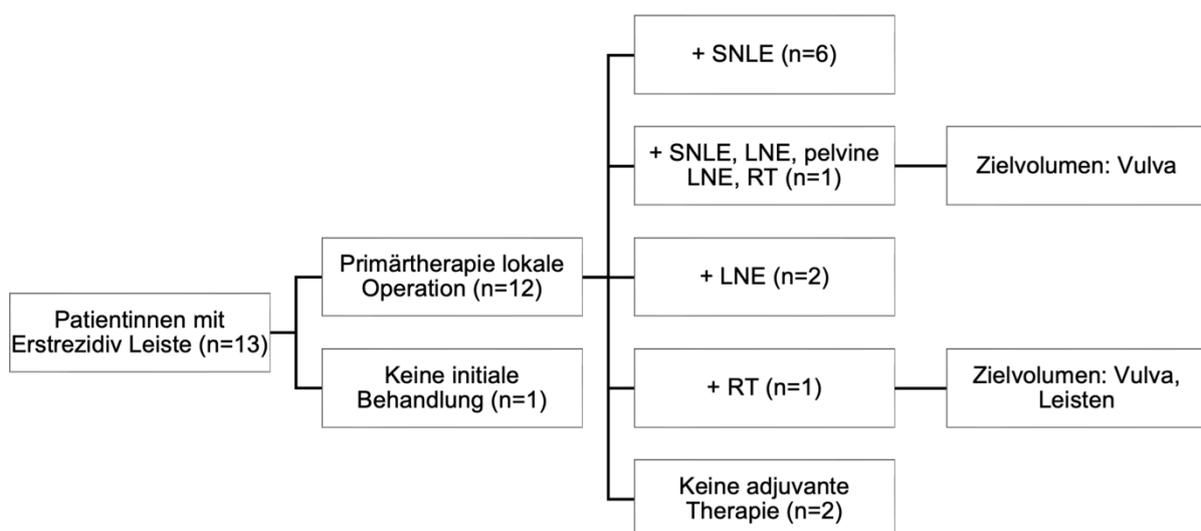


Abb. 13: Primärtherapie der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Leiste.

(SNLE: Sentinellymphonodektomie, LNE: Lymphonodektomie, RT: Radiotherapie).

Das mediane Gesamtüberleben für diese Patientinnengruppe (n=13) betrug 151,9 Monate (95%-KI nicht berechenbar, IQR 151,9-32,8, Mittelwert 98,6 Monate, Standardfehler des Mittelwerts 19,6, 95%-KI des Mittelwerts (60,1-137,1)). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Leistenrezidivs betrug bei diesen Patientinnen (n=13) 9,8 Monate (95%-KI[3,5-16,2]). Die Überlebenszeiten sind in Abbildungen 14 und 15 dargestellt.

Sechs der 13 Patientinnen (46,2%) waren am Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben, bei drei Patientinnen (23,1%) handelte es sich bei der Todesursache um das Vulvakarzinom, bei den anderen drei Patientinnen (23,1%) war die Todesursache unbekannt. Tabelle 16 und 17 fassen die Daten der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv zusammen.

Tab. 16: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.

Klinische Charakteristika	Pat. mit inguinalem Erstrezidiv (n=13)
Grading	
G1	1 (7,7%)
G2	10 (76,9%)
G3	2 (15,4%)
Primärtherapie OP	
Nein	1 (7,7%)
Ja	12 (92,3%)
Resektionsstatus	
R0	10 (76,9%)
R1	1 (7,7%)
Keine primäre OP durchgeführt	1 (7,7%)
Fehlend	1 (7,7%)
Absetzungsrand im Gesunden [mm]	1 (1; 7,75)
Sentinellymphonodektomie (in der Primärsituation)	
Nein	5 (38,5%)
Ja	7 (53,8%)
Fehlend	1 (7,7%)
Sentinellymphknotenstatus	
Negativ	7 (53,8%)
Inguinofemorale Lymphonodektomie (in der Primärsituation)	
Nein	10 (76,9%)
Ja	3 (23,1%)
Lymphknotenstatus der Leiste(n) (nach SNLE und/oder LNE)	
Negativ	9 (69,2%)
Pelvine Lymphonodektomie (in der Primärsituation)	
Nein	12 (92,3%)
Ja	1 (7,7%)
Bestrahlung (in der Primärsituation)	
Keine Bestrahlung	11 (84,6%)
Adjuvante Bestrahlung	2 (15,4%)
Zielvolumen	
Vulva	1 (7,7%)
Vulva, Leisten beidseits	1 (7,7%)
Bestrahlungsdauer [Tage] (n=2)	61 und 97
Einzel dosis [Gy] (n=2)	1,8 und 1,8
Gesamtdosis [Gy] (n=2)	59,4 und 60

Quantitative Daten werden dargestellt als Median (Q25; Q75) und qualitative als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

Tab. 17: Onkologische Ergebnisse der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.

Onkologische Ergebnisse	Pat. mit inguinalem Erstrezidiv (n=13)
Tod	
Nein	7 (53,8%)
Ja	6 (46,2%)
Todesursache	
Vulvakarzinom	3 (23,1%)
Fehlend	3 (23,1%)

Qualitative Daten werden dargestellt als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

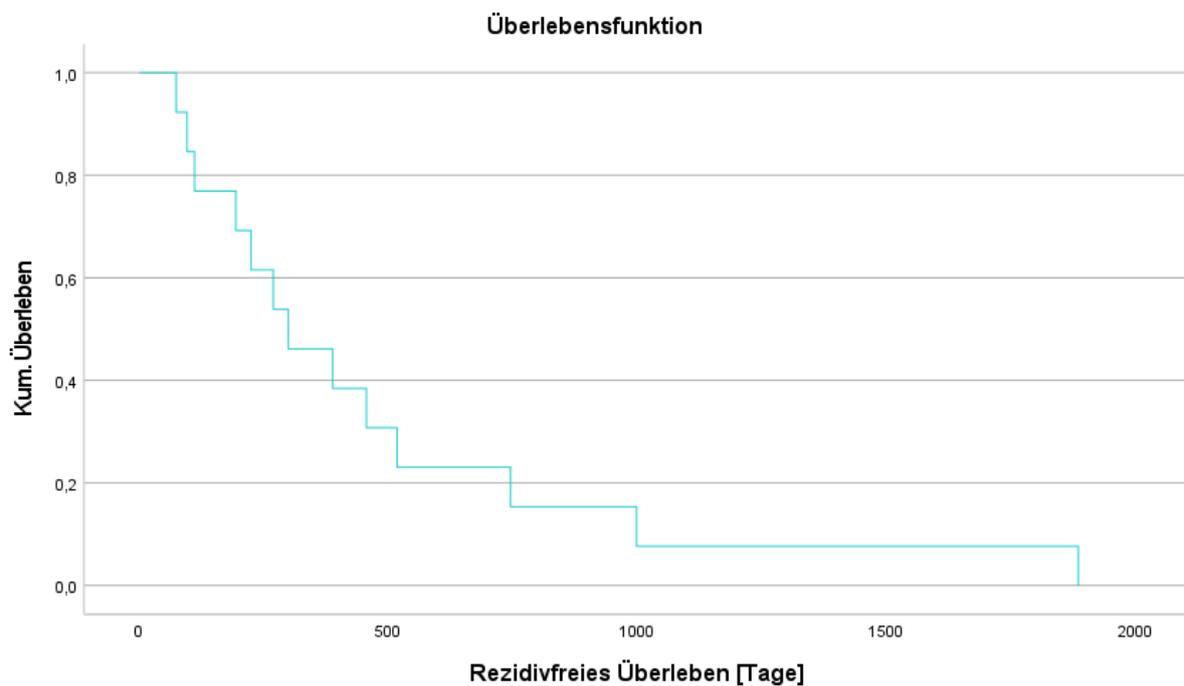


Abb. 14: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.

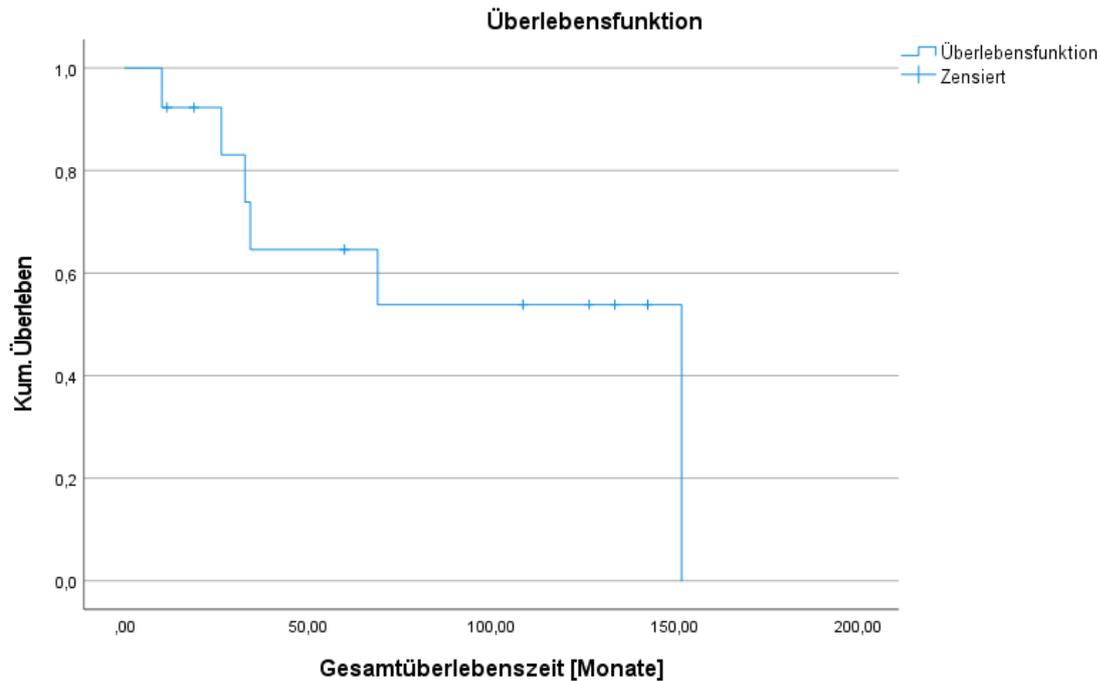


Abb. 15: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.

4.6.2.1. Rezidivtherapie nach inguinalem Rezidiv

Tabelle 18 zeigt die Rezidivtherapie nach Manifestation des inguinalen Erstrezidivs. Nach Rezidivmanifestation erhielten zwei (15,4%) der 13 Patientinnen eine Radiochemotherapie, eine Patientin (7,7%) erhielt eine inguinofemorale Lymphonodektomie, eine Patientin (7,7%) erhielt eine inguinofemorale Lymphonodektomie und Radiotherapie, eine Patientin (7,7%) erhielt eine inguinofemorale Lymphonodektomie und Radiochemotherapie, eine (7,7%) Patientin erhielt eine Re-Operation (nicht näher spezifiziert) und Radiotherapie, vier Patientinnen (30,8%) erhielten eine Radiatio und einer weiteren Patientin (7,7%) wurde die Radiotherapie empfohlen, sie entschied sich jedoch für eine alternative Heilmethode. Bei zwei Patientinnen (15,4%) ist die Rezidivtherapie unbekannt.

Tab. 18: Rezidivtherapie nach inguinalem Erstrezidiv.

Rezidivtherapie	Pat. mit inguinalem Erstrezidiv (n=13)
Radiochemotherapie	2 (15,4%)
Radiotherapie	4 (30,8%)
Lymphonodektomie	1 (7,7%)
Lymphonodektomie und Radiochemotherapie	1 (7,7%)
Lymphonodektomie und Radiotherapie	1 (7,7%)
Re-OP und Radiotherapie	1 (7,7%)
Alternative Heilmethode	1 (7,7%)
Weitere Therapie unbekannt	2 (15,4%)

Qualitative Daten werden angegeben als absolute Anzahl (relative Häufigkeit).

4.6.3. Fernmetastase als Erstrezidiv

Eine Patientin (1,1%) entwickelte nach 10,6 Monaten als Erstrezidiv pulmonale Metastasen sowie eine Pleura- und Peritonealkarzinose. Diese Patientin war 45 Jahre alt bei Diagnosestellung. Die Patientin wurde primär operiert. Histopathologisch handelte es sich um einen G1-Tumor ohne Lymph- oder Blutgefäßeinbruch. Nach Operation bestand ein R1-Zustand. Adjuvant wurde die Patientin bestrahlt mit 63 Gy in 1,8 Gy Einzeldosis mit dem Zielvolumen der Leisten beidseits, des Beckens und der Analregion. Die Patientin war 12,3 Monate nach Diagnosestellung verstorben. Als Todesursache wird das Vulvakarzinom angegeben.

4.6.4. Multilokuläre Rezidive

Fünf Patientinnen (5,7%) hatten als Erstrezidiv multiple Rezidivlokalisationen.

Bei einer Patientin (1,1%) waren als Erstrezidiv die Vulva, die Leisten und das Becken betroffen. Diese Patientin erhielt initial eine lokale Operation mit Sentinellymphknotenentfernung, welcher links metastatisch befallen war, sodass zusätzlich eine komplette inguinofemorale Lymphonodektomie der linken Leiste erfolgte, welche tumorfrei blieb. Eine adjuvante Radiatio erfolgte nicht. Nach 33,9 Monaten entwickelte sie das oben beschriebene multilokuläre Rezidiv. Als Rezidivtherapie erfolgte eine palliative Bestrahlung, welche jedoch nach sieben Sitzungen aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands der Patientin abgebrochen wurde. Die Patientin ist nach 36 Monaten verstorben, als Todesursache wird das metastasierte Vulvakarzinom angegeben.

Drei Patientinnen (3,4%) entwickelten als erste Rezidive Lymphknotenmetastasen inguinal und pelvin: Von diesen drei Patientinnen erhielt eine Patientin (1,1%) initial eine lokale Operation und Sentinellymphknotenentfernung. Als Rezidivtherapie wurde eine Radiochemotherapie durchgeführt. Die Patientin ist nach 58,3 Monaten verstorben. Eine weitere Patientin (1,1%) erhielt primär nur eine lokale Operation. Nach Rezidiv wurde eine Radiotherapie durchgeführt. Diese Patientin ist nach 63,3 Monaten verstorben. Die dritte Patientin mit inguinalem und pelvinem Erstrezidiv erhielt initial eine lokale Operation mit Sentinellymphknotenentfernung sowie eine adjuvante Radiatio auf die Vulva. Als Rezidivtherapie wurde eine erneute Radiotherapie durchgeführt. Das Überleben wurde nach 37 Monaten beim letzten Kontakt zensiert.

Eine Patientin (1,1%) hatte als erstes Rezidiv nach 28,7 Monaten ein lokales Rezidiv der Vulva sowie eine Peritonealkarzinose. Die Primärtherapie dieser Patientin bestand aus einer definitiven Radiotherapie mit den Zielvolumina der Vulva, beider Leisten und des kleinen Beckens. Die Rezidivtherapie dieser Patientin konnte nicht rekonstruiert werden, das Überleben wurde nach 35,2 Monaten beim letzten Kontakt zensiert.

4.7. Überleben

4.7.1. Demographische Faktoren

Unterteilt man die Patientinnen in zwei Gruppen bis einschließlich 65 Jahre (n=40) und älter als 65 Jahre (n=48), so zeigte sich das Gesamtüberleben für die Patientinnen älter als 65 Jahre erwartungsgemäß signifikant kürzer (Mdn=46,5 Monate, 95%-KI[15,3-77,7], p-Wert \leq 0,001) im Vergleich zu der jüngeren Gruppe (Median nicht erreicht). Das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben für die beiden Altersgruppen betrug jeweils 44,5% bzw. 14,8% für die Patientinnen älter als 65 Jahre und 70,6% bzw. 54,9% für Patientinnen bis einschließlich 65 Jahre. Die Unterschiede sind in Abbildung 16 dargestellt.

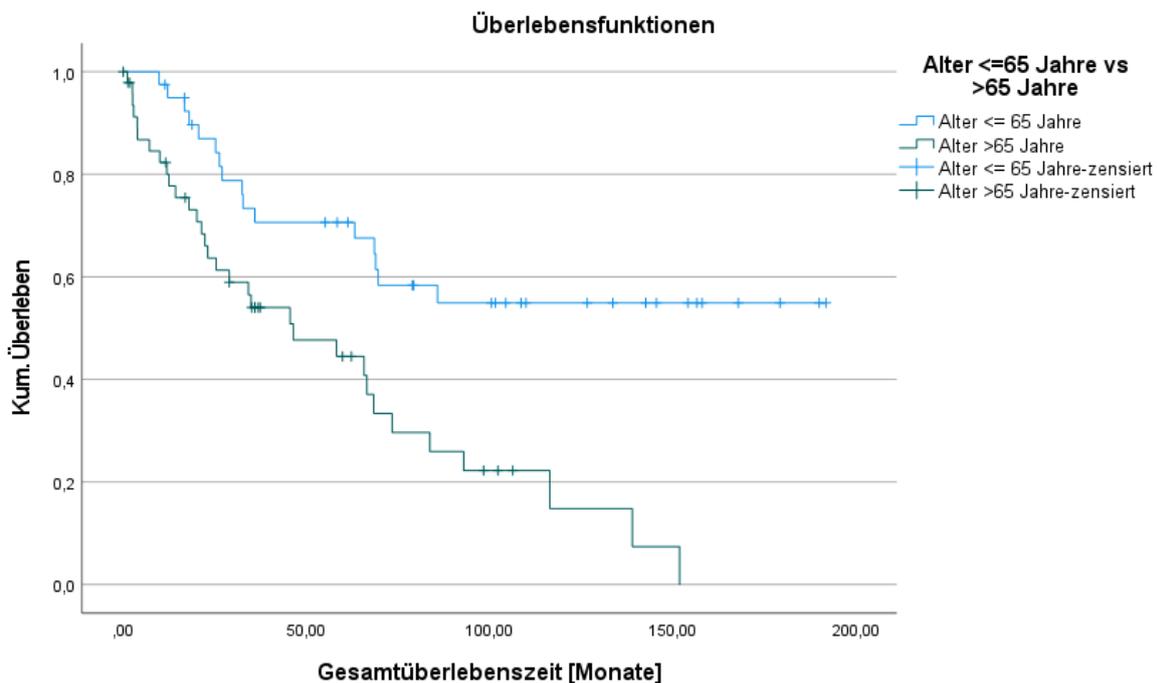


Abb. 16: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Alter.

