

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
des Universitätsklinikums zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Florin-Andrei Taran

# **Exenteration bei rezidiviertem Vulvakarzinom – eine monozentrische retrospektive Studie**

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

vorgelegt von  
Sabrina Claßen-von Spee  
aus Düsseldorf

promoviert am 03. April 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Tolkach

## 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:

Herr Prof. Dr. B. Lampe  
Herr Nando Fix

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.

Das Thema der Dissertation wurde von Prof. Dr. med. B. Lampe, Prof. Dr. med. P. Mallmann und mir konzipiert. Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Florence-Nightingale-Krankenhauses der Kaiserswerther Diakonie Düsseldorf erhoben und durch Herrn Prof. Dr. B. Lampe zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden durch mich anonymisiert und ausgewertet. Durch Herrn Sebastian Waßenberg (punkt05 Statistikberatung) wurden die Daten statistisch untersucht. Frau PD Dr. Gassel und Frau Lippert aus dem Institut für Pathologie des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen führten die immunhistochemischen Analysen durch.

## 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.

Düsseldorf, den 18. November 2024

Unterschrift:

# Danksagung

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. P. Mallmann für die unkomplizierte Übernahme der Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. B. Lampe danke ich für seine außerordentliche Unterstützung auf vielen Ebenen.

Weiterhin danke ich Herrn Sebastian Waßenberg für die statistische Auswertung der Daten.

Bei Frau PD Dr. Gassel und Frau Lippert möchte ich mich für die histologische Auswertung sowie für die Beantwortung vieler Fragen zu diesem Thema bedanken.

Frau Dr. Friederike Rawert gilt ein besonderer Dank für ihre klugen Ideen, ihr tatkräftiges Engagement zu jeder Tages- und Nachtzeit und ihre Freundschaft.

Des Weiteren danke ich meinen Kollegen und Freunden Herrn Dr. Nando Fix, Frau Dr. Verónica Luengas-Würzinger, Herrn Dr. Saher Baransi, Herrn Adjmal Mangal und Frau Dr. Wiebke Völckers, die mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Unterstützung ich es niemals bis hierher geschafft hätte und meiner kleinen Familie Phoebe, Winsley, Christina und Hesi. Ihr Beitrag an dieser Arbeit ist größer, als man sich vorstellen kann.

Für meinen Papa

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1 Vulvakarzinom	10
2.1.1 Epidemiologie	10
2.1.2 Anatomie	11
2.1.3 Histologie, Immunhistochemie und molekulare Marker	12
2.1.4 Risikofaktoren	13
2.1.5 Vorstufen und Karzinogenese	14
2.1.6 Prävention	16
2.1.7 Prognose	16
2.1.8 TNM-Klassifikation	17
2.1.9 Stadieneinteilung	19
2.1.10 Diagnostik	20
2.2 Therapie	21
2.2.1 Operative Therapie	21
2.2.1.1 Lokale Exzision	21
2.2.1.2 Exenteration	22
2.2.1.3 Lymphonodektomie	23
2.2.1.3.1 Sentinel-Lymphonodektomie	24
2.2.1.3.2 Systematische inguino-femorale Lymphonodektomie	25
2.2.1.3.3 Pelvine Lymphonodektomie	25
2.2.2 Radio(chemo)therapie	25
2.2.2.1 Adjuvante Radiatio	25
2.2.2.2 Primäre Radiochemotherapie	26
2.2.2.3 Neoadjuvante Radiochemotherapie	26
2.2.3 Systemtherapie	27
2.2.3.1 Chemotherapie	27
2.2.3.2 Immuntherapie/Zielgerichtete Therapie	28
2.2.4 Therapie im Rezidiv	29
2.3 Nachsorge	30
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	30
<b>3. PUBLIKATION</b>	<b>32</b>

<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>49</b>
4.1	Therapiemodalitäten im Rezidiv	49
4.2	Diskussion der erhobenen Daten	50
4.3	Diskussion der Daten in Zusammenschau mit der Literaturrecherche	53
4.4	Einfluss auf die klinische Praxis	56
4.5	Schlussfolgerung	57
<b>5.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>74</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis	74
6.2	Tabellenverzeichnis	74

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dVIN	differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FIGO	Federation International of Gynecology and Obstetrics
G	Grading
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomviren
HR-HPV	Hochrisiko Humane Papillomviren
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
ICG	Indocyaningrün
IHC	Immunhistochemie
L	Lymphgefäßinvasion
log	Logarithmus
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
M	Fernmetastasen
MESH	Medical Subject Headings
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Lymphknotenmetastasen
n	Stichprobengröße
OS	Overall Survival/Gesamtüberleben
p	Signifikanzwert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression-free Survival/ Progressionsfreies Überleben
Pn	Perineuralscheideninfiltration
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
R	Resektionsstatus
RKI	Robert-Koch-Institut
SPDK	suprapubischer Dauerkatheter
STIKO	Ständige Impfkommission
T	Tumor
TNM	Tumor Nodus Metstasen
uVIN	usual-Typ vulväre intraepitheliale Neoplasie
V	Blutgefäßinvasion
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vH-SIL	vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion
vs.	versus
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

## **Einleitung:**

Die Therapie des Vulvakarzinoms in der Primärsituation umfasst die lokale Exzision mit oder ohne Resektion der inguinalen Lymphknoten. Postoperativ erfolgt häufig, abhängig vom Ausmaß der Erkrankung, eine Radio(chemo)therapie. 40-50% der Patientinnen entwickeln ein Rezidiv. Die Therapieoptionen in der Rezidivsituation sind begrenzt und hängen unter anderem von der vorangegangenen Therapie sowie der Tumorausbreitung ab. Im fortgeschrittenen Rezidiv - oft mit Infiltration von Nachbarorganen und Strukturen - gibt es keine klare Therapieempfehlung. Die Datenlage zur Radio(chemo)- oder alleinigen Chemotherapie ist rar, mit teils wenig überzeugenden Überlebenszeiten. Die Exenteration kann in diesen Situationen einen kurativen Behandlungsansatz darstellen. Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, die das Überleben von Patientinnen nach Exenteration im Rahmen eines Vulvakarzinomrezidivs analysiert. Ziel ist es, klinische und histopathologische Faktoren zu identifizieren, die das Überleben der Patientinnen nach Exenteration beeinflussen.

## **Material und Methoden:**

Im Zeitraum von 2007 bis 2022 erhielten 17 Patientinnen im Florence-Nightingale-Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie Düsseldorf eine Exenteration bei rezidiviertem Vulvakarzinom. Die Faktoren Indikation zur Operation (kurativ vs. palliativ), Erreichen der kompletten Zytoreduktion (R0- vs. R1-Resektion), Tumor-Grading (G1/G2/G3) und Tumor-Stadium (folgend der WHO- und FIGO-Klassifikation), Befall von Lymphknoten (Nx/N0/N1), Lymphgefäßinvasion (L0/L1), Blutgefäßinvasion (V0/V1), p16-/p53-Mutationsstatus und perioperative Komplikationen (gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation) wurden hinsichtlich einer prognostischen Relevanz untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Kaplan-Meier und Cox-Regressions Analyse.

## **Ergebnisse:**

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 64,9 Jahren, das mittlere Überleben betrug 55,7 Monate. Die längste Überlebenszeit betrug hierbei 164 Monate. Der Resektionsstatus (R0 vs. R1) und die Intention (palliativ vs. kurativ) zur Operation sowie das Vorliegen von Fernmetastasen zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen war ebenfalls mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Schwerwiegende Komplikationen traten in 35% der Fälle auf.

## **Diskussion:**

Die Auswertung der erhobenen Daten und der Vergleich dieser mit Daten aus der Literatur zeigte insgesamt gute Überlebenszeiten nach Exenteration, bei akzeptabler Morbidität, so

dass eine Exenteration - in kurativer oder palliativer Intention - bei ausgewählten Fällen in Erwägung gezogen werden kann. In einer palliativen Situation kann es möglich sein, die Lebensqualität durch eine Exenteration zu verbessern.

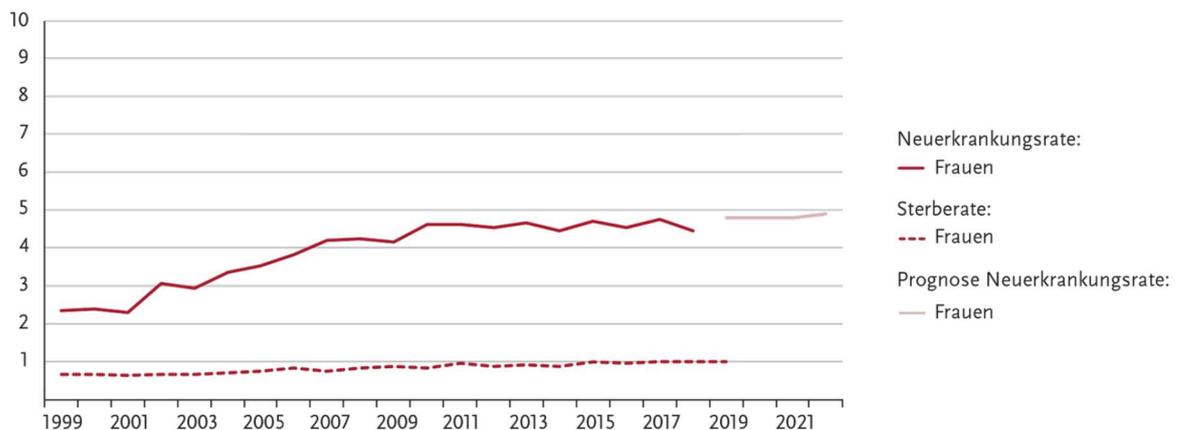
## 2. EINLEITUNG

Anmerkung: Die deutsche S2k-Leitlinie<sup>1</sup> zum Vulvakarzinom und seinen Vorstufen von 2015 befindet sich aktuell in der Überarbeitung. Im Folgenden wird dennoch gelegentlich auf diese Leitlinie verwiesen.

### 2.1 Vulvakarzinom

#### 2.1.1 Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Erkrankung und macht 4% der gynäkologischen Krebserkrankungen aus, wobei es sich nach Uterus-, Ovarial- und Cervixkarzinomen um die viert häufigste genitale Krebserkrankung der Frau handelt<sup>2</sup>. Weltweit treten rund 27.000 neue Fälle pro Jahr auf<sup>3</sup>. Europa sowie Nord- und Südamerika zeigen hierbei die höchste Inzidenz, während Asien die niedrigste Inzidenz aufweist<sup>4</sup>. In den letzten Jahren ließ sich eine Zunahme der Inzidenz an Vulvakarzinomen in einkommensstarken Ländern verzeichnen<sup>5</sup>. Auch in Deutschland konnte der Anstieg bis 2020 beobachtet werden, seitdem zeigt sich ein Plateau<sup>6-8</sup>. Im Jahre 2020 erkrankten in Deutschland 3.090 Patientinnen an einem Vulvakarzinom, 973 Patientinnen starben an dieser Erkrankung, die standardisierte Sterberate lag bei 0,9 (Abbildung 1)<sup>8</sup>. Die 5-Jahres-Prävalenz betrug 2020 11.700 Fälle.



**Abbildung 1:** Überblick zum Vulvakarzinom in Deutschland, Neuerkrankungs- und Sterberate von 1999-2019; zudem Prognose der Inzidenz für 2020 je 100.000 Einwohner (aus Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs der Vulva (Vulvakarzinom)<sup>8</sup>).

Vulvakarzinome können auf dem Boden einer Infektion mit einem Humanen Papillomvirus (HPV) sowie HPV-unabhängig entstehen. Hierauf wird in Abschnitt 2.1.4 genauer eingegangen. Historisch gesehen entstehen die meisten Plattenepithelkarzinome der Vulva unabhängig von einer HPV-Infektion bei postmenopausalen Patientinnen, die über 70 Jahre alt sind<sup>3,9</sup>. Im Gegensatz dazu treten HPV-induzierte Vulvakarzinome meist bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen im Alter zwischen 35 und 65 Jahren auf<sup>3</sup>.

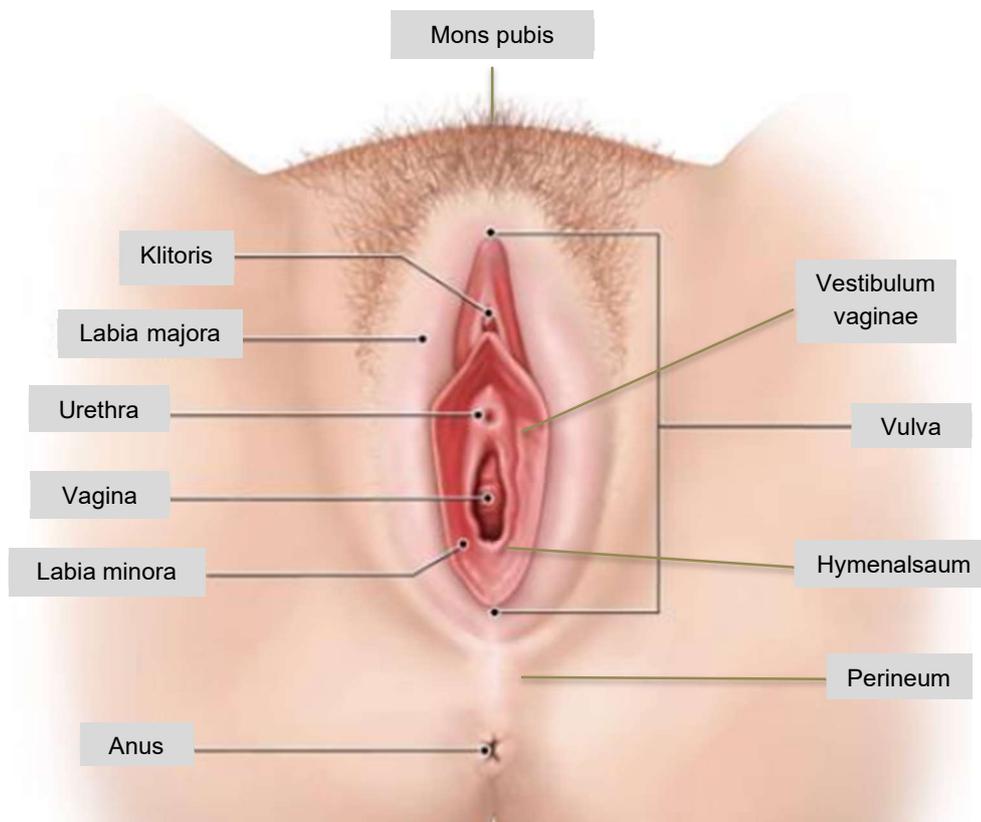
Der beschriebene beobachtete Anstieg der Inzidenz betraf vor allem jüngere Patientinnen, die unter 60 Jahre alt waren, während bei Patientinnen älter als 60 Jahre kein signifikanter

Anstieg zu verzeichnen war. Diese Verlagerung zu einem jüngeren Patientinnen-Kollektiv kann am ehesten durch einen Anstieg der Inzidenz von HPV-Infektionen erklärt werden<sup>10</sup>.

### 2.1.2 Anatomie

Die Vulva wird in verschiedene Areale eingeteilt (siehe Abbildung 2), unter anderem: Mons pubis, Labiae majorae, Labiae minora, Klitoris, Vestibulum vaginae sowie Hymenalsaum<sup>11,12</sup>. Dabei repräsentiert die Vulva nicht nur das primäre äußere weibliche Geschlechtsorgan, sie umfasst auch die äußere Mündung der Harnröhre (Orificium urethrae externum) sowie das Perineum und die perianale Region<sup>13</sup>. Zudem ist im Vestibulum vaginae die Vagina lokalisiert. Am Introitus vaginae sowie an den Innenseiten der Labiae minora zeigt sich ein nicht-verhornendes Plattenepithel, die übrigen Bereiche der Vulva sind durch verhornendes Plattenepithel charakterisiert. Der Bereich des Mons pubis, der äußere Teil der großen Labien sowie die perianale Region sind behaart, während der innere Anteil der großen Labien, die kleinen Labien und die Klitoris nicht behaart sind<sup>14</sup>.

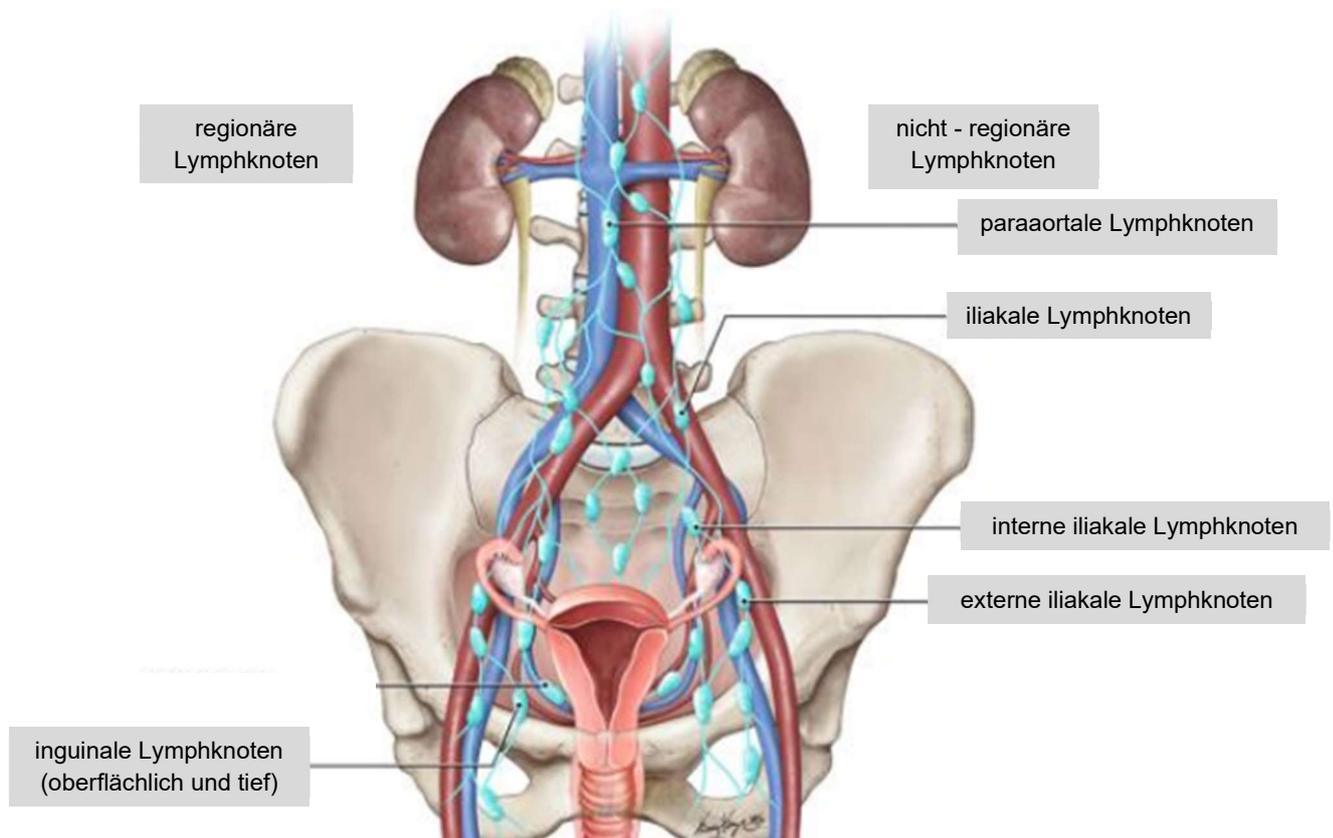
Vulvakarzinome treten in 70% der Fälle an den großen oder kleinen Schamlippen auf, nachfolgend an der Klitoris (15-20%), dem Perineum, der Periurethralregion und den Bartholini-schen Drüsen, welche im Vestibulum vaginae lokalisiert sind<sup>15,16</sup>.



**Abbildung 2:** Anatomie der Vulva, adaptiert nach Virarkar et al. <sup>13</sup>.

Der Lymphabflussweg der Vulva verläuft von den lokoregionär oberflächlichen (inguinalen) über die tiefen (femorale) Leisten-Lymphknoten zu den pelvinen Lymphknoten im Becken

und von dort aus zu den paraaortalen Lymphknoten (siehe Abbildung 3)<sup>12,15,17</sup>. Selten überspringen die lymphatischen Abflusswege aus dem Bereich der Klitoris die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten oder sogar die tiefen inguinalen Lymphknoten, so dass der Abfluss direkt über die pelvinen Lymphknoten erfolgen kann<sup>18</sup>.



**Abbildung 3:** Lymphabflusswege des Vulvakarzinoms über die regionären und nicht-regionären Lymphknoten, verändert nach Virarkar et al.<sup>13</sup>.

### 2.1.3 Histologie, Immunhistochemie und molekulare Marker

Es gibt verschiedene histologische Subtypen des Vulvakarzinoms, wobei das Plattenepithelkarzinom der Vulva mit ~ 90% die Hauptgruppe bildet, gefolgt von dem Basalzellkarzinom (~ 5%)<sup>15,19-21</sup>. Melanome der Vulva sind eine weitere Untergruppe, wobei nur 1% aller Melanome im Bereich der Vulva lokalisiert sind<sup>22</sup>. Weiterhin gibt es selten vorkommende Subgruppen, wie das verruköse Karzinom oder das Adenokarzinom, welches mit dem extramammären Morbus Paget assoziiert ist<sup>15,21</sup>. Vereinzelt können auch Karzinome der Bartholinischen Drüsen auftreten<sup>23</sup>. Die weiteren Ausführungen beziehen sich auf das Plattenepithelkarzinom der Vulva.

Eine bereits unter 2.1.1 erwähnte HPV-Assoziation kann mittels Immunhistochemie (IHC) durch eine Färbung mit einem p16-Antikörper nachgewiesen werden. Zur Bestimmung des

genauen Virus-Typen kann eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-Analyse erfolgen. Karzinome, die mit einer HPV-Infektion assoziiert sind, sind meistens nicht-verhornende Plattenepithelkarzinome und zeigen eine blockförmige Expression des Tumorsuppressors p16<sup>9,24</sup>. Diese Expression des p16-Proteins ist ein zuverlässiger Hinweis für eine Hochrisiko (HR)-HPV-Infektion (siehe 2.1.4), mit 83-100% Übereinstimmung zu einer PCR-Analyse der Virus-Desoxyribonukleinsäure (DNA)<sup>25-29</sup>. HPV-abhängige Karzinome treten meist bei jüngeren Patientinnen auf und haben eine bessere Prognose als HPV-unabhängig entstandenen Karzinome<sup>3,30</sup>.

Die Karzinome, die unabhängig von einer HPV-Infektion entstehen, sind vorwiegend verhornende Plattenepithelkarzinome<sup>24</sup>. Hier liegt meist eine Mutation im Tumorsuppressorgen *TP53* vor, resultierend in einem Ausfall des p53-Proteins oder der Überexpression eines funktionslosen Proteins, nachweisbar durch die immunhistochemische Untersuchung mit einem p53-Antikörper<sup>9,24</sup>. Diese Karzinome haben ein deutlich erhöhtes Risiko ein Rezidiv zu bilden<sup>9,24</sup>.