Bezogen auf das rezidivfreie Überleben fand sich ebenfalls eine signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit für die Patientinnen bis einschließlich 65 Jahre bei Diagnosestellung mit 32,6 Monaten (95%-KI[13,2-51,9]) im Vergleich zu 21,5 Monaten (95%-KI[13,7-29,3], p=0,02) der jüngeren Patientinnen. Das 5- bzw. 10-Jahres rezidivfreie Überleben betrug für die jüngere Gruppe 33,5% bzw. 23,7% und für die ältere Gruppe 19,6% bzw. 0%. Dieser Effekt fand sich ebenso, wenn die Patientinnen in eine Altersgruppe \leq 50 Jahre (n=16) vs. $>$ 50 Jahre (n=72) eingeteilt wurden. Die Patientinnen \leq 50 Jahre hatten ein besseres rezidivfreies Überleben mit median 52 Monaten (95%-KI[34,8-69,1]) im Vergleich zu 19,5 Monaten (95%-KI[9,6-29,4]) bei den Patientinnen älter als 50 Jahre. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant im Log-Rank-Test (p=0,014). Die Unterschiede sind in Abbildung 17 und 18 verbildlicht.

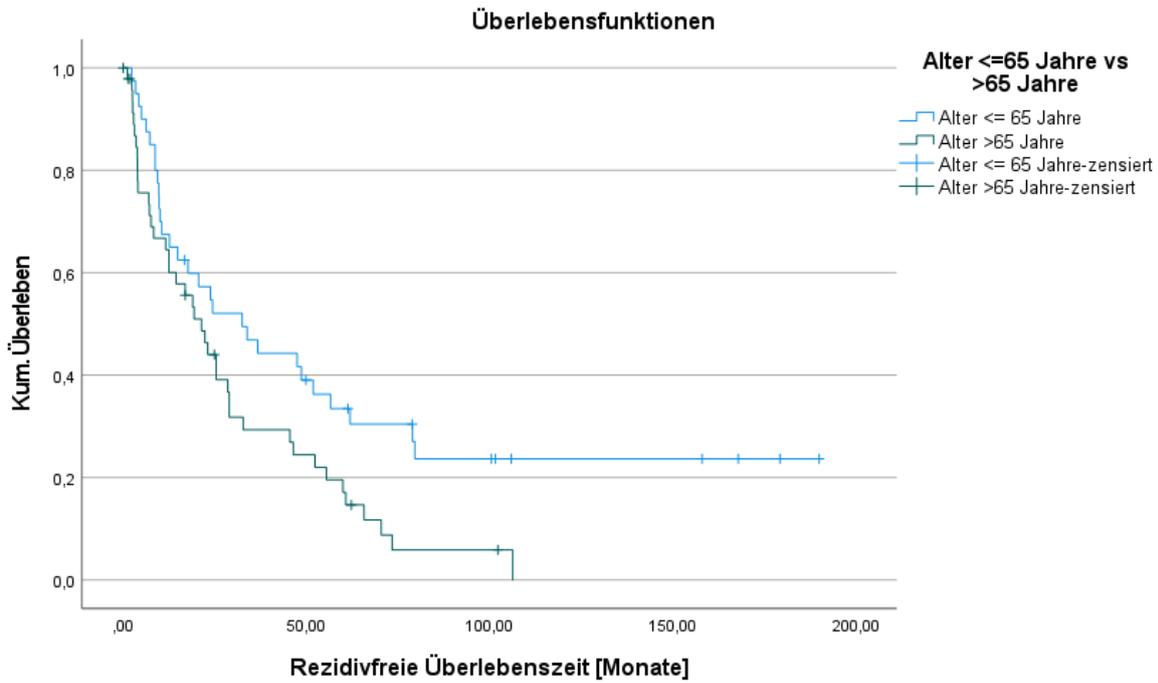


Abb. 17: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen ≤65 Jahre vs. >65 Jahre.

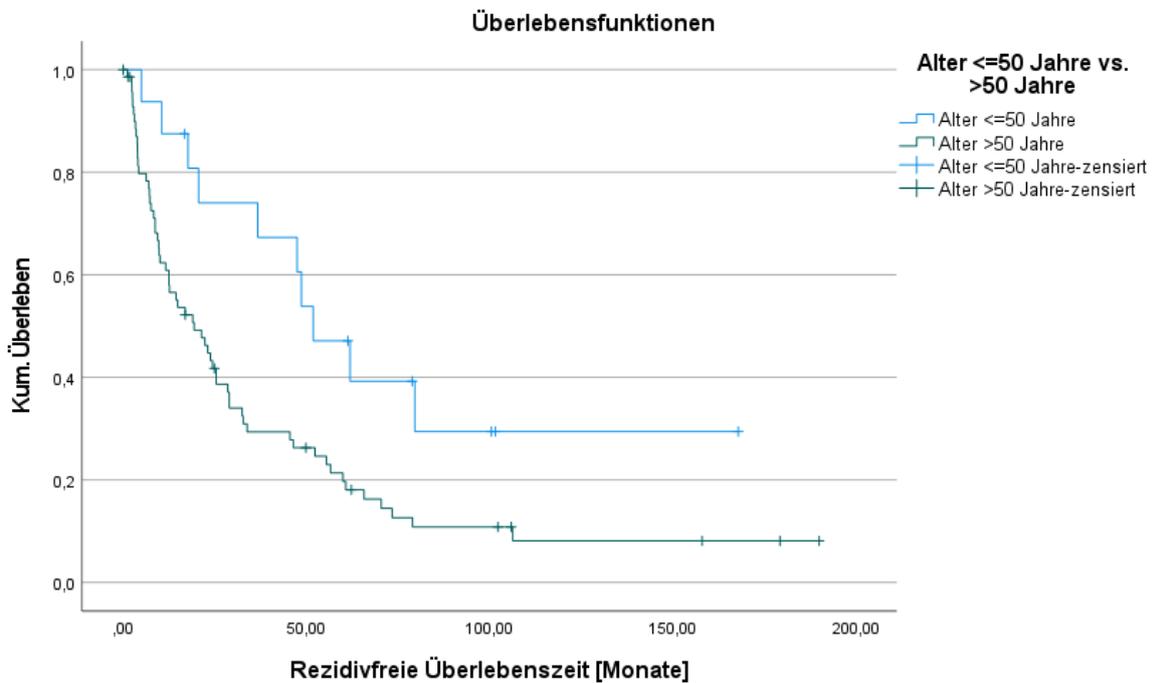


Abb. 18: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen ≤50 Jahre vs. >50 Jahre.

4.7.2. Histopathologische Faktoren

In Abbildung 19 wird dargestellt, dass Patientinnen mit einem Tis-, T1- oder T2-Tumor (n=59) ein besseres medianes Gesamtüberleben von 83,8 Monaten (95%-KI[56,3-111,2]) im Vergleich zu Patientinnen mit einem T3- oder T4-Tumor (n=8) mit einem medianen Überleben von 20,7 Monaten (95%-KI[16-25,4]) aufwiesen. Dieser Unterschied war im Log-Rank-Test statistisch signifikant ($p=0,01$).

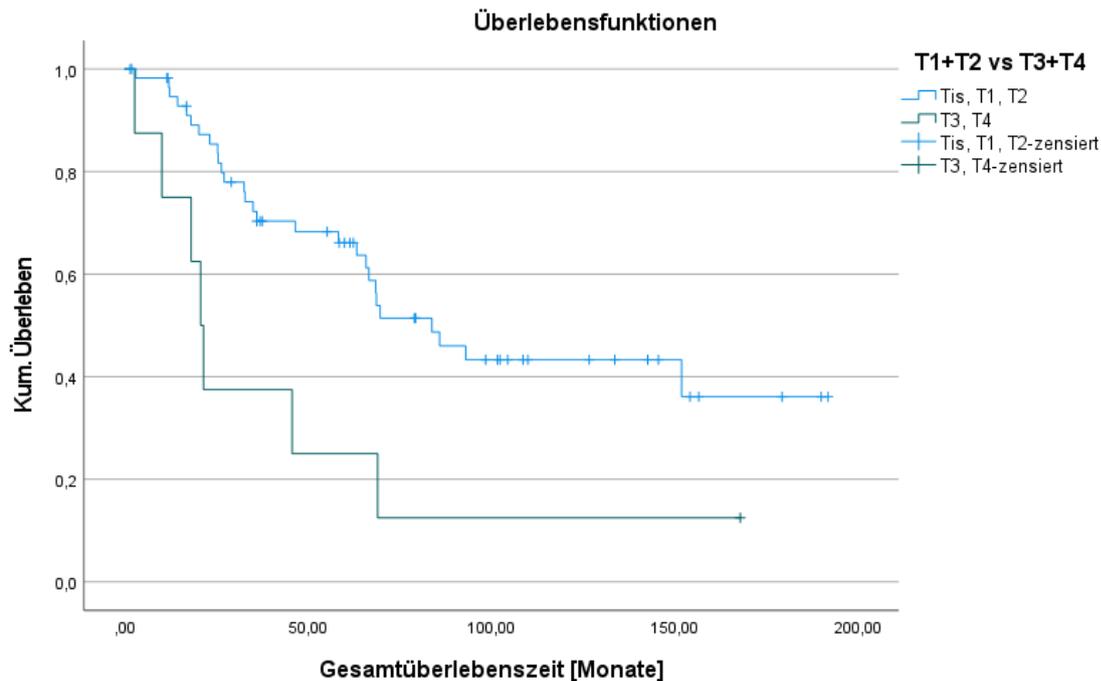


Abb. 19: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach T-Stadium.

Ein ähnlicher Effekt ließ sich für das rezidivfreie Überleben darstellen. Patientinnen mit einem Tis-, T1- oder T2-Tumor hatten ein besseres medianes rezidivfreies Überleben mit 25,5 Monaten (95%-KI[14,4-36,6]) als Patientinnen mit einem T3- oder T4-Tumor mit 7,4 Monaten (95%-KI[0-30,1]), wie Abbildung 20 verdeutlicht. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant im Log-Rank-Test ($p=0,243$).

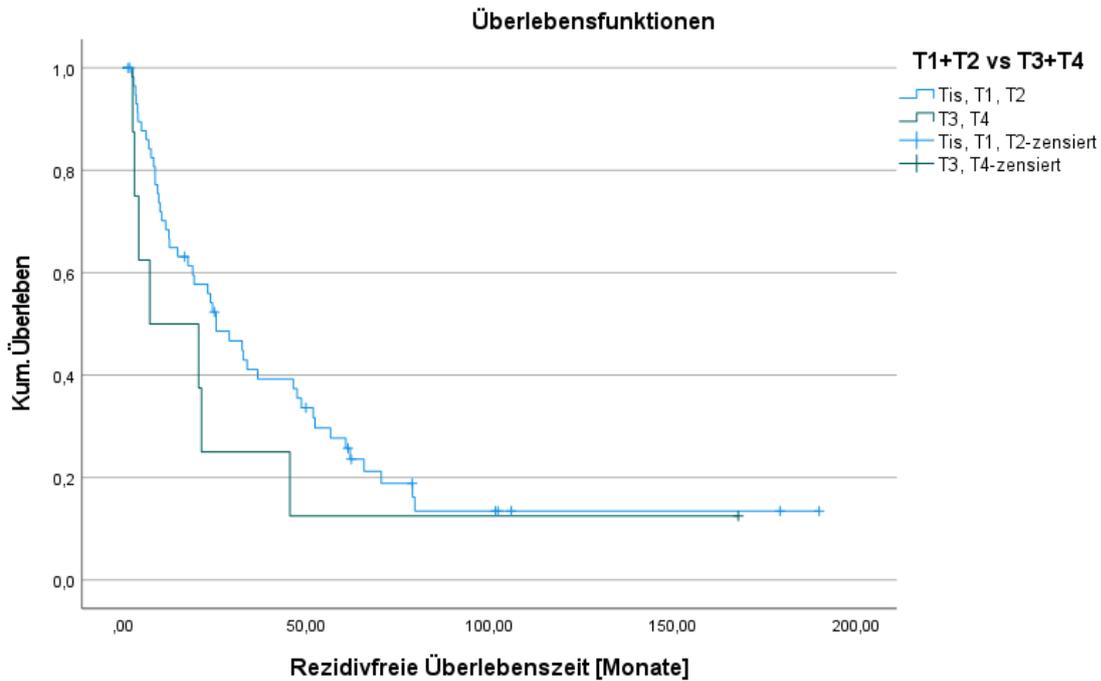


Abb. 20: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach T-Stadium.

Für Patientinnen mit einem Tumordurchmesser größer als 30 mm betrug das mediane Gesamtüberleben 45,6 Monate (95%-KI[27,3-64]), während Patientinnen mit einem Tumordurchmesser bis einschließlich 30 mm ein medianes Gesamtüberleben von 152 Monaten (95%-KI[50,6-252,3]) hatten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant im Log-Rank-Test ($p=0,058$). Die Unterschiede sind in Abbildung 21 verbildlicht.

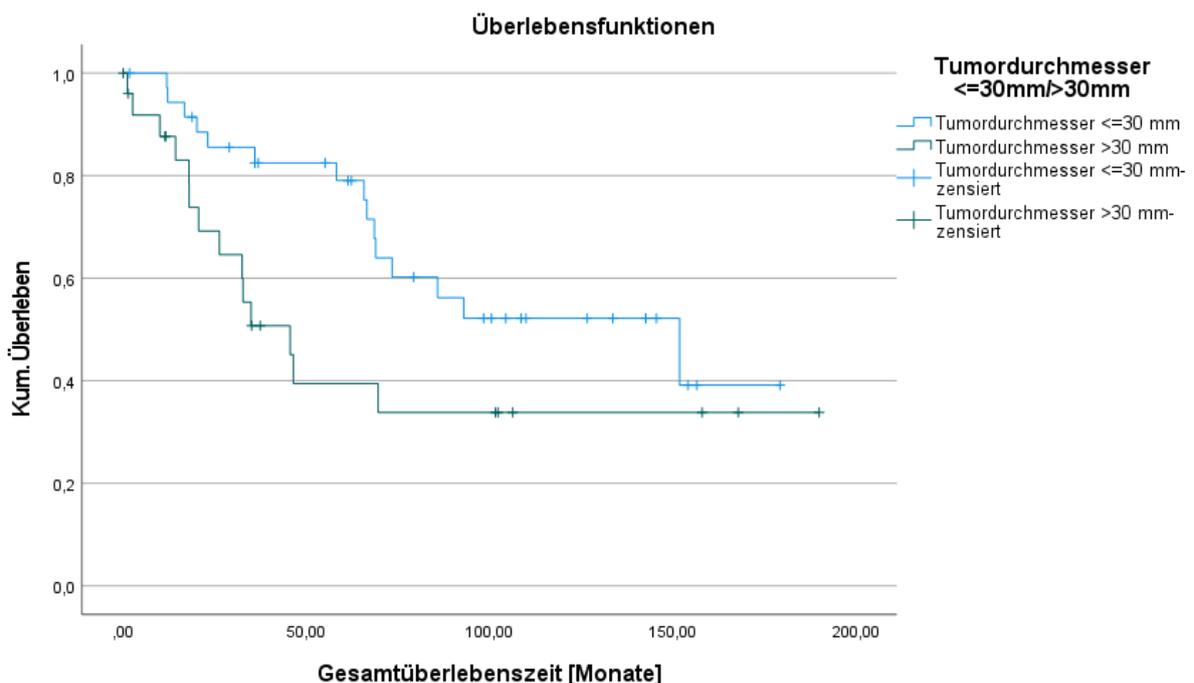


Abb. 21: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Tumordurchmesser.

Für das rezidivfreie Überleben ließ sich nur ein geringer Unterschied durch den Tumordurchmesser berechnen. Patientinnen mit einem Tumordurchmesser bis einschließlich 30 mm hatten ein medianes rezidivfreies Überleben mit 29,1 Monaten (95%-KI[13,8-44,4]) im Vergleich zu Patientinnen mit einem Tumordurchmesser größer 30 mm mit 25,5 Monaten (95%-KI[3-48]), wie in Abbildung 22 dargestellt.