Durch die immunhistochemische Expressions-Analyse der Proteine kann eine Einteilung der Plattenepithelkarzinome der Vulva in drei unterschiedliche Gruppen erfolgen:

- HPV-positiv
- HPV-negativ/p53-mutiert
- HPV-negativ/p53-Wildtyp.

Kortekaas et al.<sup>31</sup> konnte ein 5-Jahres-Überleben für HPV-negative/p53-mutierte Karzinome von 48% zeigen; Karzinome mit HPV-Assoziation hatten eine deutlich bessere Prognose (5-Jahres-Überleben: 83%).

Empfehlungen zu weiteren molekularen Analysen beim Vulvakarzinom bestehen aktuell nicht. Bei geplantem Einsatz von Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor-(EGFR) Inhibitoren kann eine diesbezügliche Analyse erfolgen. Analog zum Cervixkarzinom kann eine Analyse des Programmed cell death Liganden-1 (PD-L1) beim Vulvakarzinom und geplantem PD-L1 Inhibitor-Einsatz durchgeführt werden. Spezielle Indikationen beim Vulvakarzinom liegen diesbezüglich aber nicht vor<sup>32</sup>.

### **2.1.4 Risikofaktoren**

Risikofaktoren für ein Vulvakarzinom und dessen Vorstufen können degenerative-chronische Erkrankungen der Haut, wie zum Beispiel der Lichen sclerosus et atrophicus oder der Lichen planus sein (siehe auch 2.1.5). Der Lichen sclerosus et atrophicus hat dabei in etwa ein 5% Lebenszeit-Risiko in ein Karzinom überzugehen<sup>33</sup>.

Ein anderer Risikofaktor für die Entstehung eines Vulvakarzinoms ist die bereits erwähnte persistierende HPV-Infektion<sup>34–37</sup>. Etwa 25–40% der Plattenepithelkarzinome der Vulva entstehen auf dem Boden einer solchen chronischen HPV-Infektion<sup>38–40</sup>. Dabei existiert eine Vielzahl von Viren, die in Niedrigrisiko-HPV-Typen sowie Hochrisiko-HPV-Typen eingeteilt werden<sup>41</sup>. Die Niedrigrisiko-HPV-Typen (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 74, 81, 83) verursachen meist lediglich anogenitale Warzen, während die HR-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) mit der Entstehung von anogenitalen Dysplasien und Karzinomen assoziiert sind<sup>42</sup>. Dabei hat der HR-Typ HPV 16 das höchste kanzerogene Potential und liegt den meisten Karzinomen zugrunde<sup>38,42–44</sup>.

Eine Infektion mit HPV ist bei sexuell aktiven Personen häufig, etwa 90% infizieren sich im Verlaufe des Lebens<sup>41</sup>. In etwa 90% dieser Fälle kommt es nach 6–18 Monaten zu einer Spontanremission<sup>43,45–51</sup>. In den übrigen ~10% der Fälle liegt eine HPV-Persistenz vor, die nach Monaten bis Jahren zur Entstehung einer Dysplasie und im Verlauf zur Karzinogenese führen kann, vor allem bei Infektion mit einem HR-HPV-Typen<sup>49,52,53</sup>. Die Persistenz der HPV-Infektion sowie der Übergang in eine Dysplasie oder in ein Karzinom kann durch einen Nikotinabusus, eine große Anzahl an Sexualpartnern oder eine Immunsuppression (zum Beispiel durch eine HIV-(Humanes Immundefizienz-Virus) Infektion oder immunsuppressive Medikamente) begünstigt sein<sup>54–59</sup>.

Vorangegangene durch HPV ausgelöste intraepitheliale Neoplasien oder Karzinome, wie Cervix- oder Analkarzinome, können als Risikofaktor für die Entstehung einer Dysplasie oder Neoplasie der Vulva angesehen werden. Daher sollte bei der Nachsorge der erwähnten Karzinome immer eine ausführliche Inspektion der Vulva erfolgen<sup>15,60</sup>.

Eine familiäre oder genetische Prädisposition für das Vulvakarzinom ist bislang nicht bekannt.

### **2.1.5 Vorstufen und Karzinogenese**

Das plattenepitheliale Karzinom der Vulva entsteht in der Regel über die Entwicklung aus zwei verscheidenden Vorstufen: Der differenzierten vulvären intraepithelialen Neoplasie (dVIN) und der usual-Typ vulvären intraepithelialen Neoplasie (uVIN) (auch vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion, vH-SIL).

Die Weltgesundheitsorganisations (WHO)-Klassifikation von 2014 differenziert niedrig-gradige (LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion) und hoch-gradige (HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion) intraepitheliale Läsionen<sup>61</sup>. Zu den LSIL gehört die uVIN I, welche als fakultative Präkanzerose gilt und eine geringe Progressionsrate bei hoher Remissionsrate zeigt<sup>19,62</sup>. Im Gegensatz dazu ist eine HSIL eine obligate Präkanzerose, die unbehandelt in ein Vulvakarzinom übergeht<sup>63–66</sup>. Hierzu gehören die uVIN II sowie III (Carcinoma in situ). Die dVIN wird separat hiervon betrachtet, ist aber ebenfalls eine obligate

Präkanzerose. In der WHO-Klassifikation 2020 werden die Vorläuferläsionen in HPV-assoziierte intraepitheliale Läsionen (entsprechend LSIL und HSIL) und die HPV-unabhängige vulväre intraepitheliale Neoplasie (entsprechend dVIN) eingeteilt<sup>67</sup>.

Die Vorläuferläsionen zeigen verschiedene Pathophysiologien mit unterschiedlichen Behandlungsansätzen und Prognosen sowie unterschiedlichem Risiko in ein Karzinom überzugehen. Die Diagnosestellung erfolgt über eine Probeentnahme zur histologischen Sicherung.

Die uVIN macht etwa 90% der Fälle der Präkanzerosen aus<sup>68</sup>. Sie tritt eher bei jüngeren, prämenopausalen Patientinnen auf und entsteht in der Regel durch eine Infektion mit einem HP-Virus<sup>38</sup>. Dabei sind etwa 90% der Fälle mit dem Vorliegen eines HR-HPV-Typen assoziiert und zeigen daher eine veränderte Expression des Tumorsuppressors p16<sup>24,68-70</sup>. Das Risiko für den Übergang in ein Karzinom liegt bei 9,7% je 10 Jahre<sup>3,30</sup>. Eine uVIN geht meist in ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom über<sup>24</sup>.

Bei Vorliegen einer uVIN kann eine Exzision in sano (vor allem bei uVIN III), eine Destruktion via Laser (uVIN I und II) oder eine topische Therapie mit Imiquimod im off-Label use erfolgen<sup>71,72</sup>. Die Ansprechrate liegt allerdings nur bei 50%, bei teilweise ausgeprägten Nebenwirkungen<sup>71</sup>. Bei Beschwerdefreiheit kann eine uVIN I zunächst verlaufskontrolliert werden<sup>19</sup>.

Die dVIN entsteht auf dem Boden einer chronischen Inflammation wie dem bereits erwähnten Lichen sclerosus et atrophicus oder dem Lichen planus und tritt deutlich seltener auf (etwa in 2-10% der Fälle)<sup>73,74</sup>. Die dVIN ist oft mit einer Mutation des Tumorsuppressorgens *TP53* assoziiert. Die Prognose der dVIN ist insgesamt schlechter und mit einem höheren Risiko der Entwicklung eines Rezidivs sowie der Karzinomentstehung verbunden<sup>9,24</sup>. Von einer dVIN sind eher ältere, postmenopausale Patientinnen zwischen 55 und 85 Jahren betroffen<sup>3</sup>.

Die Therapie der dVIN ist eine in sano Resektion sowie eine topische cortison-basierte, lebenslange Therapie bei zugrundeliegendem Lichen sclerosus et atrophicus. Das 10-Jahres Risiko für den Übergang in ein invasives Karzinom beträgt 50-59%, das 2-Jahres Risiko wird mit 33-86% beschrieben<sup>30,75</sup>. Aus einer dVIN gehen meist verhornende Plattenepithelkarzinome hervor<sup>24</sup>.

Die Nachsorge nach uVIN und dVIN soll lebenslang mittels Vulvoskopie erfolgen<sup>76</sup>.

Eine weitere obligate Präkanzerose des Vulvakarzinoms ist der Morbus Paget der Vulva<sup>61</sup>. Meist liegt hierbei eine primäre Erkrankung der Vulva vor, in bis zu 20% wird der vulväre Morbus Paget allerdings als Ausläufer eines lokoregionären Tumors (zum Beispiel ausgehend von Cervix, Harnblase oder Rektum) diagnostiziert und dann als sekundärer Morbus

Paget der Vulva bezeichnet<sup>77,78</sup>. In 3-20% der Fälle liegt bei Diagnosestellung bereits ein (mikro-)invasives Wachstum des Pagetkarzinoms vor<sup>77,79</sup>.

### **2.1.6 Prävention**

Als Primärprävention kann eine HPV-Impfung erfolgen, um so der Entstehung der HPV-assoziierten Karzinome sowie deren Vorstufen entgegenzuwirken<sup>36,38,41,80,81</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz der Entstehung einer intraepithelialen vulvären Neoplasie durch die HPV-Impfung gesenkt wurde<sup>82</sup>. Eine Studie aus Norwegen legte vielversprechende Daten zur Prävention des Vulvakarzinoms durch die HPV-Impfung dar<sup>83</sup>.

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit 2007 die Impfung gegen HPV für Mädchen sowie seit 2018 auch für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren<sup>84-86</sup>. Die Impfung kann bis zum Alter von 17 Jahren nachgeholt werden<sup>38</sup>. Aktuell existieren verschiedene Impfstoffe, der zuletzt zugelassene nonavalente Impfstoff Gardasil® 9 schützt vor den HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58<sup>87</sup>.

Allerdings gehören die meisten Patientinnen mit Vulvakarzinomen aktuell noch den ungeimpften Generationen an. Daher ist zu überlegen, ob nach kompletter Resektion einer vulvären mit HPV-assoziierten Dysplasie eine HPV-Impfung im off-label-use durchgeführt werden sollte. In einer Arbeit von Ghelardi et al.<sup>88</sup> konnte gezeigt werden, dass diese adjuvante HPV-Impfung zu einer Reduktion der Infektionen/Re-Infektionen führte, so dass diese Empfehlung erwogen werden kann.

Anders als für das Cervixkarzinom und seine Vorstufen gibt es keine gezielte Screening-Methode für das Vulvakarzinom und dessen Vorstufen zur Sekundärprävention<sup>15</sup>. Im Rahmen der Nachsorge von anderen HPV-assoziierten Karzinomen soll die intensive Untersuchung der vulvären Region erfolgen<sup>60</sup>. Patientinnen mit einem bekannten Lichen sclerosus et atrophicus sollten zur Selbstuntersuchung angeleitet und in einer Dysplasie-Sprechstunde angebunden werden<sup>89</sup>. Des Weiteren sollte bei Patientinnen mit Symptomen - zum Beispiel Pruritus, Schmerzen - insbesondere, wenn diese therapieresistent sind, großzügig eine histologische Abklärung erfolgen<sup>90</sup>.

Die Tertiärprävention umfasst die Behandlung der Vorläuferläsionen des Vulvakarzinoms, auf diese wurde in Abschnitt 2.1.5 eingegangen.

### **2.1.7 Prognose**

Durch das Fehlen oder die Missinterpretation von Symptomen sowie die fehlende gezielte Früherkennung werden Vulvakarzinome oft erst in einem späten Stadium ( $\geq$  Stadium III, siehe 2.1.9) entdeckt<sup>91,92</sup>.

Die EUROCORE-5 Studie gab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56% für Patientinnen mit Vulva- oder Vaginalkarzinom an<sup>93</sup>. Das Zentrum für Krebsregister des Robert-Koch-Instituts

(RKI) beschrieb für 2020 eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 70% sowie eine relative 10-Jahres-Überlebensrate von 64% für das Vulvakarzinom<sup>8</sup>.

Bei Vorliegen von inguinalen Lymphknotenmetastasen haben die Patientinnen eine deutlich schlechtere Prognose als bei tumorfreien inguinalen Lymphknoten (5-Jahres-Überleben: 20-40% vs. 70-90%)<sup>94</sup>. Inguinale Lymphknotenmetastasen haben somit einen besonders schlechten Einfluss auf das Überleben<sup>95,96</sup>. Bei Vorliegen von Fernmetastasen oder bei multiplen Rezidiven ist die 5-Jahres-Überlebensrate nur 0-8%<sup>97</sup>.

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs ist abhängig von dem initialen Tumorstadium, dem Resektionsrand sowie dem Vorliegen einer Lymphgefäßinvasion oder befallener Lymphknoten im Rahmen der Ersterkrankung<sup>3,21</sup>. 40-80% der Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Ersterkrankung auf<sup>98,99</sup>. Dabei konnte gezeigt werden, dass Rezidive, die innerhalb dieser ersten zwei Jahre nach initialer Operation auftreten, mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, als Rezidive, die im späteren Verlauf auftreten<sup>100,101</sup>. Lymphknotenrezidive zeigen sich dabei früher (nach rund 7 Monaten) und lokale Rezidive später (nach etwa 3 Jahren)<sup>102,103</sup>. Insgesamt treten Fern- und inguinale Lymphknotenmetastasen selten später als zwei Jahre nach Erstdiagnose auf, wobei das Risiko für Fernmetastasen (unabhängig von zusätzlichen Lymphknoten-Metastasen) bei 3-14% liegt<sup>102-104</sup>. Bei Fällen mit einem Lokalrezidiv beträgt das 5-Jahres-Überleben 29-60%, bei vollständiger Resektion ist eine Kuration allerdings möglich, hier vor allem im Frühstadium mit einem 5-Jahres-Überleben von 50-70%<sup>100,102,103,105</sup>. Lymphknotenrezidive (inguinal oder pelvin) haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 5-27% und stellen meist eine palliative Situation dar<sup>102,103,106,107</sup>.

Das Auftreten eines Rezidivs ist im Allgemeinen mit einer schlechten Prognose assoziiert, da in 70% der Fälle im Verlauf ein weiteres Tumorrezidiv auftritt<sup>103</sup>. Die Prognose für Patientinnen mit einem Vulvakarzinomrezidiv hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht verbessert und liegt durchschnittlich insgesamt betrachtet bei 25-50% Überlebenswahrscheinlichkeit<sup>98,107-110</sup>.

### **2.1.8 TNM-Klassifikation**

Das Vulvakarzinom wird analog zu anderen onkologischen Erkrankungen nach der TNM-Klassifikation eingeteilt<sup>111</sup>. Die endgültige Einteilung erfolgt postoperativ. Folgende Charakteristika sollten histologisch untersucht werden<sup>112,113</sup>: Histologischer Subtyp nach der Einteilung der WHO (zum Beispiel Plattenepithelkarzinom: Verhornend, nicht verhornend, basaloid, verrukös; Basalzellkarzinom), Tumorgröße/-ausdehnung (T), Invasionstiefe, Differenzierungsgrad/Grading (G), regionäre Lymphknotenmetastasen (N), Lymphgefäß- (L), Blutgefäß- (V), Perineuralscheideninfiltration (Pn), Fernmetastasen (M) und Resektions-Status (R) (des Karzinoms, bzw. der VIN, inklusive basalem Rand). Zur Beschreibung der

Tumorgröße/-Ausdehnung siehe Tabelle 1. Die Invasionstiefe beschreibt die Ausbreitung des Tumors von der Epithel-Stroma-Grenze bis zur tiefsten Stelle im Gewebe<sup>63,111,114,115</sup>. Zudem werden die Karzinome in gut (G1), mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierte Karzinome unterteilt. Das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen wird mit N1, N2 oder N3 beschrieben (Tabelle 1), dabei sind wie in Abbildung 3 dargestellt, die regionären Lymphknoten des Lymphabflussgebietes der Vulva die inguinalen Lymphknoten. Tumorfreie Lymphknoten werden mit N0 vermerkt. Die Infiltration von Lymphgefäßen wird mit L1 beschrieben, analog dazu wird die Infiltration von Blutgefäßen mit V1 und die der Perineuralscheide mit Pn1 benannt. Bei nicht nachgewiesener Infiltration erfolgt die Deklaration mit L0, V0 oder Pn0. Das Vorkommen von Fernmetastasen wird mit M1 gekennzeichnet. Im Unterschied hierzu wird die Abwesenheit von Metastasen als M0 beschrieben. Wenn die Resektion mikroskopisch im Gesunden erfolgt, wird dies durch R0 definiert. Eine Absetzung mikroskopisch nicht im Gesunden wird mit R1 bezeichnet. Sollte die Absetzung schon makroskopisch nicht im Gesunden erfolgen, wird dies durch R2 ausgedrückt. Bei pathologischen Nachweisen wird das Präfix p verwendet, bei einem klinischen Verdacht/Nachweis das Präfix c. Im Falle eines Rezidivs wird das Präfix r vorangestellt, der Fall einer vorangegangenen neoadjuvanten Therapie wird mit dem Präfix y bezeichnet.

<b>UICC/TNM</b>	<b>Tumorausbreitung</b>
<b>T1</b>	Tumor begrenzt auf Vulva oder Vulva und Perineum.
T1a	Tumor ≤ 2cm in größter Ausdehnung.
T1b	Tumor > 2cm in größter Ausdehnung, Stromainvasion > 0,1 cm.
<b>T2</b>	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: Unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder des Anus.
<b>T3</b>	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: Obere zwei Drittel der Urethra, der Vagina, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1a	Regionäre Lymphknotenmetastasen; eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), je < 5 mm.
N1b	Regionäre Lymphknotenmetastasen; eine Lymphknotenmetastase von ≥ 5 mm.
N2a	Regionäre Lymphknotenmetastasen; ≥ drei Lymphknotenmetastasen, jede < 5 mm.
N2b	Regionäre Lymphknotenmetastasen; ≥ zwei Lymphknotenmetastasen, ≥ 5 mm.
N2c	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung.
N3	Regionäre Lymphknotenmetastasen; fixiert oder ulzeriert.
M0	Keine Fernmetastasen.
M1	Fernmetastasen (inklusive pelvine Lymphknotenmetastasen).

**Tabelle 1:** TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms<sup>111</sup>.

### 2.1.9 Stadieneinteilung

Das Vulvakarzinom wird nach der *Federation International of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) klassifiziert. Vulvakarzinome größer Stadium II gelten als fortgeschrittene Karzinome<sup>19</sup>.

Zuletzt erfolgte die Aktualisierung der FIGO-Klassifikation 2021<sup>116</sup>, die Stadieneinteilung ist in Tabelle 2 abgebildet.

Stadium	Beschreibung
I	Tumor begrenzt auf Vulva.
IA	Tumorgröße ≤ 2 cm und Stromainvasion ≤ 1 mm.
IB	Tumorgröße > 2 cm oder Stromainvasion > 1mm.
II	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung auf das untere Drittel der Urethra/der Vagina/des Anus; unauffällige Lymphknoten.
III	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung auf den oberen Anteil der benachbarten Strukturen oder bei jeglicher Anzahl von nicht fixierten Lymphknoten.
IIIA	Ausbreitung auf die oberen zwei Drittel der Urethra/der Vagina, auf die Blasen-/Rektumschleimhaut <u>oder</u> regionäre Lymphknotenmetastasen ≤ 5 mm.
IIIB	Regionäre Lymphknotenmetastasen > 5 mm.
IIIC	Regionäre Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung.
IV	Tumor jeder Größe mit Infiltration der Knochen oder mit fixierten bzw. ulzerierten Lymphknotenmetastasen <u>oder</u> Fernmetastasen.
IVA	Knocheninfiltration oder ulzerierte/fixierte regionäre Lymphknotenmetastasen.
IVB	Fernmetastasen.

**Tabelle 2:** FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2021<sup>116</sup>.

Die Änderungen zur vorangegangenen FIGO-Klassifikation 2009<sup>112</sup> beziehen sich auf die Stadien FIGO IIIA/B und FIGO IVA; Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Änderungen.

Stadium	FIGO-Klassifikation 2009	FIGO-Klassifikation 2021
IIIA	ein oder zwei Lymphknotenmetastasen (je < 5mm) oder eine Lymphknotenmetastase ≥ 5 mm.	Ausbreitung auf die oberen zwei Drittel der Urethra/der Vagina, auf die Blasen-/Rektumschleimhaut <u>oder</u> regionale Lymphknotenmetastasen ≤ 5 mm.
IIIB	drei oder mehr Lymphknotenmetastasen je < 5mm oder zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen je ≥ 5 mm.	Regionale Lymphknotenmetastasen > 5 mm.
IVA	Infiltration der oberen zwei Drittel von Urethra/Vagina, Blasen- oder Rektumschleimhautinfiltration oder Fixation am Knochen oder fixierte/ulzerierte regionale Lymphknotenmetastasen.	Knocheninfiltration oder ulzerierte/fixierte regionale Lymphknotenmetastasen.

**Tabelle 3:** Vergleich FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2009<sup>112</sup> vs. 2021<sup>116</sup>.

### 2.1.10 Diagnostik

Für das Vulvakarzinom und seine Vorstufen gibt es, wie bereits erwähnt, kein spezifisches Screening. Der zytologische Abstrich eignet sich bei geringer Spezifität nicht für das Screening oder die Detektion eines Vulvakarzinoms oder seiner Vorstufen<sup>11,19</sup>.

Betreuende Gynäkolog\*innen sollten bei jeder Vorstellung die Vulva auf Veränderungen inspizieren und die Patientin bei Auffälligkeiten in eine Dysplasie-Sprechstunde zur Vulvoskopie überweisen oder direkt eine gezielte Probeentnahme (Stanzbiopsie) zur pathologischen Untersuchung durchführen<sup>11,15</sup>. Suspekte Befunde zeigen rasche Größenprogredienz, unscharfe Begrenzung, asymmetrische Form, veränderte Farbe, Leukoplakie, Hyperkeratosen oder Ulcusbildung<sup>11,14,19</sup>. Zudem können therapieresistenter Pruritus, Brennen, Dyspareunie oder Dysurie Hinweise auf ein malignes Geschehen sein. Zu beachten ist allerdings, dass rund 50% der Patientinnen keine Symptome ausweisen, im Falle einer Karzinomvorstufe sind sogar die meisten Patientinnen symptomfrei<sup>14</sup>.

Bei Verdacht auf ein Vulvakarzinom sollte eine Vulvoskopie mit gezielter Probeentnahme erfolgen. Hierfür soll die Vulva mit 3-5%iger Essigsäure betupft werden und nach Infiltration eines Lokalanästhetikums eine Stanzbiopsie der auffälligen Region erfolgen<sup>11,15</sup>. Bei klinischem Verdacht auf ein Vulvakarzinom sollte zum Ausschluss eines multizentrischen Wachstums auch eine Inspektion der Scheide (Kolposkopie) und der perianalen Region durchgeführt werden<sup>15,19</sup>.

Insgesamt ist die Beurteilung der lokalen, lymphogenen, vaginalen, urethralen, analen oder ossären Ausbreitung entscheidend für die Therapieplanung.

Transvaginalsonografisch kann bei fortgeschrittenen Befunden die lokale Ausbreitung mit Frage nach der Infiltration von Blase/Urethra und gegebenenfalls Rektum beurteilt werden.