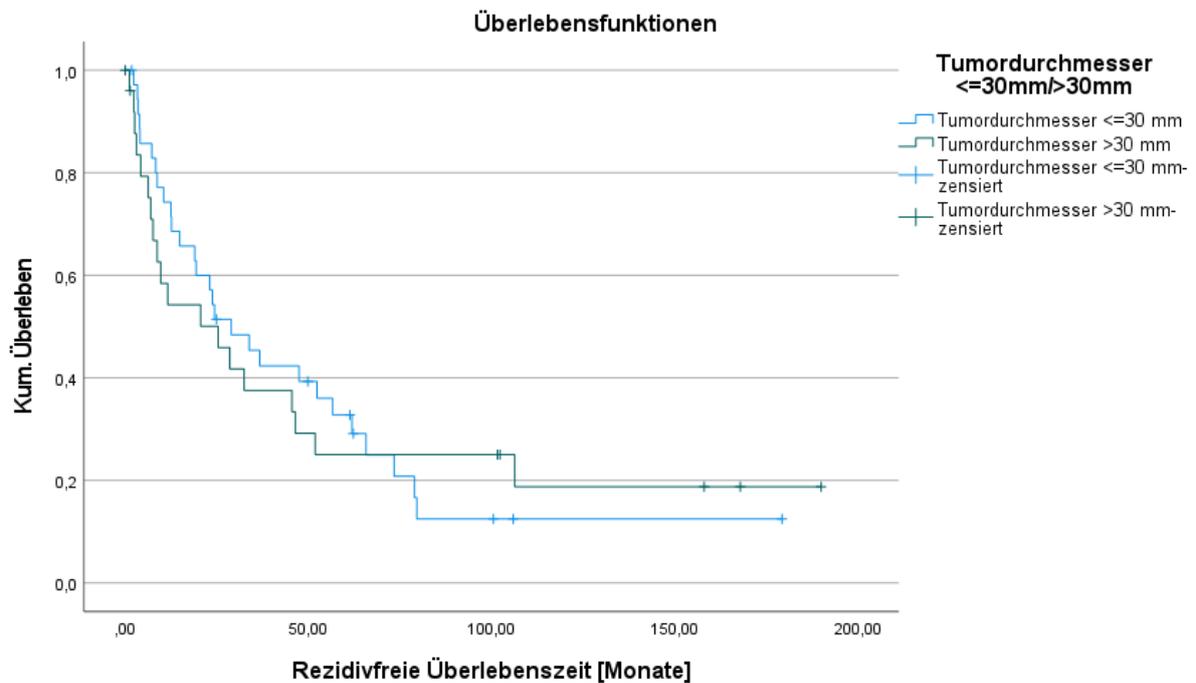


Abb. 22: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Tumordurchmesser.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Lymphgefäßeinbruch (L1) (n=10) betrug 69,7 Monate (95%-KI [0-194,2]). Das mediane 5- bzw. 10 Jahres-Gesamtüberleben dieser Patientinnen belief sich auf 55,6% bzw. 44,4% im Vergleich zu 76,7% bzw. 56,5% der Patientinnen ohne Lymphgefäßeinbruch (L0) (n=38), wie in Abbildung 23 dargestellt.

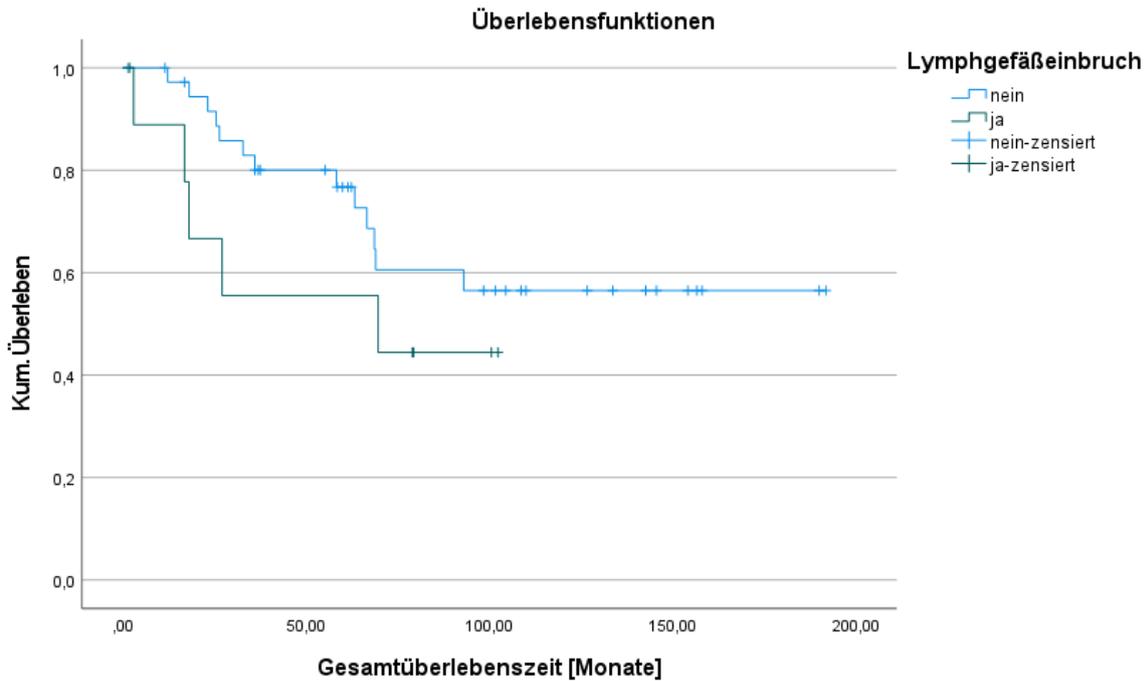


Abb. 23: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Lymphgefäßeinbruch.

Für die rezidivfreie Überlebenszeit fand sich für die Patientinnen mit Lymphgefäßeinbruch eine Zeit von 36,8 Monaten (95%-KI[0-118,6]) im Vergleich zu 25,5 Monaten (95%-KI[22,2-28,7]) bei Patientinnen ohne Lymphgefäßeinbruch, wie in Abbildung 24 dargestellt.

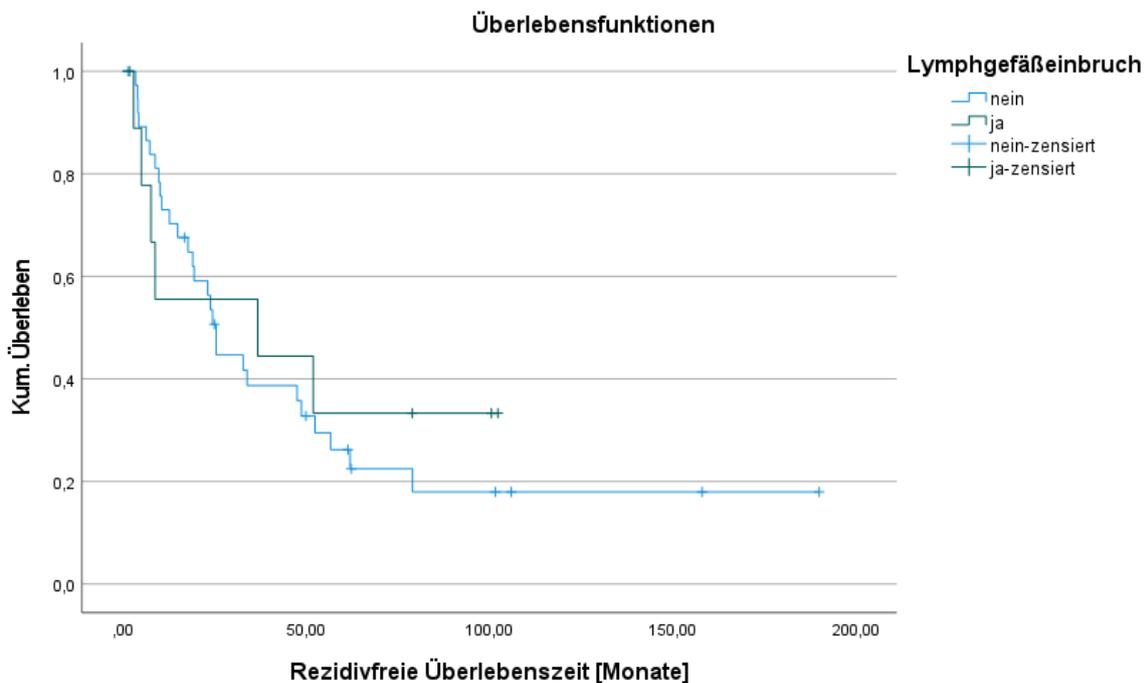


Abb. 24: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Lymphgefäßeinbruch.

Patientinnen mit Blutgefäßeinbruch (V1) (n=6) hatten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 69 Monaten (95%-KI[0-145,3]). Das mediane 5- bzw. 10-Jahresgesamtüberleben betrug 66,7% bzw. 0% bei den Patientinnen mit V1-Status im Vergleich zu den Patientinnen ohne Blutgefäßeinbruch (V0) (n=41) mit 75,5% bzw. 61,4%, wie in Abbildung 25 dargestellt. Dieser Unterschied war statistisch knapp signifikant im Log-Rank-Test ($p=0,05$).

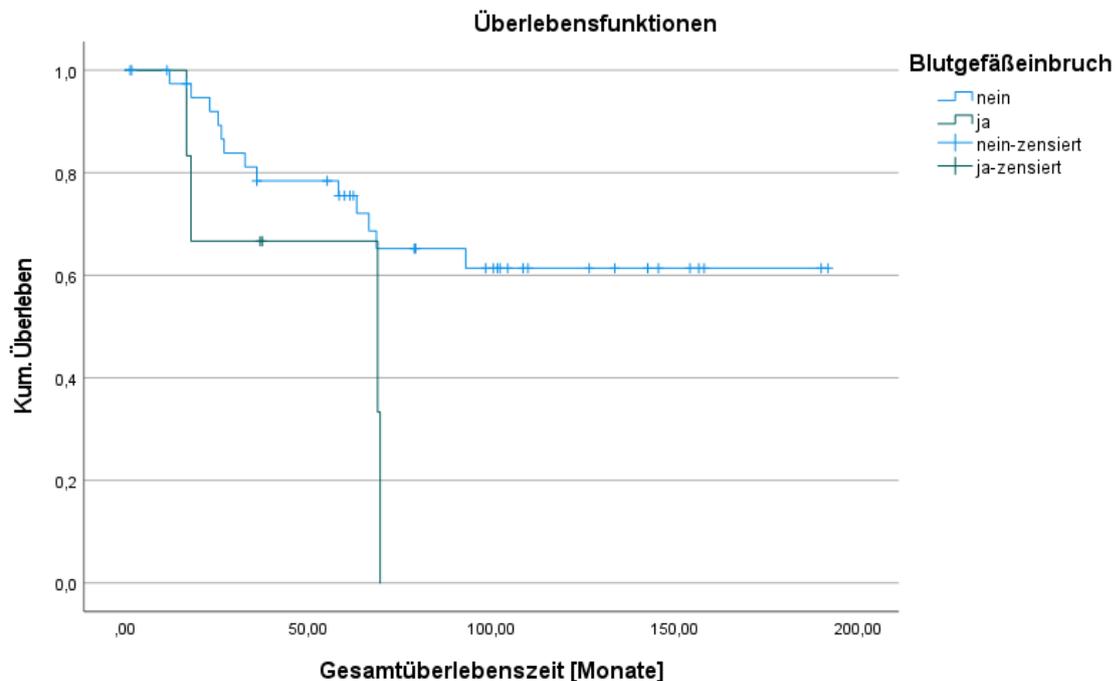


Abb. 25: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Blutgefäßeinbruch.

Dieser Unterschied fand sich ebenfalls für das rezidivfreie Überleben. Patientinnen mit Blutgefäßeinbruch hatten ein kürzeres medianes Überleben mit 8,8 Monaten (95%-KI[0-22,5]) im Vergleich zu denen ohne Blutgefäßeinbruch mit 33,9 Monaten (95%-KI[16,4-51,5]), wie in Abbildung 26 dargestellt. Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant im Log-Rank-Test ($p=0,045$). Zu beachten sind jeweils die kleinen Kohorten.

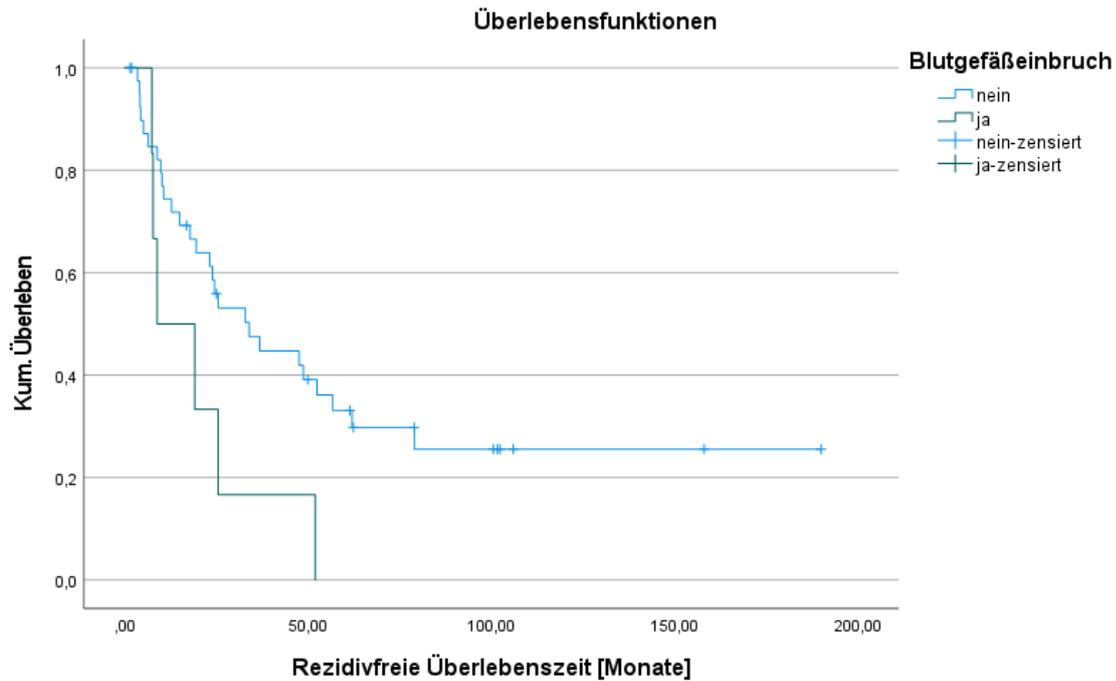


Abb. 26: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Blutgefäßeinbruch.

Abbildung 27 zeigt, dass Patientinnen mit Leistenlymphknotenmetastasen eine kürzere mediane Gesamtüberlebenszeit von 85,9 Monaten aufwiesen (Mittelwert 110,8 Monate, Standardfehler des Mittelwerts 21,2, 95%-KI des Mittelwerts [69,2-152,3]), IQR nicht berechenbar, 95%-KI nicht berechenbar) als Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen (Median nicht erreicht). Das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben für Patientinnen mit Leistenlymphknoten bei Erstdiagnose betragen jeweils 64,3% bzw. 46,9% und für Patientinnen ohne Leistenlymphknoten 74,6% bzw. 56%.

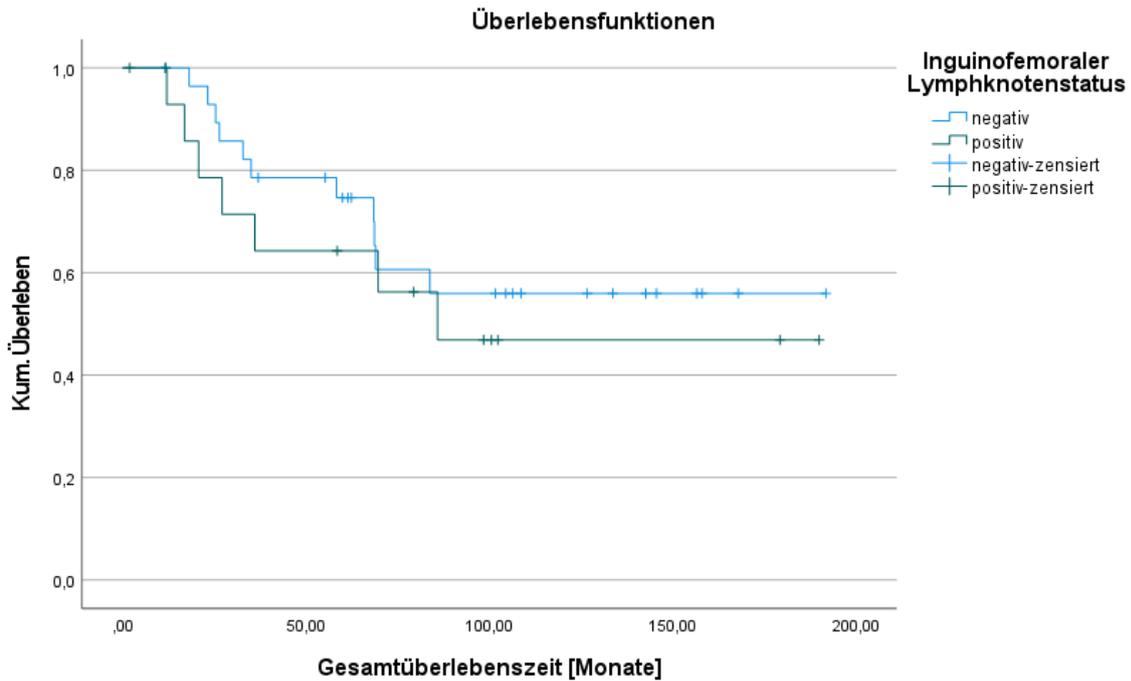


Abb. 27: Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit und ohne Leistenlymphknoten bei Erstdiagnose.

Lag ein Kapseldurchbruch der Leistenmetastase vor, so hatten die Patientinnen ein kürzeres medianes rezidivfreies Überleben mit 10,2 Monaten (95%-KI[0-30,9]) im Vergleich zu 52 Monaten (95%-KI[0-115,4]) bei Patientinnen ohne Kapseldurchbruch, wie in Abbildung 28 dargestellt.

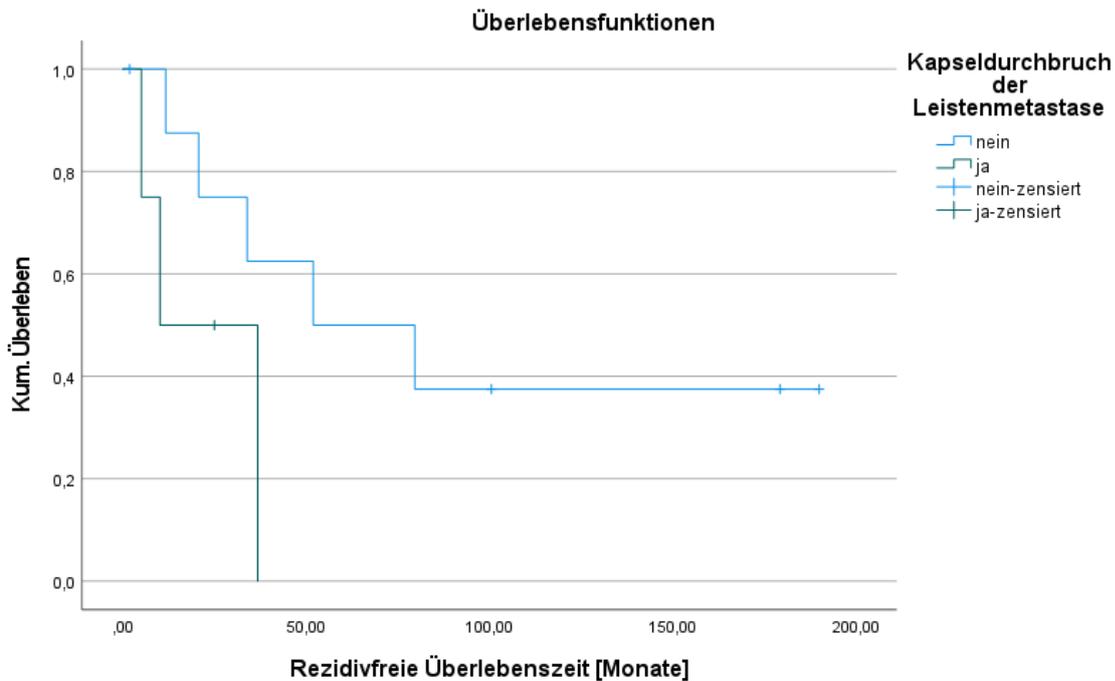


Abb. 28: Rezidivfreie Überlebenszeit unterteilt nach Kapseldurchbruch der Leistenmetastase.

4.7.3. Einfluss der Therapie auf die Prognose

Patientinnen, die primär operiert wurden (n=65), hatten ein statistisch hoch signifikant besseres medianes Überleben mit 93 Monaten (95%-KI[27,2-158,8]) im Vergleich zu den nicht operierten Patientinnen (n=23) mit 21,5 Monaten (95%-KI[11,5-31,5], p-Wert <0,001). Das 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben für die primär operierten Patientinnen betrug 70,4% bzw. 45,7% versus 9,5% bzw. 0% für die nicht operierten Patientinnen, wie Abbildung 29 veranschaulicht.

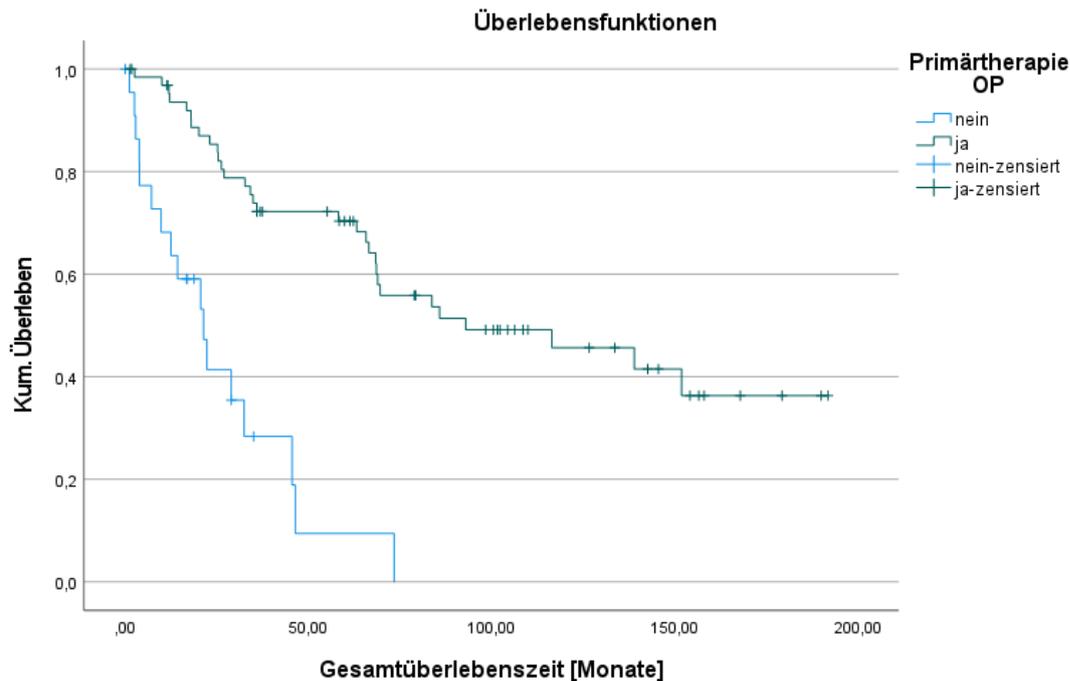


Abb. 29: Gesamtüberlebenszeit der primär operierten und nicht operierten Patientinnen.

Außerdem wiesen die primär operierten Patientinnen ein besseres rezidivfreies Überleben mit 25,5 Monaten (95%-KI[9,7-41,3]) auf im Vergleich zu 20,7 Monaten (95%-KI[4,8-36,7]) bei den nicht primär operierten Patientinnen, wie in Abbildung 30 dargestellt. Dieser Unterschied war statistisch signifikant im Log-Rank-Test (p=0,008).

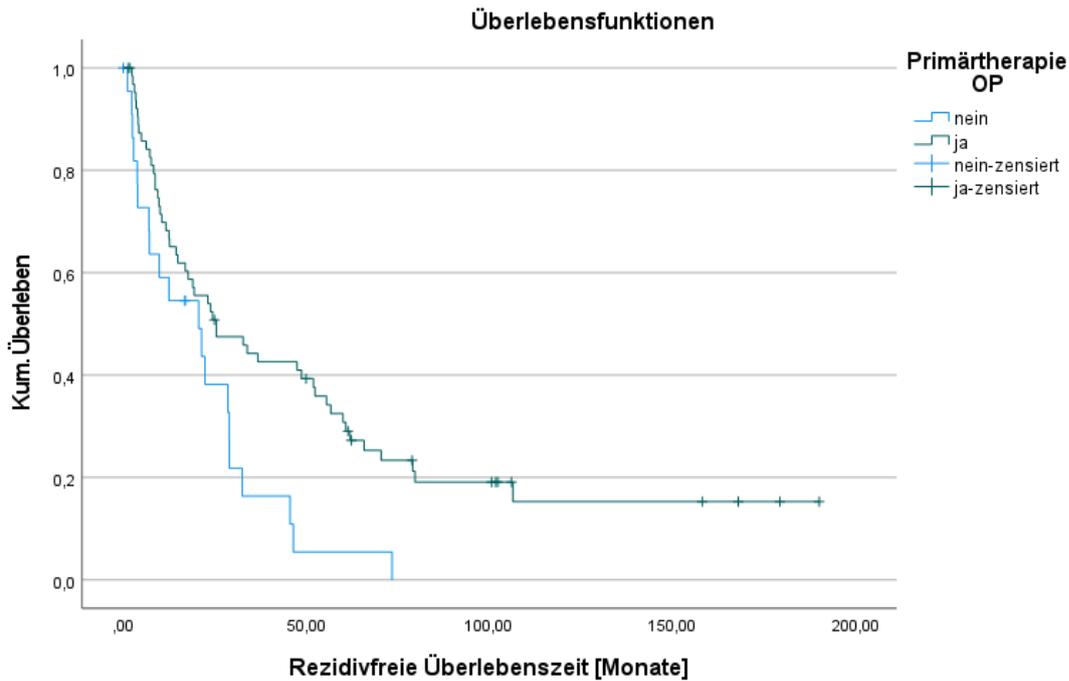


Abb. 30: Rezidivfreie Überlebenszeit der primär operierten und nicht operierten Patientinnen.

Vergleicht man den Resektionsstatus der primär operierten Patientinnen, so fand sich bei den Patientinnen mit R0-Zustand (n=48) ein medianes Gesamtüberleben mit 151,9 Monaten (Mittelwert 125,2 Monate, Standardfehler des Mittelwerts 11,4, 95%-KI des Mittelwerts [102,9-147,4], IQR nicht berechenbar, 95%-KI nicht berechenbar). Dies war im Log-Rank-Test statistisch hoch signifikant länger als jenes der Patientinnen mit einer R1-Situation (n=11) mit median 20,7 Monaten (95%-KI[12,7-28,7], p=0,001), wie in Abbildung 31 dargestellt. Das 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben der R0-resizierten Patientinnen betrug 74,7% bzw. 55,1% im Vergleich zu 36,4% bzw. 24,2% bei den Patientinnen mit R1-Status.

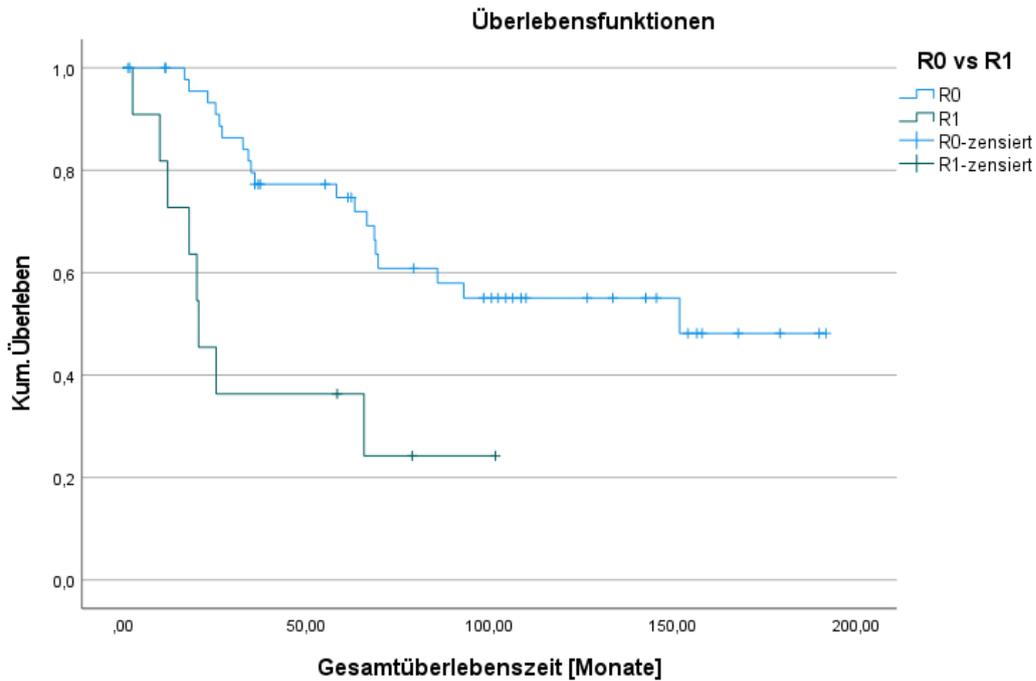


Abb. 31: Gesamtüberlebenszeit unterteilt nach Resektionsstatus.

Ebenso verkürzte sich die mediane rezidivfreie Überlebenszeit bei Patientinnen mit R1-Status nach Primäroperation auf 12,6 Monate (95%-KI[1,2-24]) vs. 24,5 Monate (95%-KI[5,7-43,3]) bei R0-Status, wie in Abbildung 32 dargestellt. Dies war statistisch nicht signifikant ($p=0,393$).

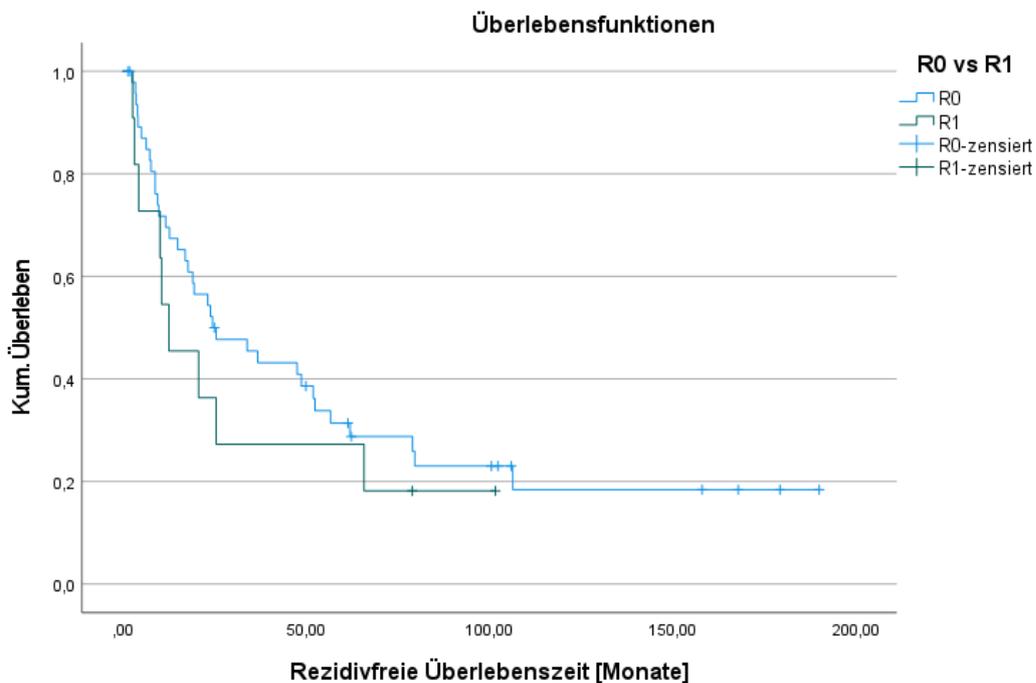


Abb. 32: Rezidivfreie Überlebenszeit unterteilt nach Resektionsstatus.

Patientinnen, die eine inguinofemorale Lymphonodektomie erhielten, hatten ein medianes Gesamtüberleben von 85,9 Monaten (Mittelwert 117,5 Monate, Standardfehler des Mittelwerts 13,9, 95%-KI des Mittelwerts [90,3-144,7]). Dies war statistisch signifikant besser als das der Patientinnen, die keine Lymphonodektomie erhielten, mit median 46,5 Monaten (95%-KI[11,2-81,8], $p=0,018$), wie in Abbildung 33 abgebildet.

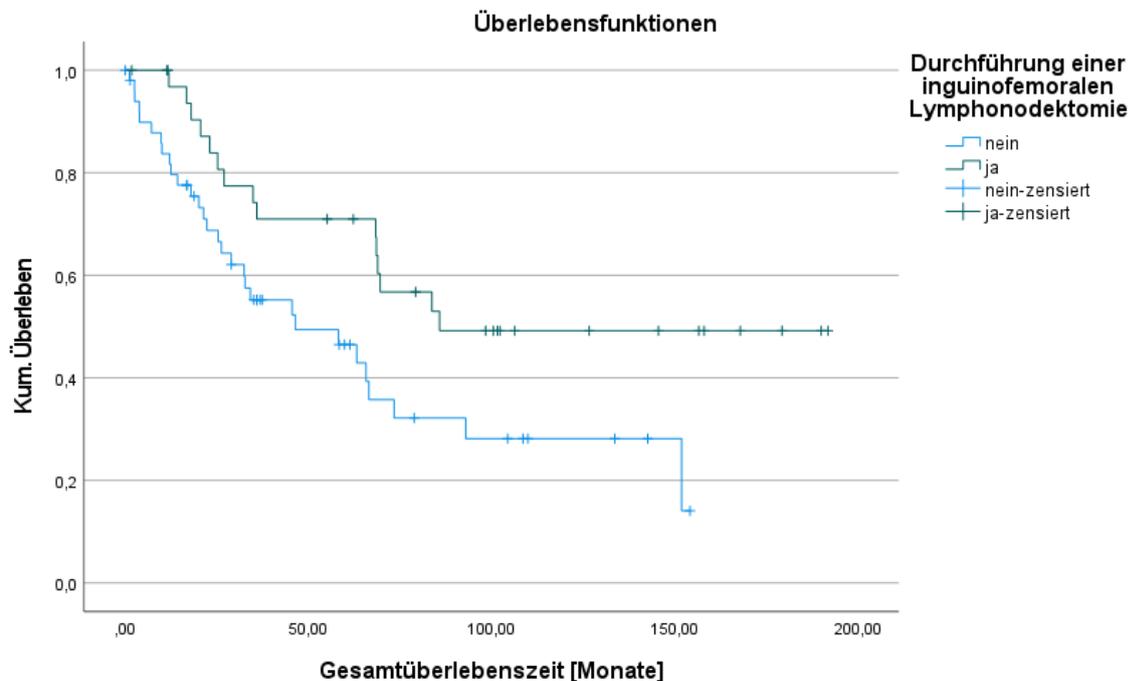


Abb. 33: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.

Ebenso hatten die Patientinnen mit inguinofemoraler Lymphonodektomie ein statistisch hoch signifikant besseres rezidivfreies Überleben mit median 52 Monaten (95%-KI[8,7-95,2]) im Vergleich zu 19,1 Monaten (95%-KI[10-28,2]) bei Patientinnen ohne Lymphonodektomie ($p=0,001$), wie Abbildung 34 darstellt.