Bei Verdacht auf ein Vulvakarzinom oder bei bereits histologisch gesichertem Vulvakarzinom sollte immer eine Sonografie der Leisten-Lymphknoten erfolgen<sup>3</sup>. Vergrößerte Lymphknoten gelten als suspekt, vor allem in Kombination mit einer gestörten Mark/Rindenstruktur. Die Sonografie zeigt eine hohe Sensitivität bezüglich der Beurteilung von Lymphknoten<sup>117</sup>.

Zudem soll eine Palpation der Leistenregion durchgeführt werden. Hier ist zu beachten, dass der Palpationsbefund oft diskrepant zu dem histopathologischen Lymphknotenstatus ist. Es konnte gezeigt werden, dass 16-24% der palpatorisch unauffälligen Lymphknoten in der Histologie Lymphknotenmetastasen aufweisen, gleichzeitig waren 24-41% der palpatorisch auffälligen Lymphknoten tumorfrei, so dass zur besseren Beurteilung eine Magnetresonanztomografie- (MRT) Untersuchung des Beckens ratsam ist<sup>118,119</sup>.

Eine MRT-Untersuchung des Beckens sollte des Weiteren zur Untersuchung der Ausbreitung des Lokalbefundes erfolgen, vor allem bei Verdacht auf Infiltration von Urethra, Vagina oder Anus<sup>43</sup>. Zusammenfassend sollte die MRT-Untersuchung ab einer Tumorgröße von > 2 cm und ab FIGO II durchgeführt werden, um die lokale Ausbreitung sowie den Lymphknotenstatus abzuklären<sup>104,118,120–124</sup>.

Eine Computertomografie (CT) des Thorax und des Abdomens sollte zur Frage nach Fernmetastasen ab FIGO II oder bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen stattfinden<sup>19</sup>. Eine hämatogene Metastasierung ist bei frühen Vulvakarzinomen sehr unwahrscheinlich, so dass die Diagnostik von Fernmetastasen nur in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt werden sollte<sup>19,125</sup>.

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) kann bei Frage nach Muskel- und Knocheninfiltration hilfreich sein sowie bei Verdacht auf Fernmetastasen oder zur Kontrolle des Therapieansprechens erfolgen<sup>118,123,126–128</sup>.

Bei Vorliegen von ausgedehnten Befunden, vor allem mit Verdacht auf eine Organüberschreitung mit zum Beispiel Infiltration von Blase und/oder Darm, sollte eine Narkoseuntersuchung mit gegebenenfalls Zysto- und/oder Rektoskopie durchgeführt werden<sup>19</sup>. In diesem Rahmen kann der Lokalbefund oft besser beurteilt werden und auch ein Vulvamapping stattfinden.

Im Falle eines Verdachts auf ein Rezidiv soll eine histologische Sicherung via Punch-Biopsie erfolgen. Zur weiteren Diagnostik (lokal und zum Ausschluss von Fernmetastasen) kann im Rezidiv eine MRT-, CT- oder PET-CT-Untersuchung durchgeführt werden<sup>98,126</sup>.

## **2.2 Therapie**

Die Therapie des Vulvakarzinoms erfolgt stadienabhängig und beinhaltet im Generellen die Möglichkeiten der operativen Intervention, der Radiatio, der Radiochemotherapie und der Chemotherapie<sup>104</sup>.

### **2.2.1 Operative Therapie**

#### **2.2.1.1 Lokale Exzision**

In der primären Situation soll im Stadium IA die radikale, lokale Exzision erfolgen<sup>3</sup>. Abhängig von der Lokalisation des Tumors und dem Abstand zur Klitoris oder dem Meatus urethrae externus muss dabei eine Klitoridektomie oder eine Teilresektion der Urethra – mit eventuell vorübergehender Anlage eines suprapubischen Dauerkatheters (SPDK) – durchgeführt werden. Abhängig von der Größe und der Lokalisation des Tumors muss eine komplette Vulvektomie erfolgen; diese umfasst die Resektion von Klitoris, der kleinen und großen Schamlippen sowie der hinteren Kommissur<sup>19</sup>. Ziel jeder Resektion ist die mikroskopische R0-Resektion. Der Abstand vom Resektionsrand zum Tumor soll folgend der deutschen

Leitlinie – die sich aktuell in der Überarbeitung befindet - mindestens 3 mm betragen<sup>129</sup>. Eine Studie von Micheletti et al.<sup>130</sup> konnte allerdings zeigen, dass bei einem Resektionsrand > 5 mm das Gesamtüberleben verlängert und die Rate an Rezidiven geringer ist. Im Falle einer R1-Resektion wird nach Möglichkeit eine Nachresektion empfohlen<sup>104</sup>.

Bei Karzinomen im Stadium II, die auf die Vagina übergehen, erfolgt eine (Teil-) Kolpekтомie. Bei Befall der Harnröhre wird eine Teilresektion dieser vorgenommen, mit Anlage eines (eventuell vorübergehenden) SPDKs.

Im Rahmen der Exzision erfolgt ebenfalls die lokale Rekonstruktion. Möglichkeiten dieser Rekonstruktion sind der primäre Wundverschluss oder die rekonstruktive Chirurgie, oft in Kooperation mit den plastischen Chirurgen. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Wundheilungsstörungen bei beiden Methoden etwa gleich ist, dass jedoch das Rezidiv-Risiko nach einer rekonstruktiven Plastik geringer ist<sup>131</sup>. Zu beachten ist dabei, dass die Patientinnen oft Komorbiditäten aufweisen - ältere Patientinnen zum Beispiel Diabetes Mellitus, jüngere Patientinnen oft einen Nikotinabusus - welche zu Wundheilungsstörungen mit konsekutiver Sekundärheilung führen können<sup>19</sup>.

Mögliche Lappen-Plastiken umfassen die Muskel-Haut-Lappen (Musculus gracilis Lappen, Musculus rectus abdominis Lappen, Musculus tensor fasciae latae Lappen, Petale Gluteale Lotus Lappen) sowie die lokoregionären Haut-/Fettlappen (Verschiebelappen, Rotationslappen, Transpositions-lappen)<sup>132</sup>. Weitere wichtige Punkte der Resektion sind das Wahren der (sexuellen) Funktion und des Erscheinungsbilds, soweit dies onkologisch möglich ist. Eine Literaturanalyse von Zeitoun et al.<sup>133</sup> konnte zeigen, dass das Sexualleben der Patientinnen abhängig von der Größe der postoperativen Läsion und von dem gewählten chirurgischen Vorgehen ist, so dass dieses ausführlich mit der Patientin besprochen werden sollte.

Bei ausgeprägtem Wunddefekt mit großer Wundhöhle kann eine Vakuum-Versiegelungstherapie mit anschließender Sekundärheilung, folgendem Wundverschluss oder plastischer Deckung erfolgen.

### **2.2.1.2 Exenteration**

Bei ausgedehnten Befunden mit Infiltration der Nachbarorgane und/oder bestehender Fistelbildung kann – in der Primärerkrankung oder im Rezidiv - eine Exenteration erwogen werden<sup>19</sup>.

Die Exenteration wurde als multiviszerales Operationsverfahren für lokal fortgeschrittene Krebserkrankungen des Beckens erstmals 1948 durch Brunschwig et al.<sup>134</sup> beschrieben. Zunächst erfolgte der Eingriff meist in palliativer Intention. Die Exenteration im gynäkologischen Sinne umfasst die - möglichst en-bloc - Resektion von Vagina, Uterus, Adnexen

sowie der Blase im Falle einer vorderen/anterioren Exenteration, des Enddarms im Falle einer hinteren/posterioren Exenteration, oder beider Organe im Rahmen einer kompletten Exenteration sowie die entsprechende Rekonstruktion, Um- oder Ableitung von Blase und/oder Darm. Initial war die Exenteration oft mit einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert. Zuletzt konnte die Mortalität durch eine verbesserte Patientinnen-Selektion sowie durch ein optimiertes peri- und postoperatives Management von rund 23% auf 2-5% gesenkt werden, die Morbidität ist hingegen weiterhin hoch (32-84%)<sup>135,136</sup>. In bestimmten Fällen, vor allem bei ausgedehnter Tumormanifestation oder fehlender Möglichkeit einer Bestrahlung, kann die Exenteration den einzigen kurativen Behandlungsansatz darstellen. Neben dem Ziel der Kuration kann die Exenteration auch als palliatives Therapiekonzept zur Schmerzlinderung oder Verbesserung der Lebensqualität indiziert werden, dies vor allem bei Vorliegen von Kloaken oder urogenitalen/intestinalen Fisteln.

Nach Zystektomie kann eine inkontinente (zum Beispiel Ureterocutaneostomie, Ileum-Conduit) oder kontinente (zum Beispiel Neoblase) Harnableitung erfolgen. Die Entscheidung zur Art der Harnableitung wird individuell gemeinsam mit der Patientin getroffen. Nach Teilentfernung des Rektums kann je nach Befund und intraoperativer Vorgehensweise die Anlage eines endständigen Stomas oder zum Schutz einer Anastomose die Anlage eines vorübergehenden, doppelläufigen Stomas erfolgen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer primären Anastomose ohne Stuhlausleitung. Im Rahmen der Exenteration kann zusätzlich eine Lymphonodektomie durchgeführt werden.

Die führende gynäkologische Entität in der Indikationsstellung zur Exenteration ist das Cervixkarzinom mit rund 45%, das Vulvakarzinom liegt mit 16% weit dahinter<sup>137</sup>. Demzufolge existieren wenig Studien, die sich exklusiv mit der Exenteration beim Vulvakarzinom befassen. Bisher wurde beschrieben, dass positive Schnittränder, Lymphknotenmetastasen sowie die Infiltration von Lymphgefäßen oder von Perineuralscheiden mit einer schlechten Prognose nach Exenteration assoziiert sind<sup>138-145</sup>.

Meistens fassen die Studien zur Exenteration bei gynäkologischen Malignomen verschiedene Tumorentitäten zusammen. Durch die fehlende, differenzierte Auswertung der einzelnen Tumorentitäten kann oft keine gezielte Aussage bezüglich der Exenteration beim Vulvakarzinom getroffen werden. Kontrollierte-randomisierte Studien liegen nicht vor, da keine Studie zur Exenteration existiert, die eine Kontrollgruppe aufweist<sup>146</sup>.

### **2.2.1.3 Lymphonodektomie**

Wie in 2.1.2 beschrieben, verläuft der Lymphabflussweg der Vulva über die oberflächlichen und tiefen regionalen Leistenlymphknoten zu den pelvinen Lymphknoten im Becken und schließlich zu den paraaortalen Lymphknoten<sup>12,15,17</sup> (siehe Abbildung 3). Ab einer Infiltrationstiefe von > 1 mm (ab pT1b) ist ein operatives Staging der Leistenlymphknoten indiziert<sup>19</sup>.

Es wird die Drei-Schnitttechnik zur operativen Therapie empfohlen, hierbei erfolgen die Lymphonodektomie und die lokale Vulva-Resektion via separater Schnittführung<sup>19</sup>.

#### **2.2.1.3.1 Sentinel-Lymphonodektomie**

Bei Vorliegen eines unifokalen Tumors < 4 cm sowie klinisch und sonografisch/bildgebend unauffälligen Leistenlymphknoten kann das Lymphknoten-Staging im Sinne einer inguinalen Sentinel-Lymphonodektomie erfolgen<sup>19,104,147,148</sup>. Die Sentinel-Lymphonodektomie erfolgt nach präoperativer radioaktiver Markierung der Wächterlymphknoten mit Technetium 99 sowie nach intraoperativer Farbstoffmarkierung mit Indocyaningrün (ICG). In einer Metaanalyse von 30 Studien konnte gezeigt werden, dass die alleinige Anfärbung mit Technetium 99 sowie die alleinige Anfärbung mit ICG gleichwertige Ergebnisse erzielt (Detektionsrate Technetium 99: 92,6%, Detektionsrate ICG: 94,8%), so dass eine Markierung mit beiden Farbstoffen obsolet erscheint<sup>149</sup>. Die Wächterlymphknoten werden via Schnellschnittuntersuchung analysiert. Bei befallenen Sentinel-Lymphknoten soll die radikale inguino-femorale Lymphonodektomie erfolgen. Nach durchgeführter Schnellschnittuntersuchung schließt sich das histologische Ultrastaging an, bei dem eine präzisere Aufarbeitung des Materials vorgenommen wird.