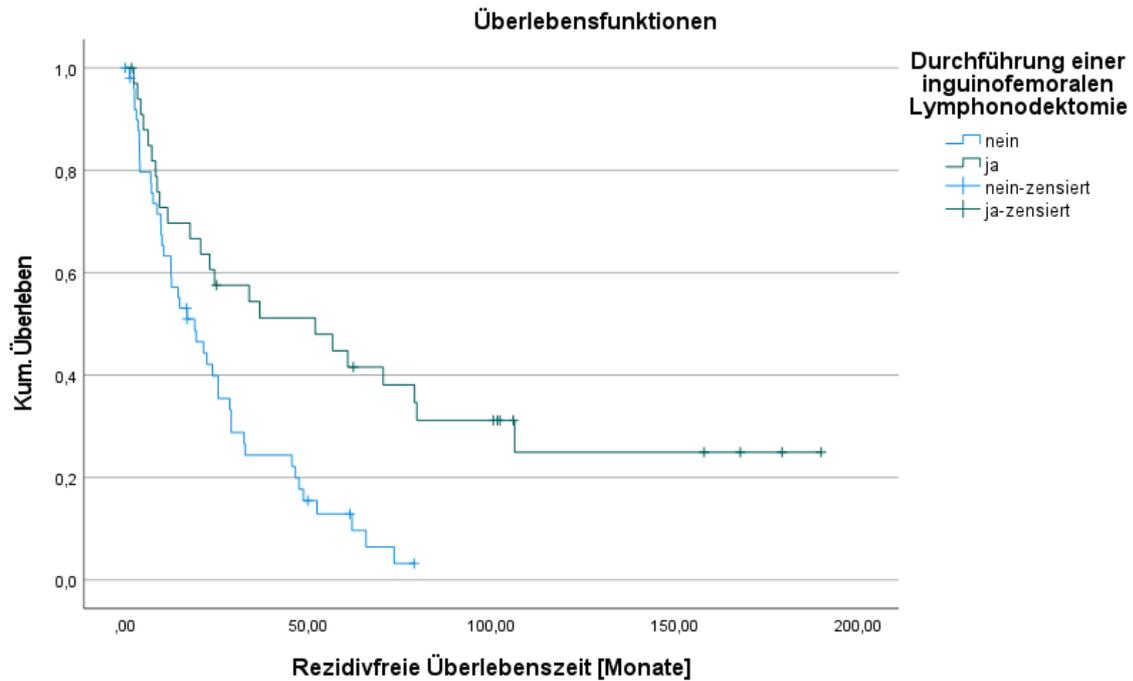


Abb. 34: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.

Die bestrahlten Patientinnen hatten ein geringeres medianes Überleben von 46,5 Monate (95%-KI[1,9-91,1]) im Vergleich zu den nicht bestrahlten Patientinnen mit 85,9 Monaten (95%-KI[30,2-141,7]), veranschaulicht in Abbildung 35. Das 5 bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben für die bestrahlten Patientinnen belief sich auf 49,7% bzw. 33,1% und für die nicht bestrahlten Patientinnen auf 65,1% bzw. 41%.

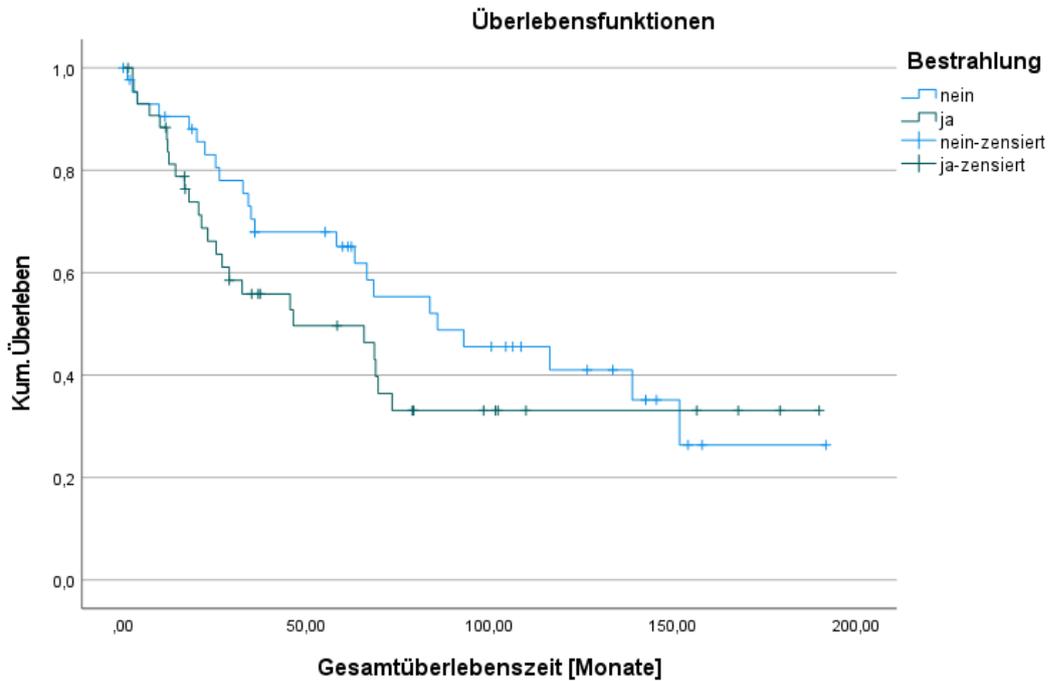


Abb. 35: Gesamtüberlebenszeit der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen.

Im Gegensatz dazu fand sich für die bestrahlten Patientinnen ein besseres rezidivfreies Überleben mit 25,5 Monaten (95%-KI[17,3-34]) im Vergleich zu 19,5 Monaten (95%-KI[9,5-29,4]) der nicht bestrahlten Patientinnen, wie Abbildung 36 darstellt.

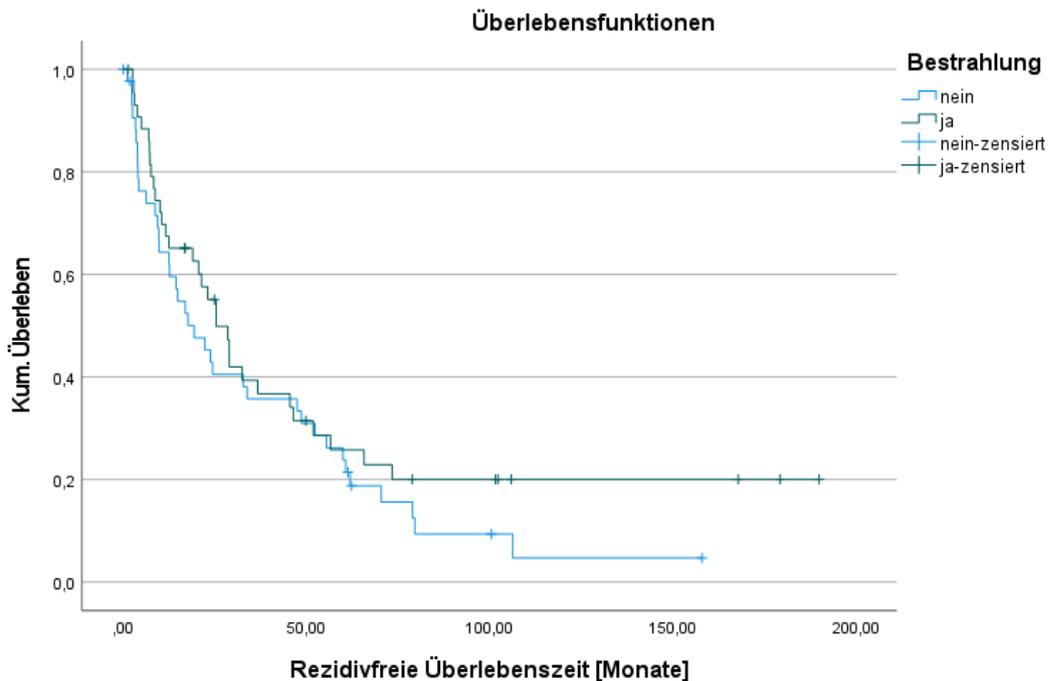


Abb. 36: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Bestrahlungsstatus.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten (n=5), betrug 32,6 Monate (95%-KI[0-80,6]). Es waren drei (60%) der fünf Patientinnen mit Chemotherapie verstorben: nach 20,7 Monaten, nach 32,6 Monaten und nach 69,7 Monaten, wie in Abbildung 37 veranschaulicht.

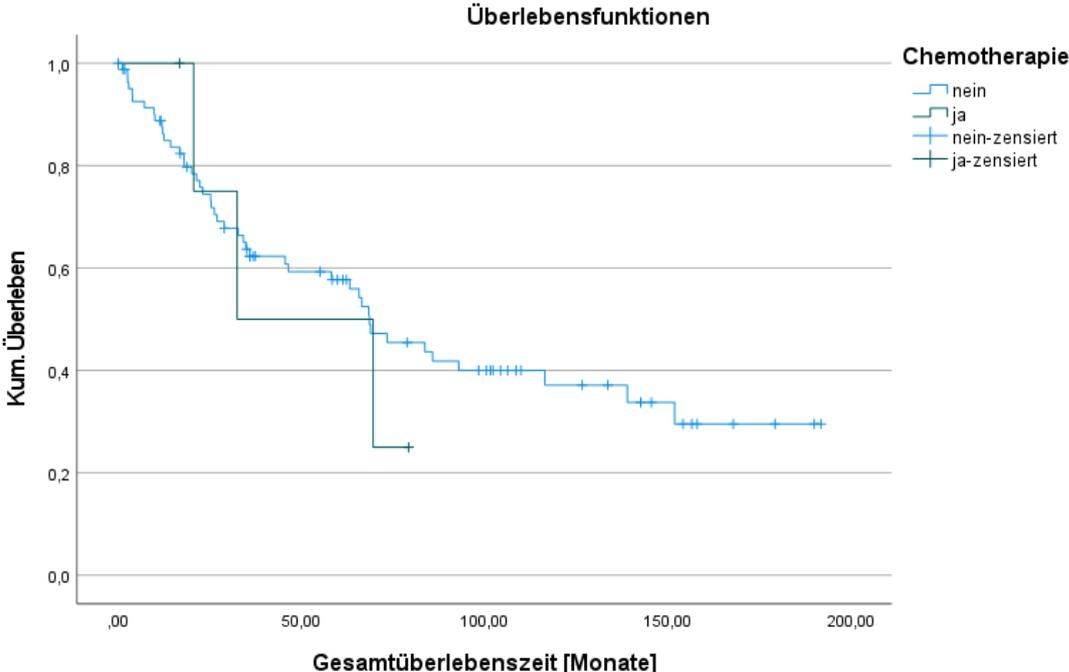


Abb. 37: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Chemotherapie.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die onkologischen Daten aller in einem Zeitraum von fast 20 Jahren in einer Universitätsklinik vorgestellten und dort behandelten Patientinnen mit Vulvakarzinom aufzuarbeiten. Im Verlaufe der Nachbeobachtungszeit waren keine klinischen Studien verfügbar, in die die Patientinnen hätten eingeschlossen werden können. Die hier dargestellten Patientinnen bilden das retrospektiv ausgewertete, unselektierte Spektrum des gesamten Behandlungskollektivs ab. Dies ist bei der Beurteilung der therapeutischen Strategien und ihrer onkologischen Ergebnisse zu berücksichtigen.

5.1. Onkologische Ergebnisse

5.1.1. Lokalrezidive

Im dargestellten Patientinnenkollektiv traten bei knapp einem Drittel der Patientinnen Lokalrezidive auf. Wölber et al. berichten eine Lokalrezidivrate von 15,9%, allerdings bei einem Patientinnenkollektiv mit früheren Tumorstadien, die alle primär operiert worden waren³⁹. In einer Arbeit von van der Velden et al. kam es bei 28,1% der Patientinnen zu isolierten Lokalrezidiven, jedoch waren nur Patientinnen mit einer singulären Lymphknotenmetastase in die Untersuchung eingeschlossen worden¹⁰⁷. Die AGO-CaRE-1 Studie beschreibt bei 16% der Patientinnen isolierte Vulvarezidive⁹. Langzeitergebnisse der GROINSS-V I-Studie, die nur T1-Tumore bis 4 cm einschloss, wiesen eine Lokalrezidivrate von 27,2% nach fünf Jahren bzw. 39,5% nach zehn Jahren auf¹³. Hier scheint der Vergleich zur vorliegenden Arbeit mit einem Anteil von 31,8% Lokalrezidiven eher günstig. Bis auf eine der lokal rezidierten Patientinnen waren alle primär operiert worden.

Des Weiteren konnte die GROINSS-V I-Studie zeigen, dass sich nach Lokalrezidiven das krankheitsspezifische 10-Jahres-Überleben von 90,4% auf 68,7% reduziert¹³. Das 5- bzw. 10-Jahres Gesamtüberleben der Patientinnen mit lokalem Erstrezidiv belief sich in der vorliegenden Arbeit auf 65,3% bzw. 25,1%, das 5- bzw. 10-Jahres rezidivfreie Überleben betrug 21,5% bzw. 0%. Dies liegt deutlich unter dem berichteten krankheitsspezifischen 10-Jahres-Überleben der GROINSS-V I-Studie, jedoch muss beachtet werden, dass die GROINSS-V I-Studie, wie oben erwähnt, lediglich die früheren Tumorstadien in ihre Analyse einschloss. Die Arbeit von Maggino et al. hingegen berichtet ein ähnliches 5-Jahres-Gesamtüberleben wie die vorliegende Arbeit von 60% für Patientinnen mit Lokalrezidiven⁶³. Dies zeigt aber auch, dass bei Auftreten eines Lokalrezidivs nach primärer Therapie des Vulvakarzinoms eine gute Prognose nach Salvagetherapie besteht, dies im Gegensatz zu den später zu besprechenden Leistenrezidiven. Von den genannten 28 Patientinnen mit lokalem Rezidiv waren am Ende des Beobachtungszeitraums 17 Patientinnen verstorben (60,7%), davon acht Patientinnen (28,6%) aufgrund des Vulvakarzinoms. Bei sieben Patientinnen (25%) war die Todesursache nicht mehr eruierbar.

Eine systematische Überprüfung von 22 Studien durch Grootenhuis et al. ergab eine jährliche Lokalrezidivrate von 4% ohne Plateaubildung ⁴². Dies unterstreicht die Wichtigkeit der langjährigen Nachsorge bei diesen Patientinnen.

5.1.1.1. Margins

Die Bedeutung des chirurgischen Schnittrandes wird kontrovers diskutiert ⁴⁴. Unstrittig ist, dass Patientinnen mit einem positiven Schnittrand von einer Nachresektion bzw. postoperativen Strahlentherapie profitieren ^{102,103}. Die Studie von Heaps et al., die 135 Frauen mit Vulvakarzinom einschloss, die chirurgisch, jedoch ohne adjuvante Therapie behandelt wurden, zeigte, dass der stärkste Prädiktor für ein Lokalrezidiv ein pathologischer Rand <8 mm war ³⁷. Andere Studien konnten diese Ergebnisse für den Endpunkt lokalrezidivfreies Überleben nicht belegen, sodass die Diskussion nach wie vor geführt wird ^{42,113}. Eine Publikation eines italienischen Zentrums zeigte eine verbesserte Rezidivfreiheit für Patientinnen im FIGO-Stadium IB/II, die mindestens einen tumorfreien Resektionsrand von 5 mm aufwiesen ¹¹⁴. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2019 wurden die Ergebnisse von Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen der Vulva im FIGO-Stadium IA und IB mit engen oder positiven Rändern (definiert als <8 mm) untersucht, um festzustellen, ob eine weitere Therapie mit erneuter Exzision oder adjuvanter Strahlentherapie das Überleben ohne Lokalrezidive verbessern würde im Vergleich zu keiner weiteren Therapie ¹¹⁵. Es ließ sich kein Unterschied in Bezug auf Rezidive oder Tod für Alter und Absetzungsrand nachweisen, obwohl es einen Trend zu einer verbesserten lokalen Kontrolle mit zusätzlicher Therapie gab ¹¹⁵.

Die Diskussionen über den optimalen Resektionsrand haben, je nach Publikation und Endpunkten, die untersucht wurden (lokale Kontrolle, erkrankungsfreies Überleben), zu sehr heterogenen Therapieempfehlungen geführt. Auf der Basis der Daten der AGO-CaRE-1 Studie, die ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben, aber nicht eine verbesserte lokale Kontrolle zeigen konnte ³⁹, wird in der deutschen Leitlinie derzeit ein tumorfreier Absetzungsrand von 3 mm empfohlen ¹². Bezüglich der Dosis, die bei knappen Resektionsrändern empfohlen wird, besteht kein Standard. Chapman et al. konnten zeigen, dass Patientinnen mit einer postoperativen Bestrahlungsdosis von mindestens 54 Gy ein besseres Outcome hatten im Vergleich zu Patientinnen, die mit geringeren Dosen behandelt worden waren ¹⁰³.

In der vorliegenden Kohorte der Patientinnen mit Lokalrezidiv hatten fünf Patientinnen knappe Absetzungsänder von 3 mm oder weniger und eine Patientin hatte einen Absetzungsrand von 8 mm. Bei 16 Patientinnen war der Absetzungsrand nicht dokumentiert. Von den fünf Patientinnen mit knappem Absetzungsrand waren lediglich drei Patientinnen adjuvant bestrahlt worden. Die Gründe für eine fehlende adjuvante Therapie ließen sich nicht mehr rekonstruieren. Dazu, wie der Rand bemessen sein muss, lassen sich auch aus der

vorliegenden Arbeit keine Daten extrahieren, die die kontroverse Debatte um den onkologischen Wert der Absetzungsränder sinnvoll ergänzen.

Die Vermutung, dass der formale Absetzungsrand in Millimeterangaben das Risiko für Lokalrezidive nicht alleine bestimmt, wird jedoch zunehmend klarer. Die Betrachtung der Tumorbilogie wird in Zukunft ein wichtiger Parameter in der Individualisierung der Therapie von Patientinnen mit Vulvakarzinomen sein. Der Nachweis von p53_{mut} oder dVIN im Bereich des Schnittrandes scheint für die lokale Kontrolle ein wichtiger Marker zu sein^{47,48}. Zunehmend setzt sich eine Klassifikation des vulvären Plattenepithelkarzinom mittels p16 und p53 durch¹¹⁶. Dies sind neuere Erkenntnisse, die in der vorliegenden Untersuchung und in die bisherigen Empfehlungen der deutschen Leitlinie¹² noch nicht aufgenommen wurden.