Nach Empfehlung der ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) (2023) kann bei lediglich vorliegenden Sentinel-Lymphknotenmetastasen ≤ 2 mm oder isolierten Tumorzellen auf eine radikale Lymphonodektomie verzichtet werden und eine adjuvante Radiatio erfolgen<sup>104</sup>.

In der GROINSS-V II Studie<sup>150</sup> wurde die Sentinel-Lymphonodektomie bei frühen Vulvakarzinomen (< 4 cm) praktiziert, wenn klinisch kein Hinweis auf eine lymphogene Metastasierung bestand. Es zeigte sich eine Falsch-Negativ-Rate von 2% nach Ultrastaging der Sentinel-Lymphknoten. Bei Auffinden von lediglich Mikrometastasen (< 2 mm) erfolgte keine radikale Lymphonodektomie, sondern eine Radiatio der Leistenregion. Die Rezidivrate der ipsilateralen Leiste lag hierbei nach zwei Jahren bei 1,6%. Dieses Vorgehen war mit einer minimalen Morbidität sowie mit einer geringeren Inzidenz von Lymphödemen assoziiert, so dass dieser Ansatz in Zukunft an Bedeutung gewinnen kann. Bei Nachweis von Makrometastasen (> 2 mm) oder einer extrakapsulären Ausbreitung erfolgte die radikale Lymphonodektomie oder die Bestrahlung der Leiste. Hier zeigte sich eine Leisten-Rezidivrate von 6,9% nach Lymphonodektomie und eine Leisten-Rezidivrate von 22% nach Radiatio, so dass hier die Lymphonodektomie bezüglich der Rezidivrate überlegen scheint. Allerdings war die 2-Jahres-Sterberate in beiden Gruppen ähnlich.

Sollten sich die Sentinel-Lymphknoten nicht darstellen lassen, empfiehlt die ESGO (2023) die radikale inguino-femorale Lymphonodektomie<sup>104</sup>.

### **2.2.1.3.2 Systematische inguino-femorale Lymphonodektomie**

Wenn die Leistenlymphknoten klinisch, sonografisch oder bildgebend suspekt erscheinen, der Tumor > 4 cm oder multifokal ist, ist die radikale inguino-femorale Lymphonodektomie induziert<sup>19</sup>.

Es konnte gezeigt werden, dass bei alleiniger Entfernung der oberflächlichen (inguinalen) Leistenlymphknoten in 4-8% der Fälle Rezidive in der Leistenregion auftraten<sup>151-153</sup>. Im Falle einer Entfernung der oberflächlichen und tiefen Leistenlymphknoten (inguino-femoral) traten nur 0,8% Leistenrezidive auf<sup>154-156</sup>. Es stellte sich heraus, dass die Rezidive meist in den tiefen Lymphknoten auftraten, trotz Tumorfreiheit der oberflächlichen Lymphknoten. Daher soll im Falle einer systematischen Lymphonodektomie die Resektion der tiefen (femorale) und oberflächlichen (inguinalen) Leistenlymphknoten erfolgen<sup>104</sup>. Hierbei sollen pro Seite sechs Lymphknoten entfernt werden<sup>19</sup>.

Bei Karzinomen, die lateral liegen, mehr als 1 cm von der Mittellinie entfernt und bis zu 2 cm groß sind, kann bei tumorfreien ipsilateralen Lymphknoten auf eine kontralaterale Lymphonodektomie verzichtet werden, da nur in 0,4% der Fälle kontralaterale Lymphknotenmetastasen vorliegen<sup>157-161</sup>.

Im Anschluss an eine inguino-femorale Lymphonodektomie können folgende Morbiditäten auftreten: Wundheilungsstörung (14-44%), Lymphozele (13-40%) sowie Lymphödeme des Beines (20-35%)<sup>162-164</sup>.

### **2.2.1.3.3 Pelvine Lymphonodektomie**

Im Fall von Metastasen in den Leistenlymphknoten soll eine pelvine Lymphonodektomie erfolgen, da 28% der Patientinnen mit Metastasen der Leistenlymphknoten pelvine Lymphknotenmetastasen aufweisen<sup>19,96</sup>. Risikofaktoren für das Auftreten von pelvinen Lymphknotenmetastasen sind:  $\geq 2$  Metastasen in den Leistenlymphknoten, Leisten-Lymphknotenmetastasen > 5 mm oder mit Kapseldurchbruch<sup>154,165,166</sup>. Des Weiteren besteht die Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie bei bildgebend auffälligen pelvinen Lymphknoten.

## **2.2.2 Radio(chemo)therapie**

Durch die Radio(chemo)therapie soll unter anderem das Rezidivrisiko gesenkt werden. Allerdings gibt es - aufgrund der niedrigen Inzidenz des Vulvakarzinoms - insgesamt wenig Studien diesbezüglich<sup>3</sup>.

### **2.2.2.1 Adjuvante Radiatio**

Bei knappen Resektionsrändern (< 3 mm) sowie bei nicht tumorfreien Resektionsrändern wird eine Radiatio der Tumorregion empfohlen, wenn eine Nachresektion nicht erfolgt<sup>19,104,167-169</sup>. In der R1-Situation wird durch die adjuvante Radiatio die Prognose verbessert<sup>170</sup>.

Eine adjuvante Radiatio der inguinalen Lymphabflussregion ist indiziert, wenn  $\geq 2$  befallene inguinale Lymphknoten vorliegen, bei einer inguinalen Lymphknotenmetastase  $\geq 5$  mm, bei extrakapsulärem Metastasenwachstum, bei fixierten Lymphknoten oder wenn die Lymphonodektomie nicht durchführbar war<sup>3,19,96</sup>. Die Radiatio soll bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy erfolgen<sup>19</sup>.

Eine Radiatio des Beckens sollte nur bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden<sup>19,171</sup>.

Insgesamt ist zu beachten, dass die adjuvante Radiatio zeitnah nach der Operation erfolgen sollte, der Richtwert ist hierbei 104 postoperative Tage bis zum Abschluss der Radiatio<sup>104</sup>.

### **2.2.2.2 Primäre Radiochemotherapie**

Im Stadium II kann die primäre Radiatio als Alternative zur Operation in Betracht gezogen werden, falls die Operation nicht kontinenserhaltend möglich erscheint. Im Stadium IVA kann eine primäre (palliative) Radiochemotherapie empfohlen werden<sup>13</sup>. Jedoch ist die Datenlage zum Ansprechen ausgedehnter Befunde auf eine Radiochemotherapie gering. Eine komplette Remission wird in 50% und weniger Fällen beschrieben<sup>126,128,172–175</sup>. Es existieren überwiegend Phase-II Studien mit inhomogenen Chemotherapie-Regimen und weniger als 50 Patientinnen<sup>3</sup>. In der Regel wird als Chemotherapeutikum Cisplatin oder Mitomycin (+/- 5-Fluorouracil) eingesetzt, mit einer Strahlendosis von etwa 60-70 Gy<sup>19,176–178</sup>.

Das bildgebende Re-Staging soll nach 12 Wochen erfolgen, um das Ansprechen zu überprüfen, bei Verdacht auf Residualtumor kann eine Operation erwogen werden<sup>104</sup>.

### **2.2.2.3 Neoadjuvante Radiochemotherapie**

Bei ausgewählten Patientinnen, die für eine primäre Operation nicht geeignet sind, kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie eingesetzt werden, um den Tumor zu verkleinern und so einen operablen Zustand herzustellen<sup>104,172</sup>. Ein Vorteil der neoadjuvanten Radiochemotherapie bezüglich des Überlebens konnte im Vergleich zu der alleinigen chirurgischen Intervention bisher nicht nachgewiesen werden<sup>1</sup>.

Moore et al.<sup>179</sup> beschreibt eine Studie mit 73 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Vulvakarzinom, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil erhielten. Im Anschluss zeigten 46,5% eine komplette Remission, 53,3% hatten weiterhin einen Residualtumor, welcher in 13% zu postoperativen positiven Resektionsrändern führte. Zwei Patientinnen zeigten einen nicht zu resezierenden Tumor.

Adorni et al.<sup>173</sup> führte eine Untersuchung an 15 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Vulvakarzinom durch, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel +/- Ifosfamid bekamen. Die lokale Ansprechrate lag bei 66%, in 20% zeigte sich eine Komplettremission, in 46% eine partielle Remission. Im Anschluss erhielten 13 Patientinnen

eine operative Intervention. 33% dieser Patientinnen, die zuvor eine Infiltration der Urethra zeigten und 57% der Fälle mit einer zuvor diagnostizierten analen Infiltration benötigten keine Resektion der zuvor betroffenen Organe. Das 5-Jahres Überleben lag bei 60%, das mediane Überleben bei 76 Monaten. Hieraus kann geschlossen werden, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie in Fällen mit minimaler Infiltration von Nachbarorganen bei strahlennaiven Patientinnen eingesetzt werden kann. Es ist aber zu beachten, dass durch die neoadjuvante Radiatio vermehrte chirurgische Komplikationen auftreten können<sup>180-182</sup>. Zudem besteht durch die Radiatio ein Risiko für die Ausbildung von Fisteln<sup>183,184</sup>.

## **2.2.3 Systemtherapie**

### **2.2.3.1 Chemotherapie**

Zur Systemtherapie beim Vulvakarzinom liegen nur Daten aus kleinen, nicht-randomisierten Studien und inhomogenen Chemotherapieregimen vor<sup>3</sup>.

Die ausschließliche Durchführung einer Chemotherapie hat einen geringen Stellenwert in der Therapie des Vulvakarzinoms, da sie als alleinige Therapiemodalität einen geringen Benefit für die Patientinnen zeigt. Als Zusatz zur Radiatio zeigt sich allerdings bei geringerer Dosis ein nachweislich höherer Benefit, mit geringerer chemotherapie-bedingter Komplikationsrate<sup>185</sup>.

Die Ansprechrate für die alleinige Chemotherapie liegt - unabhängig eines neoadjuvanten oder adjuvanten Konzeptes - bei 0-40%, mit einem progressionsfreien Überleben (Progression-free Survival, PFS) von 1-100 und einem gesamten Überleben (Overall Survival, OS) von 19 Monaten. Eine Phase-III Studie mit 31 Patientinnen mit rezidiviertem und metastasiertem Vulvakarzinom, die eine Systemtherapie mit Paclitaxel erhielten, zeigte eine Ansprechrate von 14% mit einem PFS von 2,6 Monaten<sup>186</sup>. In einer retrospektiven Studie mit 16 Patientinnen mit rezidiviertem und metastasiertem Vulvakarzinom, die eine Systemtherapie mit Cisplatin und Vinorelbin erhielten, war ein Ansprechen von 40% sowie ein PFS von 10 Monaten und ein OS von 19 Monaten zu verzeichnen<sup>187</sup>.