5.1.2. Inguinale Rezidive

Inguinale Rezidive gelten onkologisch als fatales Ereignis bei Patientinnen mit Vulvakarzinomen. Die Etablierung des Sentinelkonzeptes beim Vulvakarzinom durch die Publikation der GROINSS-V I-Daten beruhte auf dem Nachweis des onkologisch gleichwertigen Ergebnisses bei negativem Sentinel und Verzicht auf eine Lymphonodektomie inguinal und Vermeidung der mit diesem Eingriff assoziierten Morbidität¹³. Durch den Einsatz der Sentinellymphonodektomie konnte bei sehr geringer Leistenrezidivrate von 2,3% bei selektierten Patientinnen (Tumor bis 4cm, keine Mittellinienbefunde, klinisch negative Leisten) die Lymphödemrate von 25% auf 2% reduziert werden, ohne das onkologische Ergebnis zu kompromittieren⁶⁸. Das hier diskutierte Patientinnenkollektiv kann mit diesen Daten nicht verglichen werden. Es lagen zum Teil weiter fortgeschrittene Befunde vor, welches sich in der Anwendung der Sentineltechnik bei nur 15 Patientinnen (17%) und dem Einsatz der zusätzlichen/alternativen inguinalen Lymphonodektomie bei 34 Patientinnen (38,6%) widerspiegelt. Deshalb kann die Leistenrezidivrate nicht mit den oben erwähnten Daten verglichen werden kann. Die AGO-CaRE-1 Studie beschreibt isolierte Leistenrezidive bei 3,4% der Patientinnen⁹. Die bereits erwähnte Arbeit von Maggino et al. fand bei 6,6% der Patientinnen isolierte Leistenrezidive mit einem 5-Jahres-Überleben von 27%⁶³. Cormio et al. fanden in ihrer retrospektiven Arbeit bei 15% der Patientinnen (n=21) Leistenrezidive mit einem Intervall von median 7 Monaten nach Diagnose bis zum Auftreten des Leistenrezidivs⁶². Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit mit einem Anteil von 14,8% an isolierten Leistenrezidiven und einem medianen rezidivfreien Intervall von 9,8 Monaten (95%-KI[3,5-16,2]). In der Arbeit von Cormio et al. betrug das mediane Gesamtüberleben für diese Patientinnen 18 Monate und das 5-Jahres-Überleben 5%⁶². Dies steht im deutlichen Kontrast zu der vorliegenden Arbeit, welche ein medianes Gesamtüberleben von 151,9 Monaten (95%-KI nicht berechenbar, IQR 151,9-32,8, Mittelwert 98,6 Monate, Standardfehler des Mittelwerts 19,6, 95%-KI des Mittelwerts (60,1-137,1)) und ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 64,6% für diese Patientinnengruppe nachweisen konnte. Der Unterschied könnte zum einen daher

rühren, dass in der Arbeit von Cormio et al. 42% der Patientinnen mit Leistenrezidiv initial inguinale Lymphknotenmetastasen aufwiesen ⁶², während in der vorliegenden Arbeit von den 13 Patientinnen mit Leistenrezidiv initial keine Patientin positive Lymphknoten hatte, also weniger Tumorlast vorhanden war. Ein weiterer Unterschied lässt sich in der Rezidivtherapie finden. In der Arbeit von Cormio et al. erhielten lediglich zwei Patientinnen (10%) eine Radiotherapie nach Auftreten des Rezidivs ⁶², während in der vorliegenden Untersuchung neun Patientinnen (69,2%) einer Radio(chemo)therapie (mit oder ohne weiterer operativer Therapie) zugeführt wurden. Weitere Arbeiten zur Rolle der Strahlentherapie nach inguinalem Rezidiv sind notwendig, um diese Vermutung weiter zu untersuchen. Zudem sollte bei dem kleinen Subkollektiv von Patientinnen mit Leistenrezidiven in der vorliegenden Arbeit der Vergleich mit Vorsicht interpretiert werden.

5.1.3. Beckenrezidive

In der bereits erwähnten Publikation von van der Velden et al. entwickelten drei der 96 (3,1%) Patientinnen ein isoliertes Beckenrezidiv ¹⁰⁷. Die AGO-CaRe-1 Studie gibt bei 0,4% der Patientinnen isolierte Beckenrezidive an ⁹ und Maggino et al. fanden bei 2% der Patientinnen pelvine Rezidive ⁶³. In der hier vorliegenden Arbeit kam es zu keinen isolierten pelvinen Rezidiven, daher kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

5.1.4. Fernmetastasen als Erstrezidiv

In der vorliegenden Arbeit hatte eine Patientin (1,1%) als Erstmanifestation des Rezidivs nach 10,6 Monaten pulmonale Metastasen sowie eine Pleura- und Peritonealkarzinose. Diese Patientin war nach 12,3 Monaten verstorben. Maggino et al. beschreiben in ihrer Arbeit ein 5-Jahres-Überleben für Patientinnen mit Fernmetastasen als Erstrezidiv mit lediglich 15% ⁶³. Der Fall der vorliegenden Arbeit unterstreicht die schlechte Prognose bei Fernmetastasen als Erstrezidiv.

5.1.5. Multilokuläre Rezidivlokalisationen

Es hatten in der vorliegenden Untersuchung fünf Patientinnen (5,7%) multilokuläre Rezidive, davon vier Patientinnen (4,5%) mit Befall der Beckenlymphknoten. Von diesen Patientinnen sind drei Patientinnen nach 36, 58,3 und 63,3 Monaten nach Diagnosestellung verstorben, bei einer Patientin wurde der Kontakt nach 37 Monaten zensiert. Maggino et al. geben in ihrer Analyse ein 5-Jahres-Überleben von 14% für Patientinnen mit multiplen Rezidivlokalisationen an ⁶³.

5.2. Überleben

Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt für Vulvakarzinompatientinnen in Deutschland ein relatives 5-Jahres Gesamtüberleben von 73% an ². Die GROINSS-V I-Studie berichtet ein 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben von 74,7% bzw. 60,3%, schloss jedoch wie oben erwähnt nur prognostisch deutlich günstigere Patientinnen mit T1-Tumoren bis 4 cm ein ¹³. Die erwähnte Arbeit von van der Velden, welche nur Patientinnen mit singulärer Lymphknotenmetastase einschloss, gibt ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 62,5% an ¹⁰⁷. Eine neue retrospektive Publikation, welche Patientinnen mit negativen Leistenlymphknoten einschloss, zeigt ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 79% ⁴³. Die AGO-CaRE-1 Studie stellt ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 90,2% für lymphknotennegative und 56,2% für lymphknotenpositive Vulvakarzinompatientinnen dar ⁹.

Damit scheint das 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit mit 57,4% bzw. 36,2% eher ungünstiger zu sein. Dies ist vermutlich unter anderem mit dem höheren Anteil lokal fortgeschrittener Tumoren, dem relativ hohen Anteil an Blutgefäßeinbrüchen und dem geringen Anteil an Patientinnen, die eine Lymphonodektomie oder kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben, assoziiert.

5.2.1. Alter als Prognosefaktor

Das Vulvakarzinom ist eine seltene bösartige gynäkologische Erkrankung, die vor allem ältere Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren betrifft ². 2018 erkrankten in Deutschland 3.270 Frauen an einer bösartigen Neubildung der Vulva, 957 Frauen starben in dem gleichen Jahr an dieser Erkrankung ². Für Frauen unter 70 Jahre fand sich der stärkste Anstieg der Erkrankungsrate, wobei sich seit 2010 diese Erkrankungsrate festigen und es regional von Bundesland zu Bundesland große Unterschiede gibt ².

Das mediane Alter der vorliegenden Untersuchung betrug 66 Jahre und war damit geringer als der deutsche Durchschnitt ², jedoch ähnlich der Altersstruktur der AGO-CaRE-1 Studie ⁹ oder den retrospektiven Untersuchungen von Hami et al. ¹¹⁷ bzw. Wölber et al. ⁸. Grund hierfür könnte sein, dass universitären Zentren mit Fokus auf onkologische Erkrankungen entsprechend häufiger jüngere Patientinnen von ihren behandelnden Gynäkologen zugewiesen werden und ältere Patientinnen den häufig weiteren Weg in ein gynäkologisch-onkologisches Zentrum vermeiden oder nicht bewältigen. Hami et al. konnten ein besseres rezidivfreies Überleben für Patientinnen älter als 50 Jahre nachweisen, solange die Leistenlymphknoten nicht metastatisch befallen waren ¹¹⁷. Lagen Lymphknotenmetastasen vor, so spielte das Alter keine Rolle bezüglich des rezidivfreien Überlebens ¹¹⁷. Eine SEER-Analyse von Kumar et al. zeigte im Gegensatz dazu ein besseres Überleben für die jüngeren Patientinnen ¹¹⁸. Die vorliegende Arbeit findet ebenfalls ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben für Patientinnen sowohl ≤ 50 Jahre als auch ≤ 65 Jahre. Die Daten sind aufgrund der kleinen Kohorte von lediglich 16 Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre jedoch ggf. nicht

repräsentativ. Unterschiede bezogen auf das rezidivfreie Überleben der jüngeren und älteren Patientinnen könnten von den Unterschieden im HPV-Status abgeleitet werden. Bei jüngeren Patientinnen finden sich häufiger HPV-positive Tumore ². Kortekaas et al. konnten ein besseres Outcome für Patientinnen mit HPV-positiver Tumore zeigen ¹⁰. Die vorliegende Arbeit registrierte den HPV-Status der Patientinnen nicht, dies stellt eine Schwäche der Analyse dar. Auf die neueren molekularpathologischen Klassifizierungen und deren prognostische und prädiktive Bedeutung wird in der vorliegenden Diskussion noch eingegangen werden.

Das Gesamtüberleben der älteren Patientinnen war erwartungsgemäß signifikant kürzer in der vorliegenden Analyse. Dies könnte auf andere altersassoziierte Erkrankungen zurückzuführen sein.

5.2.2. Histopathologische Prognosefaktoren

Plattenepithelkarzinome sind der häufigste histologische Subtyp des Vulvakarzinoms ⁴. Wölber et al. fanden bei 93,2% der Patientinnen Plattenepithelkarzinome ⁸. Dies spiegelt die vorliegende Arbeit mit 95,5% Plattenepithelkarzinomen ebenfalls wider.

Die vorliegende Untersuchung fand für die Vulvakarzinome einen medianen Tumordurchmesser von 28,5 mm. Es lagen bei 8% der Patientinnen G1-, bei 64,8% G2- und bei 21,6% G3-Tumore vor. Diese Ergebnisse sind ähnlich denen der AGO-CaRE-1 Studie ⁹. Bezüglich der T-Stadien fanden sich nach UICC in 39,8 % T1, 25% T2 und 9,1% T3. Bei 25% war das T-Stadium nicht dokumentiert. Die Daten von Hami et al. und von Wölber et al. finden in 66,3% bzw. 56,3% T1-Stadien ^{8,117}. Die AGO-CaRE-1 Studie, welche erst Patientinnen ab pT1b einschloss, dokumentierte 52% T2-Stadien und Wölber et al. fanden 34,9% T2-Tumore ^{8,9}. Damit scheinen in der vorliegenden Arbeit die Patientinnen in früheren Tumorstadien unterrepräsentiert mit lediglich 39,8% und 25%. Grund hierfür könnte sein, dass bei 25% der Patientinnen das T-Stadium nicht dokumentiert wurde und die Ergebnisse verzerren könnte. Ein T4-Stadium nach der alten UICC-Klassifikation wurde in der vorliegenden Arbeit keinmal erfasst, zeigte sich bei Wölber et al. bei 0,9% und in der AGO-CaRE-1 Studie bei 0,6% der Patientinnen ^{8,9}. Es fand sich in der vorliegenden Analyse ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben der Patientinnen mit T1- und T2-Stadien im Vergleich zu Patientinnen mit T3-Tumoren. Ebenso fand sich für die erstgenannten Patientinnen ein nicht statistisch signifikant besseres rezidivfreies Überleben. Diese Ergebnisse spiegeln auch die Resultate der bereits erwähnten Arbeiten von Wölber et al. und Hami et al. wider ^{8,117}.

Der mediane Tumordurchmesser in der vorliegenden Arbeit betrug 28,5 mm, welcher ähnlich dem genannten in der AGO-CaRE-1 Studie ist ⁹. Es konnte in der vorliegenden Analyse kein statistisch signifikant besseres Gesamt- oder rezidivfreies Überleben gezeigt werden, wenn die Patientinnen in zwei Gruppen mit Tumorgöße bis einschließlich 30 mm und größer als 30 mm eingeteilt wurden; ein Trend war jedoch sichtbar. Die Arbeit von Aragona et al. zeigte,

dass die Tumorgröße als Risikofaktor für Gesamt- und rezidivfreies Überleben fungiert und diese mit zunehmender Tumorgröße abnehmen ⁷. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chan et al., welche die Tumorgröße als unabhängigen Risikofaktor für das rezidivfreie Überleben nachwiesen ²⁹.

In der vorliegenden Literatur liegen bei 12,4%-32,4% der Patientinnen Lymphgefäßeinbrüche (L1) vor ^{7,8,29,33}. Damit scheinen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit 11,4% Lymphgefäßeinbrüchen eher am unteren Spektrum zu liegen. Die Analysen von Wölber et al. und Aragona et al. finden für Patientinnen mit Lymphgefäßeinbruch ein schlechteres Gesamt- und rezidivfreies Überleben ^{7,8}. Die vorliegende Arbeit zeigt ebenfalls ein schlechteres Gesamtüberleben für Patientinnen mit positivem L1-Status und spiegelt die oben genannten Ergebnisse wider. Für das rezidivfreie Überleben hingegen fand sich eine bessere rezidivfreie Überlebenszeit für Patientinnen mit Lymphgefäßeinbruch. Grund hierfür könnte sein, dass bei 45,5% der Patientinnen kein Lymphgefäßeinbruch dokumentiert war oder erfasst werden konnte und damit die Ergebnisse aufgrund der kleinen Kohorte deutlich verzerrt sind.

Iversen et al. fanden bei 16,2% der Patientinnen einen Gefäßeinbruch, welcher sowohl Lymph- als auch Blutgefäßeinbrüche beinhaltete ¹¹⁹. Bezogen auf den Gefäßeinbruch zeigten Iversen et al. einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben für Patientinnen mit Vulvakarzinomen im Stadium I, unterschieden jedoch nicht nach Blut- oder Lymphgefäßen ¹¹⁹. De Melo Maia et al. dokumentierten bei 2,33% ihrer untersuchten Patientinnen Blutgefäßeinbrüche ¹²⁰. In der vorliegenden Arbeit fand sich bei 6,8% der Patientinnen ein Blutgefäßeinbruch (V1). Patientinnen mit einem histologischen Blutgefäßeinbruch hatten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben und signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben. Bei 46,6% war der V-Status nicht erfasst. Die vorliegenden Ergebnisse sind aufgrund der kleinen Kohorte mit lediglich sechs nachgewiesenen Blutgefäßeinbrüchen ggf. nicht repräsentativ, jedoch könnte dieser Risikofaktor zukünftig einen Einfluss auf das Therapiemanagement beim Vulvakarzinom nehmen. Obwohl in der Leitlinie zur pathologischen Aufarbeitung verankert, scheint die Adhärenz der Pathologen und damit die Vollständigkeit der Angaben zum L- und V-Status enttäuschend. Dies ist auch eine Schwäche der vorliegenden Arbeit.

Molekularpathologische Untersuchungen gewinnen in der Onkologie als prognostische und prädiktive Faktoren zunehmend an Bedeutung. Sie spielen zum Beispiel eine zentrale Rolle bei Therapieentscheidungen zum Endometriumkarzinom ¹²¹. Bei Karzinomen der Vulva ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Datenbasis aus großen randomisierten Studien nicht abzuleiten. Es wächst aber auch hier das Verständnis, dass es sich bei den HPV-positiven und HPV-negativen Tumoren um zwei genetisch, biologisch und prognostisch distinkte Entitäten handelt ¹¹ und dass weitere molekulare Marker wie p16 und p53 entscheidende Prognosefaktoren sind ^{45,46,48,116,122}.

Die Inzidenz der HPV-positiven Vulvakarzinome steigt ¹²³. Außerdem findet sich eine steigende Inzidenz bei Patientinnen unter 60 Jahren für das Vulvakarzinom ¹²⁴. Wie oben bereits dargestellt ist bei jüngeren Patientinnen anzunehmen, dass es einen höheren Anteil HPV-positiver Tumore gibt ², sodass die steigende Inzidenz der jüngeren Patientinnen durch die steigende Inzidenz der HPV-positiven Tumore erklärt werden könnte. Kortekaas et al. zeigten für Patientinnen mit HPV-positiven Tumoren ein besseres Gesamtüberleben ¹⁰ und Dohopolski et al. fanden eine geringere Lokalrezidivrate für adjuvant mit Radiotherapie therapierte HPV-positive Patientinnen ⁴⁵. Die vorliegende Arbeit erfasste leider aufgrund ihres retrospektiven Charakters und den neueren Erkenntnissen zu molekularpathologischen Markern weder den HPV-Status noch die oben genannten molekularen Marker und kann daher keine Aussage zu diesem Thema treffen.

Als weiteren histopathologischen Prognosefaktor identifizierten Aragona et al. und Chan et al. jeweils die Tiefe der Stromainvasion ^{7,29}. Die Heaps-Studie zeigte, dass neben einem pathologischen Rand <8 mm auch eine positive Invasion des lymphovaskulären Raums und eine Invasionstiefe >5 mm mit einem lokalen Rezidiv korrelierten ³⁷. Diesem Faktor wird sowohl in den Klassifikation von FIGO- und UICC als auch in der deutschen Leitlinie Rechnung getragen ^{5,6,12}. Die vorliegende Arbeit erfasste die Tiefe der Stromainvasion nicht systematisch und kann zu diesem Prognosefaktor daher keinen Beitrag leisten.

5.2.3. Inguinale Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor

Inguinale Lymphknotenmetastasen sind der wichtigste prognostische Faktor ⁷⁻⁹. Patientinnen mit zwei oder mehr positiven Lymphknoten haben eine deutlich schlechtere Prognose ⁷. Daten der vorliegenden Literatur finden bei 27-34% der Patientinnen mit Vulvakarzinom Lymphknotenmetastasen ^{8,31,58,59}. Dies liegt über dem in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Anteil von 18,2% Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung. Es wurden jedoch bei 51,1% der Patientinnen der Leistenlymphknotenstatus nicht histopathologisch erfasst. Somit könnte dieser Wert falsch niedrig sein.

Die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie untersuchte die bereits erwähnte GOG-37-Studie ⁶⁰. In der AGO-CaRE-1 Studie konnte eine Prognoseverbesserung der Patientinnen mit Leistenmetastasen durch eine adjuvante Radiotherapie bezüglich des 3-Jahres-Gesamt- und rezidivfreien Überlebens nachgewiesen werden ⁹. In der vorliegenden Untersuchung wurden zwölf Patientinnen (13,6%) mit Leistenlymphknotenmetastasen bestrahlt. Ihr rezidivfreies Überleben unterschied sich nicht signifikant von den Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen, so dass sich hier der Effekt der Prognoseverbesserung durch die Strahlentherapie ablesen lässt.

Betrachtet man das extrakapsuläre Wachstum der Lymphknotenmetastasen, so zeigten Aragona et al. und Ferrari et al. in ihren Arbeiten jeweils ein signifikant schlechteres Überleben bei kapseldurchbrechendem Wachstum der Lymphknotenmetastase ^{7,33}. Auch in der

vorliegenden Arbeit wiesen die wenigen Patientinnen mit kapseldurchbrechenden Lymphknotenmetastasen auch mit Bestrahlung eine deutlich schlechtere Prognose auf.

5.2.3.1. Singuläre inguinale Lymphknotenmetastasen

Die prognostische und therapeutische Implikation von einem befallenen Lymphknoten wird kontrovers diskutiert. Die Arbeit von Xanthopoulos et al. konnte retrospektiv für Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten in der Leiste einen Überlebensvorteil für Patientinnen, die bestrahlt wurden, nachweisen ¹⁰⁶. Die Arbeit von van der Velden et al. argumentiert auf der Basis ihrer retrospektiven Daten hingegen, dass Patientinnen mit nur einem positiven Lymphknoten ohne Kapselüberschreitung nicht von einer adjuvanten Bestrahlung profitieren aufgrund der Seltenheit des inguinalen Rezidivs ¹⁰⁷. Ähnliche Ergebnisse wurden von Aragona et al. beschrieben ⁷. Die deutsche Leitlinie empfiehlt keine adjuvante Radiotherapie bei singulärer Lymphknotenmetastase ¹². Auch die kürzlich veröffentlichte europäische Leitlinie empfiehlt dies nicht bei einem Lymphknoten ³⁵, was im Gegensatz zu Therapieempfehlungen bei anderen gynäkologischen Malignomen, wie beispielsweise dem Endometriumkarzinom ¹²⁵, steht.

In der vorliegenden Arbeit entwickelte eine Patientin mit singulärer Lymphknotenmetastase ein Vulva- sowie Lymphknotenrezidiv in der anderen Leiste zusätzlich zum iliakalen, pararektalen und paraaortalen Befall. Eine Patientin mit singulärer Lymphknotenmetastase war auch nach 179,3 Monaten rezidivfrei. Die anderen Patientinnen mit singulären Lymphknotenmetastasen hatten lokale Rezidive oder die Rezidivlokalisierung konnte nicht mehr eruiert werden. Daher können aus den hier genannten Ergebnissen für singuläre Lymphknotenmetastasen zu dieser Fragestellung keine Aussagen abgeleitet werden.

5.2.4. Pelvine Lymphknotenmetastasen als Prognosefaktor

Pelvine Lymphknotenmetastasen sind selten ⁷⁷⁻⁷⁹ und stellen per definitionem eine fernmetastasierte Erkrankung dar ⁵. Die Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie ist weiterhin Gegenstand Pro- und Contra-Debatten ohne randomisierte Daten und auf der Basis sehr kleiner Patientenkollektive. Unstrittig ist, dass die Radio(chemo)therapie bei Patientinnen mit gesicherten pelvinen Metastasen die Prognose verbessert und deshalb empfohlen werden sollte ^{82,110}. In der vorliegenden Arbeit erfolgte lediglich bei sechs Patientinnen eine pelvine Lymphonodektomie, die bei allen Patientinnen ohne Nachweis von Lymphknotenmetastasen blieb. Bei diesen Patientinnen konnte auf der Basis der histologischen Untersuchung auf eine adjuvante Strahlentherapie des Beckens verzichtet werden.

5.3. Einfluss der Therapie des Vulvakarzinoms auf das Überleben

5.3.1. Lokale operative Therapie

Die primäre Behandlung von resektablen Vulvakarzinomen umfasst im Allgemeinen eine umfassende lokale Entfernung des Primärtumors und eine chirurgische Lymphknotenbeurteilung¹². Je nach Lokalisation und Größe des Primärtumors kann dies durch eine einseitige oder beidseitige Sentinellymphknotenbiopsie und/oder eine inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen¹². In der vorliegenden Arbeit wurden 73,9% der Patientinnen primär operiert. Diese Patientinnen hatten sowohl ein statistisch signifikant besseres Gesamt- als auch rezidivfreies Überleben. Diese Ergebnisse unterstreichen die Empfehlung der deutschen Leitlinie¹². Natürlich muss erwähnt werden, dass die Prognose von Patientinnen, die nicht operable Vulvakarzinome hatten, aufgrund des fortgeschritteneren Tumorstadiums reduziert ist^{29,61}.

Faul et al. zeigten auf Basis ihrer retrospektiven Daten, dass Patientinnen mit positiven Schnitträndern ein schlechteres Gesamtüberleben haben¹⁰². Chapman et al. gaben ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 64,2% für Patientinnen mit positiven Schnitträndern an¹⁰³. Sowohl Faul et al. als auch Chapman et al. konnten zeigen, dass eine adjuvante Radiotherapie das Überleben bei positiven Schnitträndern verbessert^{102,103}. Die vorliegende Arbeit zeigt ebenfalls, dass Patientinnen mit positiven Schnitträndern nach Operation ein statistisch signifikant kürzeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patientinnen mit negativen Schnitträndern haben. Das berechnete 3-Jahres-Gesamtüberleben betrug 36,4% und lag damit deutlich unter dem berichteten Überleben von Chapman et al. Grund hierfür könnte die kleine Kohorte mit lediglich elf Patientinnen mit positiven Schnitträndern sein. Fünf der elf Patientinnen (45,5%) entwickelten ein gesichertes Rezidiv, davon drei Patientinnen (27,3%) an der Vulva. Das rezidivfreie Überleben war ebenfalls kürzer für die Patientinnen mit R1-Status im Vergleich zu denen mit tumorfreien Absetzungsrändern. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Wichtigkeit einer adjuvanten Therapie nach positiven Schnitträndern.

5.3.2. Inguinofemorale Lymphonodektomie

Die adjuvante Behandlung richtet sich nach histopathologischen Merkmalen, vor allem dem Randstatus sowie dem Vorhandensein und Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung¹². Aufgrund der Seltenheit von Vulvakarzinomen gibt es nur wenige prospektive Studien zur Bewertung der optimalen adjuvanten Strategie und die meisten Daten stammen aus retrospektiven Übersichten^{33,37,42}. In der vorliegenden Arbeit erhielten 38,6% der Patientinnen eine inguinofemorale Lymphonodektomie. Dies scheint im Vergleich zur retrospektiven Arbeit von Wölber et al., welche einen Anteil von insgesamt 71,8% an inguinofemorale Lymphonodektomien berichten⁸, gering, wofür sich keine überzeugende Erklärung findet. Die

Patientinnengruppe mit Lymphonodektomie hatte in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphonodektomie ein signifikant besseres Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben. Dies bestätigt die Empfehlung der deutschen und anderer Leitlinien¹².

5.3.3. Radiotherapie des Vulvakarzinoms

In der vorliegenden Arbeit wiesen Patientinnen, die bestrahlt worden waren, häufiger Risikofaktoren wie größere Tumore, höheres T-Stadium, Lymphknotenmetastasen, ein höheres Grading oder Lymph- und Blutgefäßeinbrüche auf. Daraus leitete sich die Indikation ab. 44 Patientinnen (50%) wurden bestrahlt, davon 63,6% der Patientinnen adjuvant. In der bereits erwähnten Arbeit von Wölber et al. wurden lediglich 26,2% der Patientinnen bestrahlt, jedoch war dort der Anteil an Patientinnen mit weniger fortgeschrittenen Tumoren größer⁸. Die bestrahlten Patientinnen hatten in der vorliegenden Untersuchung ein geringeres Gesamtüberleben, was sich durch die bereits erwähnten, häufiger vorkommenden Risikofaktoren dieser Gruppe erklären lässt. Im Gegensatz dazu fand sich in der vorliegenden Arbeit sogar ein leicht besseres rezidivfreies Überleben für die bestrahlten Patientinnen. Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant ($p=0,269$), könnte jedoch die Rolle der Strahlentherapie zur Prognoseverbesserung verdeutlichen.

5.3.4. Chemotherapie

In der vorliegenden Arbeit erhielten lediglich fünf Patientinnen (5,7%) eine Chemotherapie. Dies scheint im internationalen und nationalen Vergleich wenig. Beispielsweise erhielten in der AGO-CaRE-1 Studie 15,6% der Patientinnen mit Leistenlymphknotenmetastasen eine adjuvante Chemotherapie (mit oder ohne begleitende Radiotherapie)⁹. Gründe für die Differenz sind der Auswertungszeitraum, der lange zurückreicht und den damaligen Standard der alleinigen Radiatio widerspiegelt. Die in jüngerer Zeit behandelten Patientinnen erhielten eher eine Kombinationstherapie. Das mediane Gesamtüberleben für diese Patientinnen betrug in der vorliegenden Arbeit 32,6 Monate (95%-KI[0-80,6]). Dies ist im Vergleich zum Gesamtkollektiv geringer und lässt sich von den gehäuft vorkommenden Risikofaktoren dieser Patientinnengruppe wie u.a. Blut- und Lymphgefäßeinbrüchen, höheren T-Stadien oder Lymphknotenmetastasen ableiten. Aus diesen Risikofaktoren ergab sich die Indikation. Deckend mit der AGO-CaRE-1 Studie⁹ wurden in der vorliegenden Arbeit bei drei Patientinnen (60%) eine Cisplatin-Monotherapie angewandt und bei zwei Patientinnen (40%) eine Cisplatin-Kombinationstherapie. Aufgrund der kleinen Kohorte lässt sich jedoch kein sinnvoller Beitrag zur Prognoseverbesserung der Chemotherapie beim Vulvakarzinom leisten.

5.4. Limitationen der Studie

Diese monozentrische Analyse aus einem gynäkologischen Krebszentrum umfasst 88 auswertbare Patientinnen. Das ist bei der niedrigen Inzidenz der Erkrankung eine Stärke der vorliegenden Daten. Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie wurde in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Die Bildgebung und die histologischen Schnitte wurden demonstriert.

Zu den Schwächen der Untersuchung gehört das Fehlen molekularpathologischer Befunde wie p53-Mutationen oder die systematische Untersuchung von HPV an den Präparaten.

Ein weiterer Schwachpunkt der vorliegenden Arbeit ist der hohe Anteil an fehlenden Angaben bei der pathologischen Auswertung wie das T-Stadium und der Lymphgefäß- und Blutgefäßstatus.

Obwohl die Nachbeobachtungszeit mit median 37,2 Monaten (IQR 18,1-97,1) adäquat erscheint, ist durch die Nachsorgeuntersuchung bei niedergelassenen Gynäkologen und nicht konsequent im Behandlungszentrum die Datenqualität der Nachsorgeuntersuchungen insgesamt mangelhaft, was das onkologische Outcome angeht. Dies wurde retrospektiv versucht zu erfassen, aber es ist anzunehmen, dass diese Daten nicht die Vollständigkeit und Qualität aufweisen können wie solche, die in einem onkologischen Krebszentrum von beiden behandelnden Fachrichtungen, der Gynäkologie und Strahlentherapie, gemeinsam erhoben worden wären. Das betrifft auch die systematische Dokumentation von operativer und strahlentherapeutischer Spättoxizität, Fragen der Organfunktionalität, Sexualität, Lebensqualität und Erwerbstätigkeit.

Ein weiterer Schwachpunkt ist das Alter der Daten. In die Auswertung eingeschlossene Patientinnen beginnend im Jahr 1999 erhielten eine Diagnostik und Therapie nach damaligen Therapiestandards und mit damaligen Bestrahlungstechniken. Daher kann vermutet werden, dass die onkologischen Ergebnisse und Überlebensraten der vorliegenden Untersuchung durch aktuelle Therapiestandards heutzutage besser ausfallen würden.

5.5. Ausblick

Daten zum HPV-Status bei Vulvakarzinomen haben dazu beigetragen, das Verständnis zur Ätiologie, Biologie und Prognose der Erkrankung zu verbessern. So fungieren HPV und p53 als prognostischer und prädiktiver Marker. Die oben erwähnte Arbeit von Dohopolski et al. konnte zeigen, dass nach adjuvanter Strahlentherapie die Lokalrezidivrate bei p16-positiven Patientinnen deutlich geringer ist als bei p16-negativen Patientinnen ⁴⁵. Wie bereits erwähnt, stellt die fehlende HPV-Untersuchung der Patientinnen in der vorliegenden Arbeit eine Schwäche dar, die der langen Untersuchungszeit der Kohorte geschuldet ist. In Zukunft werden weitere molekularpathologische Faktoren dazu beitragen, die Erkrankung besser zu verstehen und gezielt zu behandeln. Der Einsatz der Radiochemotherapie kann mitwirken, zukünftig bei den HPV-positiven Tumoren eher eine primäre Radiochemotherapie einzusetzen und damit den meist jüngeren Patientinnen eine ggf. mutilierende Operation zu ersparen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Schünke M. Prometheus Lernatlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Stuttgart: Thieme, 2014.
- 2 Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut, 2021.
- 3 Hampf M, Deckers-Figiel S, Hampf JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecologic Oncology* 2008; **109**: 340–45. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.041>.
- 4 Sanjosé S de, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 3450–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033>.
- 5 Virarkar M, Vulasala SS, Daoud T, Javadi S, Lall C, Bhosale P. Vulvar Cancer: 2021 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers (Basel)* 2022; **14**. <https://doi.org/10.3390/cancers14092264>.
- 6 Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017.
- 7 Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, Alcoba EB. An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated? *Gynecologic Oncology* 2014; **132**: 643–48. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.12.022>.
- 8 Woelber L, Mahner S, Voelker K, et al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 2009; **29**: 545–52.
- 9 Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; **107**. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju426>.
- 10 Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecologic Oncology* 2020; **159**: 649–56. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.09.024>.
- 11 Weberpals JI, Lo B, Duciaume MM, et al. Vulvar Squamous Cell Carcinoma (VSCC) as Two Diseases: HPV Status Identifies Distinct Mutational Profiles Including Oncogenic Fibroblast Growth Factor Receptor 3. *Clin Cancer Res* 2017; **23**: 4501–10. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3230>.
- 12 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinienprogramm: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen August 2015.
- 13 Te Grootenhuis NC, van der Zee AGJ, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecologic Oncology* 2016; **140**: 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.077>.
- 14 Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecologic Oncology* 1983; **16**: 179–89. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90092-6](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90092-6).

- 15 Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; **20**: 207–25.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2005.10.007>.
- 16 Kang Y-J, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer* 2017; **141**: 2174–86.
<https://doi.org/10.1002/ijc.30900>.
- 17 Zentrum Für Krebsregisterdaten (ZfKD) Im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Epi2018_1, verfügbare Diagnosejahre bis 2016 (für die neuen Bundesländer nur bis Diagnosejahr 2015 auf dem Stand von Epi2017_2). ZfKD – German Center for Cancer Registry Data at the RKI, 2019.
- 18 Toki T, Kurman RJ, Park JS, Kessis T, Daniel RW, Shah KV. Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 1991; **10**: 107–25.
<https://doi.org/10.1097/00004347-199104000-00001>.
- 19 Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol* 1993; **17**: 133–45. <https://doi.org/10.1097/00000478-199302000-00005>.
- 20 Rakislova N, Clavero O, Alemany L, et al. "Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1,594 cases". *Int J Cancer* 2017; **141**: 2517–27. <https://doi.org/10.1002/ijc.31006>.
- 21 Vuyst H de, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; **124**: 1626–36. <https://doi.org/10.1002/ijc.24116>.
- 22 Horn L-C, Liebert UG, Edelmann J, Höckel M, Einkenkel J. Adenoid squamous carcinoma (pseudoangiosarcomatous carcinoma) of the vulva: a rare but highly aggressive variant of squamous cell carcinoma-report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2008; **27**: 288–91. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181569904>.
- 23 Kagie MJ, Kenter GG, Hermans J, Trimbos JB, Fleuren GJ. The relevance of various vulvar epithelial changes in the early detection of squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1997; **7**: 50–57. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.1997.00419.x>.
- 24 Bromfield ME, Gibson TN, Hanchard B, Waugh N, McNaughton D. A Thirty-year Review of Vulvar Cancer in Jamaica, 1978 to 2007. *West Indian Med J* 2014; **63**: 134–37.
<https://doi.org/10.7727/wimj.2013.125>.
- 25 Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013; **22**: 117–22.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.02.004>.
- 26 Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Baptiste MS, Wilbanks GD, Richart RM. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; **75**: 859–66.
- 27 Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017; **140**: 1998–2002. <https://doi.org/10.1002/ijc.30621>.