In früheren Zeiten wurden verschiedene Substanzen zur Systemtherapie eingesetzt; Cisplatin, Paclitaxel, Bleomycin, Vinorelbin, Navelbin oder 5-Fluorouracil. Durch das positive Ansprechen von Cervixkarzinomen auf eine platinhaltige Systemtherapie erfolgte zunächst die Empfehlung zur Durchführung einer Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel<sup>188</sup>. Neuerdings wird die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel bevorzugt, da bei geringerer Toxizität eine vergleichbare Effektivität erzielt werden kann<sup>185</sup>. Die Hinzunahme von Bevacizumab (VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) -Inhibitor) kann erwogen werden, da diese Substanz einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens bei Cervixkarzinomen zeigte<sup>189</sup>. Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass Vulvakarzinome, vor allem im Gegensatz zu anderen HPV-assoziierten Karzinomen, schlechter auf eine alleinige

Chemotherapie ansprechen<sup>186</sup>. Folglich ist die Durchführung einer alleinigen Chemotherapie bei geringem und kurzem Ansprechen nicht empfohlen, sie kann allerdings als palliative Therapie oder als Erst-Linien-Therapie bei nicht resektablen Karzinomen erfolgen<sup>21</sup>.

### **2.2.3.2 Immuntherapie/Zielgerichtete Therapie**

Der Einsatz von zielgerichteten Medikamenten in der onkologischen Therapie nimmt zu. Beispiele hierfür sind EGFR-Inhibitoren oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welche eine Alternative zur klassischen Chemotherapie darstellen können. Allerdings gibt es für das Vulvakarzinom, bei noch nicht ausreichender Studienlage, bisher keine offiziellen Empfehlungen hierzu.

Woelber et al.<sup>190</sup> untersuchten 15 Patientinnen mit rekurrentem oder fortgeschrittenem primären Vulvakarzinom, welche nach platin-basierter Therapie eine zielgerichtete Therapie erhielten. Hierbei bekamen fünf Patientinnen den EGFR-Inhibitor Erlotinib, neun Patientinnen erhielten Bevacizumab und drei Patientinnen wurde Pembrolizumab (PD-L1-Inhibitor) verabreicht. In der Erlotinib-Gruppe erreichten je zwei Patientinnen (40%) eine stabile Erkrankung oder eine partielle Remission. Eine Patientin (20%) zeigte einen Progress. In der Bevacizumab-Gruppe zeigten zwei Patientinnen (22%) eine komplette Remission, bei drei Patientinnen (33%) konnte die Erkrankung stabilisiert werden. Bei einer Patientin (11%) bestand eine partielle Remission und drei Patientinnen (33%) hatten einen Krankheitsprogress. In der mit Pembrolizumab behandelten Gruppe zeigte eine Patientin (33%) eine stabile Erkrankung, die anderen zwei Patientinnen (66%) zeigten einen Krankheitsprogress. Insgesamt kam es bei 9 Patientinnen (60%) zu Nebenwirkungen, meist Grad I und II.

Die KEYNOTE-158 Studie<sup>191</sup> untersuchte die Auswirkung von Pembrolizumab, inkludiert wurden 101 Patientinnen mit fortgeschrittenem/rezidiertem Vulvakarzinom. Die Ansprechrate lag bei 10,9%, die mittlere Dauer des Ansprechens lag bei 20,4 Monaten. Das mediane OS war 6,2 und das PFS 2,1 Monate. Es kann diskutiert werden, ob bei Vulvakarzinomen mit PD-L1 Expression und einem Combined Positive Score (CPS)  $\geq 1$ , in Anlehnung an die Empfehlung zum Cervixkarzinom, Pembrolizumab zur Erst-Linientherapie zusätzlich zu Carboplatin/Paclitaxel hinzugenommen werden sollte.

Die Checkmate-358 Studie<sup>192</sup> untersuchte bei 24 Patientinnen mit rekurrentem/metastasiertem, HPV-assoziiertem Cervixkarzinom und fünf Patientinnen mit Vulva-/Vaginalkarzinomen den Einsatz des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab. Das gesamte Ansprechen lag bei 20%, die Kontrollrate der Erkrankung war 80%, unabhängig vom PD-L1 Status.

Eine weitere Studie, die den EGFR-Inhibitor Erlotinib untersuchte, zeigte bei 24 Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom eine Ansprechrate von 27,5%, eine stabile Erkrankung in 40% und eine Kontrollrate in 67,5% der Fälle. Das mittlere PFS lag allerdings

nur bei drei Monaten bei ausgeprägtem Nebenwirkungsprofil, so dass zur Zeit keine Empfehlung zur Therapie mit Erlotinib besteht<sup>193,194</sup>.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass einige Patientinnen mit (rezidiviertem) Vulvakarzinom von einer Immun- oder zielgerichteten Therapie profitieren könnten, offizielle Empfehlungen bestehen hierzu bisher jedoch nicht. Bei Patientinnen, die sich weder für eine (erneute) Radiatio, noch für eine operative Therapie eignen oder einen Krankheitsprogress unter Chemotherapie zeigen sowie für Fälle im palliativen Setting könnte dieser Ansatz erwogen werden<sup>104</sup>.

#### **2.2.4 Therapie im Rezidiv**

Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie des Vulvakarzinomrezidivs beruhen auf retrospektiven Analysen und Studien mit kleinen Fallzahlen oder sie basieren auf Empfehlungen zur Therapie der Primärerkrankung des Vulvakarzinoms sowie auf Empfehlungen bezüglich Cervix- und Analkarzinomrezidiven.

Dabei wäre eine klare Datenlage bezüglich der Therapie im Rezidiv wichtig, da rund 40-50% der Patientinnen mit Vulvakarzinom nach primärer Erkrankung und initialer chirurgischer Therapie ein Rezidiv entwickeln<sup>195</sup>.

Generell stehen die therapeutischen Optionen der Operation, Radiatio, Radiochemotherapie und Chemotherapie zur Verfügung. Die Wahl der Therapiemodalität im Rezidiv ist abhängig von der Tumorgöße, dem Vorliegen von Fernmetastasen, der Lokalisation des Tumorzidivs, der Invasion weiterer Organe sowie der vorangegangenen Therapie. Die meisten Rezidive treten lokal auf, in fortgeschrittenen Stadien können Nachbarorgane/Strukturen wie die Vagina, die Urethra, die Harnblase oder das Rektum infiltriert werden. Ebenso können muskuläre oder nervale Strukturen oder Gefäße betroffen sein.

In der sich aktuell in Überarbeitung befindlichen deutschen S2k-Leitlinie wird bei Möglichkeit einer R0-Resektion die operative Intervention empfohlen, die mit oder ohne plastische Deckung erfolgen kann<sup>1</sup>. Erscheint eine R0-Resektion nicht möglich oder nur durch eine nicht-kontinenzhaltenden Operation wird - vor allem bei radiatio-naiven Patientinnen - die Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie empfohlen. Die Radiatio zeigt eine Ansprechrate von 20-48%<sup>196,197</sup>. Hierbei ist in der primären Situation die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiatio überlegen, für die Rezidiv-Situation liegen hierfür keine Daten vor<sup>128,197-199</sup>. Die alleinige Chemotherapie soll nur in Fällen durchgeführt werden, in denen keine operative oder strahlentherapeutische Option gegeben ist, da die Ansprechrate gering ist. Bei nachgewiesenem Befall von Nachbarorganen (zum Beispiel Urethra, Vagina, Anus) und nach Ausschluss von Fernmetastasen kann laut deutscher Leitlinie eine Exenteration erfolgen<sup>1</sup>.

Bei einem lymphogenen Rezidiv soll bei radiatio-naiven Patientinnen die operative Entfernung gefolgt von einer Bestrahlung durchgeführt werden. Nach erfolgter Bestrahlung in der Primärerkrankung kann in Einzelfällen die alleinige operative Sanierung in Betracht kommen<sup>100,106,107,155</sup>.

Die Empfehlung der ESGO (2023) sieht bei lokal begrenzten Rezidiven ebenfalls eine lokale Exzision vor<sup>104</sup>. Bei lokal fortgeschrittenen Rezidiven wird eine definitive Radiochemotherapie empfohlen, vor allem bei strahlen-naiven Patientinnen. Eine Exenteration wird in ausgewählten Fällen empfohlen und vor allem dann, wenn eine (erneute) Radiochemotherapie keine Option ist.

Das Nationale Cancer Institute empfiehlt bei respektabel erscheinenden Tumoren die lokale Resektion, bei fortgeschrittenen Tumoren wird eine radikale Vulvektomie oder Exenteration, je nach Befundgröße/Infiltration des umliegenden Gewebes, empfohlen<sup>200</sup>. Des Weiteren besteht die Empfehlung zur Radio(chemo)therapie, unabhängig von einer durchgeführten Operation.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen rezidierten Vulvakarzinom limitiert sind, ohne standardisiertes bzw. favorisiertes Vorgehen. Die internationalen Empfehlungen sind ähnlich, die Therapie kann aber in den einzelnen Fällen sehr variabel entschieden werden. Die Daten für eine Radio(chemo)therapie im Rezidiv sind mäßig, des Weiteren kann eine Radiatio oft nur bei strahlen-naiven Patientinnen oder vorhandener Strahlenreserve erfolgen, was einen stark einschränkenden Faktor darstellt. Die Daten zur alleinigen Systemtherapie sind wenig überzeugend. Gerade bei Fällen ohne Möglichkeit der (erneuten) Radiatio oder bei Patientinnen mit organüberschreitenden Tumoren sollte die Exenteration als (kurative) Therapieoption in Betracht gezogen werden.

### **2.3 Nachsorge**

Nach Kuration eines Vulvakarzinoms ist die regelmäßige Nachsorge von großer Wichtigkeit, da Rezidive häufig in den ersten zwei Jahren nach der Ersterkrankung auftreten<sup>19</sup>. Hierbei soll die Untersuchung des anogenitalen Bereiches sowie gegebenenfalls die Vorstellung in einer Dysplasie-Sprechstunde erfolgen<sup>19</sup>. Die Intervalle der Nachsorge sind in Anlehnung an andere Karzinomerkrankungen zunächst alle drei Monate, anschließend nach drei Jahren alle sechs Monate und nach sechs Jahren einmal jährlich vorgesehen<sup>19</sup>.

### **2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Es bestehen keine eindeutigen Therapieempfehlungen zur Behandlung des ausgedehnten Vulvakarzinomrezidivs. Zudem gibt es wenig Studien zur Exenteration beim Vulvakarzinomrezidiv. Daher werden in der vorliegenden Arbeit die Daten von 17 Patientinnen mit

rezidiertem Vulvakarzinom, die zwischen 2007 und 2022 eine Exenteration im Florence-Nightingale-Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie Düsseldorf erhalten haben, retrospektiv untersucht. Ziel der Arbeit ist es, die Überlebenszeit sowie die Auswirkung verschiedener klinischer und histomorphologischer Faktoren auf diese zu analysieren, um eventuell prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren.

Des Weiteren erfolgt eine Literatur-Recherche zur Exenteration beim Vulvakarzinom sowie zur generellen Therapie beim Vulvakarzinomrezidiv, um die erhobenen Daten mit den Daten aus der Literatur ins Verhältnis zu setzen.

### 3. PUBLIKATION



Article

## Pelvic Exenteration for Recurrent Vulvar Cancer: A Retrospective Study

Sabrina Classen-von Spee <sup>1,\*</sup>, Saher Baransi <sup>1,†</sup>, Nando Fix <sup>1</sup>, Friederike Rawert <sup>1</sup>,  
Verónica Luengas-Würzinger <sup>1</sup>, Ruth Lippert <sup>2</sup>, Michelle Bonin-Hennig <sup>1</sup>, Peter Mallmann <sup>3</sup> and Björn Lampe <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Florence-Nightingale-Hospital, Kreuzbergstraße 79, 40489 Düsseldorf, Germany; baransi@kaiserswerther-diakonie.de (S.B.);

fixn@kaiserswerther-diakonie.de (N.F.); rawert@kaiserswerther-diakonie.de (F.R.); luengas-wuerzinger@kaiserswerther-diakonie.de (V.L.-W.); bonin@kaiserswerther-diakonie.de (M.B.-H.)