- 28 Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; **122**: 2827–34. <https://doi.org/10.1002/ijc.23446>.
- 29 Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecologic Oncology* 2007; **104**: 636–41. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.10.004>.
- 30 Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva Stage III and IVA FIGO. *Gynecologic Oncology* 1992; **45**: 313–16. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90311-6](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90311-6).
- 31 Curry SL, Wharton JT, Rutledge F. Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1980; **9**: 63–67. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(80\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0090-8258(80)90009-8).
- 32 Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer* 2000; **88**: 1869–76.
- 33 Ferrari F, Forte S, Ardighieri L, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in primary squamous cell vulvar cancer: The role of perineural invasion in recurrence and survival. *Eur J Surg Oncol* 2019; **45**: 2115–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.029>.
- 34 Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2013; **130**: 545–49. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.036>.
- 35 Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; **33**: 1023–43. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004486>.
- 36 Günther V, Malchow B, Schubert M, et al. Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer--a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014; **40**: 875–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.027>.
- 37 Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 1990; **38**: 309–14. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(90\)90064-R](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90064-R).
- 38 Hullu JA de, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; **95**: 2331–38. <https://doi.org/10.1002/cncr.10969>.
- 39 Woelber L, Griebel L-F, Eulenbug C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer* 2016; **69**: 180–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.038>.
- 40 Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, Bock GH de, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2019; **154**: 266–75. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.010>.
- 41 Groenen SMA, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010; **20**: 869–73. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181df7423>.

- 42 Te Grootenhuis NC, Pouwer A-FW, Bock GH de, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecologic Oncology* 2018; **148**: 622–31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.006>.
- 43 Taran FA, Pasternak J, Staebler A, et al. Tumor-Free Resection Margin Distance in the Surgical Treatment of Node-Negative Squamous Cell Cancer of the Vulva Has No Impact on Survival: Analysis of a Large Patient Cohort in a Tertiary Care Center. *Cancers (Basel)* 2023; **15**. <https://doi.org/10.3390/cancers15164110>.
- 44 Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter? *Eur J Cancer* 2016; **65**: 139–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.006>.
- 45 Dohopolski MJ, Horne ZD, Pradhan D, et al. The Prognostic Significance of p16 Status in Patients With Vulvar Cancer Treated With Vulvectomy and Adjuvant Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; **103**: 152–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.08.014>.
- 46 Horne ZD, Dohopolski MJ, Pradhan D, et al. Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. *Gynecologic Oncology* 2018; **151**: 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.002>.
- 47 Thompson EF, Shum K, Wong RWC, et al. Significance of p53 and presence of differentiated vulvar intra-epithelial neoplasia (dVIN) at resection margin in early stage human papillomavirus-independent vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2022. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003763>.
- 48 Thompson EF, Wong RWC, Trevisan G, et al. p53-Abnormal "Fields of Dysplasia" in Human Papillomavirus-Independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma Impacts Margins and Recurrence Risk. *Mod Pathol* 2023; **36**: 100010. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100010>.
- 49 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. *Gynecologic Oncology* 1995; **57**: 215–20. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1128>.
- 50 Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, et al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease. *Gynecologic Oncology* 1994; **53**: 55–58. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1087>.
- 51 Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecologic Oncology* 1992; **47**: 80–86. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90081-S](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90081-S).
- 52 Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, et al. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecologic Oncology* 1998; **71**: 116–21. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5149>.
- 53 Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002036. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002036>.
- 54 Gallwas J, Dannecker C, Eggersmann T, et al. Die operative Therapie des Vulvakarzinoms. *Gynäkologe* 2017; **50**: 266–71. <https://doi.org/10.1007/s00129-017-4039-x>.

- 55 Byron RL, Lamb EJ, Yonemoto RH, Kase S. Radical inguinal node dissection in the treatment of cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1962; **114**: 401–08.
- 56 Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; **58**: 574–79.
- 57 Siller BS, Alvarez RD, Conner WD, et al. T2/3 vulva cancer: a case-control study of triple incision versus en bloc radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology* 1995; **57**: 335–39. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1152>.
- 58 Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; **61**: 408–12.
- 59 Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2000; **77**: 314–18. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5790>.
- 60 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; **68**: 733–40.
- 61 BELLER U, QUINN MA, BENEDET JL, et al. Carcinoma of the Vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006; **95**: S7-S27. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60028-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60028-3).
- 62 Cormio G, Loizzi V, Carriero C, Cazzolla A, Putignano G, Selvaggi L. Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; **19**: 302–07. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.01011.x>.
- 63 Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000; **89**: 116–22. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000701\)89:1<116::aid-cncr16>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000701)89:1<116::aid-cncr16>3.0.co;2-4).
- 64 Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984; **63**: 155–62.
- 65 Boice CR, Seraj IM, Thrasher T, King A. Microinvasive squamous carcinoma of the vulva: Present status and reassessment. *Gynecologic Oncology* 1984; **18**: 71–76. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(84\)90008-8](https://doi.org/10.1016/0090-8258(84)90008-8).
- 66 Yoder BJ, Rufforny I, Massoll NA, Wilkinson EJ. Stage IA vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk. *Am J Surg Pathol* 2008; **32**: 765–72. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318159a2cb>.
- 67 Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 1982; **1**: 29–39. <https://doi.org/10.1097/00004347-198201000-00005>.
- 68 van der Zee AGJ, Oonk MH, Hullu JA de, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 884–89. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0566>.
- 69 Novackova M, Halaska MJ, Robova H, et al. A prospective study in the evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25**: 166–73. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000313>.
- 70 Novackova M, Halaska MJ, Robova H, et al. A prospective study in detection of lower-limb lymphedema and evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2012; **22**: 1081–88. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31825866d0>.

- 71 Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 3623–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00006>.
- 72 Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, et al. The Risk of Contralateral Non-sentinel Metastasis in Patients with Primary Vulvar Cancer and Unilaterally Positive Sentinel Node. *Ann Surg Oncol* 2016; **23**: 2508–14. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5114-6>.
- 73 Ignatov T, Gaßner J, Bozukova M, et al. Contralateral lymph node metastases in patients with vulvar cancer and unilateral sentinel lymph node metastases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; **100**: 1520–25. <https://doi.org/10.1111/aogs.14157>.
- 74 Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; **131 Suppl 2**: S76-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.002>.
- 75 Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 2007; **105**: 742–46. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.02.014>.
- 76 Hullu JA de, van der Zee AGJ. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; **60**: 38–58. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.02.008>.
- 77 Magrina JF, Webb MJ, Gaffey TA, Symmonds RE. Stage I squamous cell cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; **134**: 453–59. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)33088-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)33088-5).
- 78 Klemm P, Marnitz S, Köhler C, Braig U, Schneider A. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecologic Oncology* 2005; **99**: 101–05. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.05.027>.
- 79 Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E, Nicastrì AD, Sedlis A, Remy JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 1985; **20**: 364–77. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(85\)90218-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(85)90218-5).
- 80 Woelber L, Bommert M, Harter P, et al. Role of Pelvic Lymph Node Resection in Vulvar Squamous Cell Cancer: A Subset Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09744-y>.
- 81 Jaeger A, Prieske K, Mathey S, et al. Pelvic lymphadenectomy in vulvar cancer and its impact on prognosis and outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2022; **305**: 233–40. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06156-x>.
- 82 Woelber L, Hampf M, Eulenburg CZ, et al. Risk for Pelvic Metastasis and Role of Pelvic Lymphadenectomy in Node-Positive Vulvar Cancer-Results from the AGO-VOP.2 QS Vulva Study. *Cancers (Basel)* 2022; **14**. <https://doi.org/10.3390/cancers14020418>.
- 83 Marnitz S. Moderne Strahlentherapie des Vulvakarzinoms. *Onkologe* 2019; **25**: 433–36. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0562-9>.
- 84 Beriwal S, Heron DE, Kim H, et al. Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of vulvar carcinoma: a comparative dosimetric study with early clinical outcome. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2006; **64**: 1395–400. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.11.007>.

- 85 Khosla D, Patel FD, Shukla AK, Rai B, Oinam AS, Sharma SC. Dosimetric evaluation and clinical outcome in post-operative patients of carcinoma vulva treated with intensity-modulated radiotherapy. *Indian J Cancer* 2015; **52**: 670–75. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.178448>.
- 86 Bloemers MCWM, Portelance L, Ruo R, Parker W, Souhami L. A dosimetric evaluation of dose escalation for the radical treatment of locally advanced vulvar cancer by intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim* 2012; **37**: 310–13. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2011.11.005>.
- 87 Landrum LM, Skaggs V, Gould N, Walker JL, McMeekin DS. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecologic Oncology* 2008; **108**: 584–90. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.010>.
- 88 Rao YJ, Hui C, Chundury A, et al. Which patients with inoperable vulvar cancer may benefit from brachytherapy in addition to external beam radiation? A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Brachytherapy* 2017; **16**: 831–40. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.03.012>.
- 89 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1339–48. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1339>.
- 90 Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages iiib and iv cervical cancer confined to the pelvis. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 1979; **5**: 317–22. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(79\)91209-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)91209-4).
- 91 Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2040–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.2040>.
- 92 Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu M-L, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2000; **47**: 1235–44. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00569-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00569-1).
- 93 Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, Kleijnen C, Mens JW. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011; **34**: 22–26. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181cae6a1>.
- 94 Landoni F, Maneo A, Zanetta G, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1996; **61**: 321–27. <https://doi.org/10.1006/gy.1996.0150>.
- 95 Eifel PJ, Morris M, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 1995; **59**: 51–56. <https://doi.org/10.1006/gy.1995.1267>.

- 96 Akl A, Akl M, Boike G, Hebert J, Graham J. Preliminary results of chemoradiation as a primary treatment for vulvar carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2000; **48**: 415–20. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00593-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00593-9).
- 97 Beriwal S, Shukla G, Shinde A, et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **85**: 1269–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.012>.
- 98 Moore DH, Ali S, Koh W-J, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology* 2012; **124**: 529–33. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.003>.
- 99 Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 1998; **42**: 79–85. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00193-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00193-X).
- 100 Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 2000; **48**: 1007–13. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00762-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00762-8).
- 101 Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology* 1997; **66**: 258–61. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4758>.
- 102 Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: Improved local control. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 1997; **38**: 381–89. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)82500-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)82500-X).
- 103 Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, Balasubramani GK, Sukumvanich P, Beriwal S. Adjuvant Radiation Therapy for Margin-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Defining the Ideal Dose-Response Using the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; **97**: 107–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.09.023>.
- 104 Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; **114**: 537–46. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b12f99>.
- 105 Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics* 1992; **24**: 389–96. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90699-I](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90699-I).
- 106 Xanthopoulos EP, Grover S, Puri PM, et al. Survival Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in Node-positive Vulvar Cancer. *Am J Clin Oncol* 2018; **41**: 845–50. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000393>.
- 107 van der Velden J, Pleunis N, Barlow E, et al. Radiotherapy is not indicated in patients with vulvar squamous cell carcinoma and only one occult intracapsular groin node metastasis. *Gynecologic Oncology* 2021; **160**: 128–33. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.008>.
- 108 Stöver I, Feyer P. Praxismanual Strahlentherapie. Berlin: Springer, 2018.

- 109Wagner MM, van der Zee AGJ, Oonk MHM. History and Updates of the GROINSS-V Studies. *Cancers (Basel)* 2022; **14**. <https://doi.org/10.3390/cancers14081956>.
- 110Shinde A, Li R, Amini A, et al. Role of Locoregional Treatment in Vulvar Cancer With Pelvic Lymph Node Metastases: Time to Reconsider FIGO Staging? *J Natl Compr Canc Netw* 2019; **17**: 922–30. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7288>.
- 111Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1995; **31**: 1341–46. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C).
- 112Russell AH, Mesic JB, Scudder SA, et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecologic Oncology* 1992; **47**: 14–20. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90068-T](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90068-T).
- 113Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 3811–18. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1778-0>.
- 114Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2018; **29**: e61. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e61>.
- 115Bedell SM, Hedberg C, Griffin A, et al. Role of adjuvant radiation or re-excision for early stage vulvar squamous cell carcinoma with positive or close surgical margins. *Gynecologic Oncology* 2019; **154**: 276–79. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.05.028>.
- 116Yang H, Almadani N, Thompson EF, et al. Classification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma and Precursor Lesions by p16 and p53 Immunohistochemistry: Considerations, Caveats, and an Algorithmic Approach. *Mod Pathol* 2023; **36**: 100145. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100145>.
- 117Hami LT, Lampe B, Mallmann P, Forner DM. The Impact of Age on the Prognosis of Vulvar Cancer. *Oncol Res Treat* 2018; **41**: 520–24. <https://doi.org/10.1159/000488800>.
- 118Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Morris RT, Malone JM. A comparison of younger vs older women with vulvar cancer in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: e52-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.869>.
- 119IVERSEN T, ABELER V, AALDERS J. Individualized Treatment of Stage I Carcinoma of the Vulva. *Obstet Gynecol* 1981; **57**: 85–89.
- 120Melo Maia B de, Munhoz Cestari F, Lavorato-Rocha AM, et al. Characterization of sociodemographic and clinicopathological features in Brazilian patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2013; **75**: 53–60. <https://doi.org/10.1159/000343758>.
- 121Vermij L, León-Castillo A, Singh N, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol* 2022; **35**: 1475–83. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01102-x>.
- 122Tessier-Cloutier B, Pors J, Thompson E, et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. *Mod Pathol* 2021; **34**: 508–18. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00651-3>.

- 123van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; **67**: 918–24. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6733a2>.
- 124Baandrup L, Varbo A, Munk C, Johansen C, Frisch M, Kjaer SK. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nationwide population-based study. *Gynecologic Oncology* 2011; **122**: 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.016>.
- 125Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom> (accessed Dec 12, 2023.990Z).

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiel eines Bestrahlungsprogrammes für Radiotherapie mit Zielvolumen auf die Leisten.	27
Abb. 2: Beispiel für die Isodosenverteilung auf die Leisten.	27
Abb. 3: Beispielabbildung eines Linearbeschleunigers.	28
Abb. 4: Ersteinstellung vor Beginn der Bestrahlung am Linearbeschleuniger.	29
Abb. 5: Consort-Diagramm zur Ansicht der Auswahl der eingeschlossenen Patientinnen.	31
Abb. 6: Charakteristika bestrahlter und nicht bestrahlter Patientinnen.	45
Abb. 7: Übersicht über die Lokalisationen des ersten Rezidivs bezogen auf das Gesamtkollektiv.	49
Abb. 8: Gesamtüberlebenszeit aller Patientinnen.	49
Abb. 9: Rezidivfreie Überlebenszeit aller Patientinnen.	50
Abb. 10: Primärtherapie der Patientinnen mit Erstrezidiv im Bereich der Vulva.	51
Abb. 11: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.	55
Abb. 12: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.	55
Abb. 13: Primärtherapie der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Leiste.	57
Abb. 14: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.	60
Abb. 15: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.	61
Abb. 16: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Alter.	63
Abb. 17: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre.	64
Abb. 18: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen ≤ 50 Jahre vs. > 50 Jahre.	64
Abb. 19: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach T-Stadium.	65
Abb. 20: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach T-Stadium.	66
Abb. 21: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Tumordurchmesser.	66
Abb. 22: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Tumordurchmesser.	67
Abb. 23: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Lymphgefäßeinbruch.	68
Abb. 24: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Lymphgefäßeinbruch.	68
Abb. 25: Gesamtüberlebenszeit unterschieden nach Blutgefäßeinbruch.	69
Abb. 26: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Blutgefäßeinbruch.	70
Abb. 27: Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen mit und ohne Leistenlymphknoten bei Erstdiagnose.	71
Abb. 28: Rezidivfreie Überlebenszeit unterteilt nach Kapseldurchbruch der Leistenmetastase.	71
Abb. 29: Gesamtüberlebenszeit der primär operierten und nicht operierten Patientinnen.	72

Abb. 30: Rezidivfreie Überlebenszeit der primär operierten und nicht operierten Patientinnen.	73
Abb. 31: Gesamtüberlebenszeit unterteilt nach Resektionsstatus.	74
Abb. 32: Rezidivfreie Überlebenszeit unterteilt nach Resektionsstatus.	74
Abb. 33: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.	75
Abb. 34: Rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.	76
Abb. 35: Gesamtüberlebenszeit der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen.	77
Abb. 36: Rezidivfreie Überlebenszeit unterschieden nach Bestrahlungsstatus.	77
Abb. 37: Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit Chemotherapie.	78

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2021.	14
Tab. 2: TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms der UICC 2017.	15
Tab. 3: Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms nach UICC 2020.	16
Tab. 4: Patientinnencharakteristika des Gesamtkollektivs, der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen.	33
Tab. 5: Histopathologische Charakteristika der Vulvakarzinome.	36
Tab. 6: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit R1-Zustand nach Primäroperation.	38
Tab. 7: Onkologische Ergebnisse der Patientinnen mit R1-Zustand nach Primäroperation.	38
Tab. 8: Daten der Patientinnen mit singulärer inguinale Lymphknotenmetastase.	41
Tab. 9: Bestrahlungscharakteristika der bestrahlten Patientinnen.	43
Tab. 10: Zielvolumina der adjuvant bestrahlten Patientinnen.	44
Tab. 11: Klinische Charakteristika der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten.	47
Tab. 12: Onkologische Ergebnisse des Gesamtkollektivs, der bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen.	48
Tab. 13: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.	53
Tab. 14: Onkologische Ergebnisse der Patientinnen mit Erstrezidiv an der Vulva.	54
Tab. 15: Rezidivtherapie nach Erstrezidiv an der Vulva.	56
Tab. 16: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.	59
Tab. 17: Onkologische Ergebnisse der Patientinnen mit inguinalem Erstrezidiv.	60
Tab. 18: Rezidivtherapie nach inguinalem Erstrezidiv.	61

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Keine Vorabveröffentlichung von Ergebnissen.