<sup>2</sup> Department of Pathology, Evangelisches Krankenhaus Oberhausen, Virchowstraße 20, 46047 Oberhausen, Germany

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany; peter.mallmann@uk-koeln.de

\* Correspondence: classen@kaiserswerther-diakonie.de (S.C.-v.S.); lampe@kaiserswerther-diakonie.de (B.L.)

† These authors contributed equally to this work.

**Simple Summary:** Almost half of patients with vulvar cancer develop a recurrence after primary surgical treatment. There is no clear recommendation for treatment, especially in advanced cases. Data for chemotherapy/radio(chemo)therapy are rare, with moderate to poor response rates and overall survival. Additionally, due to radiation within the primary treatment, radio(chemo)therapy is usually not a possible treatment method. Hence, pelvic exenteration (PE) might be the only choice for cure, with good overall survival and moderate morbidity. PE showed improved quality of life, even in palliative situations, especially in cases of cloacas or urogenital/intestinal fistulas. There are only a few studies analysing PE in vulvar cancer exclusively, and none of them are dealing with recurrent cases separately. Due to this, we analysed 17 cases of recurrent vulvar cancer that underwent PE in our department. The aim was to identify relevant histopathological and clinical factors for overall survival. To further analyse PE for recurrent vulvar cancer, a comparison with the existing literature on PE and radio(chemo)therapy in recurrent vulvar cancer has been performed.

**Abstract:** Pelvic exenteration (PE) is one of the most radical surgical approaches. In earlier times, PE was associated with high morbidity and mortality. Nowadays, due to improved selection of suitable patients, perioperative settings, and postoperative care, patients' outcomes have been optimized. To investigate patients' outcomes and identify possible influencing clinical and histopathological factors, we analysed 17 patients with recurrent vulvar cancer who underwent PE in our department between 2007 and 2022. The median age was 64.9 years, with a difference of 40 years between the youngest and the oldest patient (41 vs. 81 years). The mean overall survival time was 55.7 months; the longest survival time reached up to 164 months. The achievement of complete cytoreduction ( $p = 0.02$ ), the indication for surgery (curative vs. palliative), and the presence of distant metastases (both  $p = 0.01$ ) showed a significant impact on overall survival. The presence of lymphatic metastases ( $p = 0.11$ ) seems to have an influence on overall survival (OS) time. Major complications appeared in 35% of the patients. Our results support the existing data for PE in cases of recurrent vulvar cancer; for a group of selected patients, PE is a treatment option with good overall survival times and acceptable morbidity.

**Keywords:** recurrent vulvar cancer; pelvic exenteration; overall survival; complications; p53; p16/HPV



**Citation:** Classen-von Spee, S.; Baransi, S.; Fix, N.; Rawert, F.; Luengas-Würzinger, V.; Lippert, R.; Bonin-Hennig, M.; Mallmann, P.; Lampe, B. Pelvic Exenteration for Recurrent Vulvar Cancer: A Retrospective Study. *Cancers* **2024**, *16*, 276. <https://doi.org/10.3390/cancers16020276>

Academic Editor: Orlando Guntinas-Lichius

Received: 19 December 2023

Revised: 4 January 2024

Accepted: 6 January 2024

Published: 8 January 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

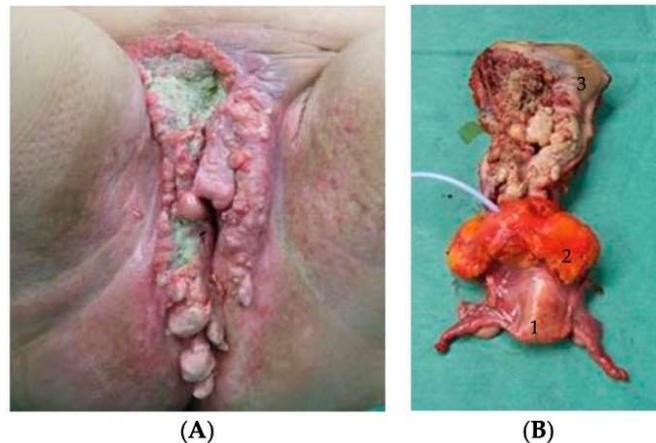
In the last few years, there has been a significant overall increase in the incidence of vulvar cancer in high-income countries [1]. Vulvar cancer arises from two premalignant lesions: dVIN (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia) resulting from chronic inflammatory conditions such as Lichen sclerosus or Lichen Planus and uVIN (usual-type vulvar intraepithelial neoplasia)/VHSIL (vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions), resulting from HPV-(Human papillomaviruses) infections [2–5]. The two entities show different pathophysiologies with diverse treatments and prognosis, resulting in a different risk of progressing to an invasive carcinoma. The 10-year risk for cancer development is about 60% for dVIN vs. 10% for uVIN [6]. For dVIN, a complete surgical excision is recommended, and the underlying Lichen sclerosus/Lichen Planus should be treated with topical high-potency corticosteroids [7]. In the case of VHSIL, excisional, ablative, or medical (e.g., imiquimod) treatments can be considered [7].

Surgery represents the basic therapy for primary vulvar cancer. Surgical treatment, usually consisting of wide excision or radical vulvectomy, with or without subsequent radiotherapy, is associated with an excellent prognosis in the early stages of vulvar cancer. However, because of delayed symptoms and consecutive late diagnoses, approximately 40% of the cases show an advanced stage (FIGO III or IV) [8,9]. These advanced cases require a radical approach to treatment. The involvement of lymphatic nodes is a strong prognostic factor for the outcome of vulvar cancer [10–13]. The probability of lymph node involvement and the number of lymph nodes affected remained constant over the last 40 years, indicating impaired detection of vulvar cancer in earlier stages [14].

About 12–37% of all cases develop recurrent disease within the first two years [15], and 40–50% of the patients develop recurrence after surgical treatment regardless of the time [16].

There is no clear recommendation for the treatment of recurrent vulvar cancer, especially in advanced cases [17]. Data for chemotherapy alone are rare, with a moderate to poor response rate and overall survival [18]. Radio(chemo)therapy is usually not an option due to the already extensive radiotherapy during primary treatment, the risk of fistula formation in cases of advanced carcinomas, or the extent of the tumor mass. Therefore, surgery is often the only remaining choice for adequate treatment.

Progressed recurrent as well as primary advanced carcinomas of the vulva are often close to or are already infiltrating adjacent organs (vagina, urethra, anus, rectum). This can result in uro- and intestinal-genital fistulas (especially in cases with previous radiation) or cloacas, as shown in Figure 1, reducing the quality of life and leaving physicians with limited treatment options. In these cases, organ-saving surgery might not be possible, even after neoadjuvant radio(chemo)therapy. Hence, for primary advanced and progressed recurrent tumors or in cases not feasible for radio(chemo)therapy, pelvic exenteration (PE) could be performed with a curative or palliative intention. Only a few studies have been published addressing PE in the treatment of vulvar cancer exclusively [19–22]. In all studies, primary and recurrent tumors were analyzed together, whereas this study analyzes PE in recurrent vulva cancer exclusively. Beside Forner et al. [22], our data represents the largest cohort of patients with recurrent vulvar cancer undergoing PE. The aim of this study was to identify relevant histopathological and clinical factors for overall survival and to analyze perioperative complications.



**Figure 1.** (A) View of an extended recurrent vulvar carcinoma with a uro-genital fistula formation. (B) Anterior PE preparation consists of uterus (1), bladder (2), and vulvar region (3).

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design and Population

The aim of this study was to perform a retrospective data analysis of patients with recurrent vulvar cancer who underwent PE at the Florence-Nightingale-Hospital (FNK) in Duesseldorf, Germany, between 2007 and 2022. Only recurrent squamous cell cancers (SCC) were included. To keep the cohort homogenous, other histological subtypes were excluded. Recurrent cancer was defined as a locoregional or distant relapse. PE was defined as the resection of the vagina, uterus, ovaries, and fallopian tubes; for anterior PE, the bladder; for posterior PE, the rectum; or a combination of both (total exenteration). Patients' data were collected from an internal database with access to clinical, surgical, and histological reports. The primary endpoint was overall survival (OS). To report OS, recent patient data were obtained.

### 2.2. Statistical Analysis

Patients' data were evaluated by calculating the mean with the interquartile range. The primary endpoint was OS, which was defined as the time (in months) between surgery and the date of death (of any cause) or the date of last contact. Survival time (in months) after surgery was clarified as a dependent variable. To identify prognostic factors, Kaplan–Meier analyses as well as Cox regression analyses were performed to estimate survival risks and hazard ratios. For statistical analyses, IBM SPSS Statistics 29 was used (IBM Corp., Released 2021, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0, Armonk, NY, USA: IBM Corp.). The following independent variables were analyzed: indication for surgery (palliative, curative), achievement of complete cytoreduction (R1 vs. R0), tumor grading (G1/G2/G3), stadium (according to the recommendations of the World Health Organization (WHO) and the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), involvement of lymphatic nodes/lymphatic vessels/blood vessels, p53- and p16-mutation status, and postoperative complications (Clavien–Dindo classification [23]). In cases where R0-resections were unachievable and in cases with distant metastases (pM1/cM1), the indication for surgery was defined as palliative. If R0-resection seemed achievable, the indication was defined as curative.

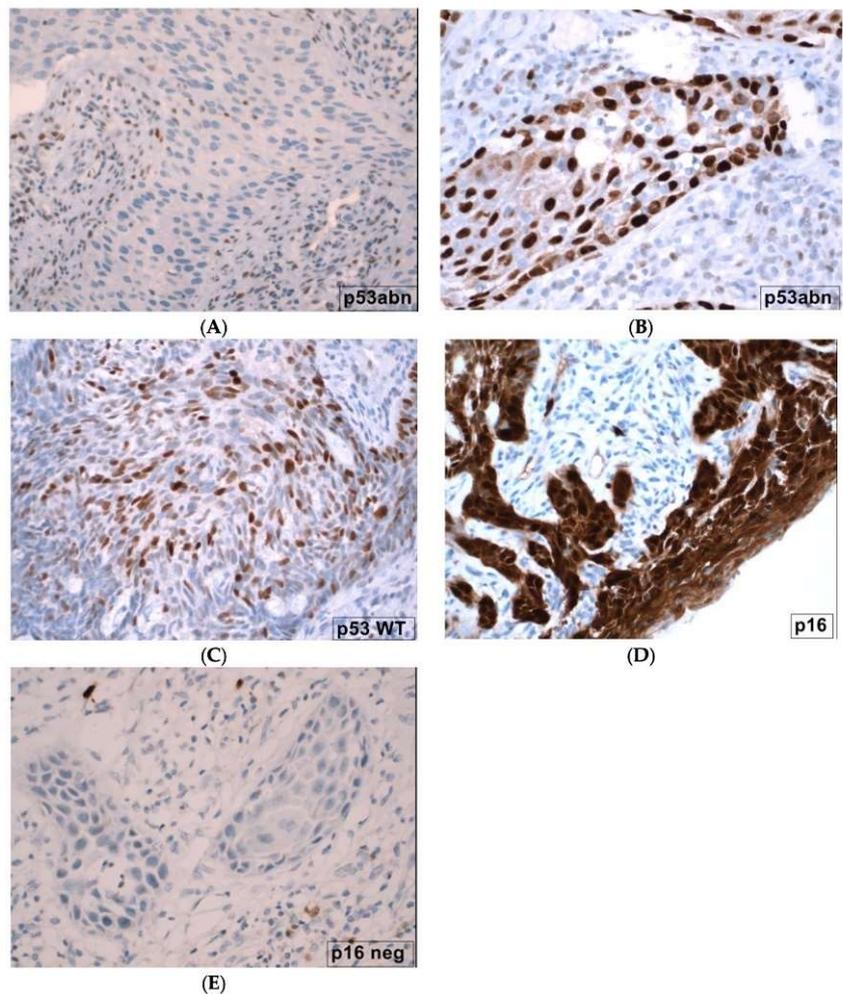
### 2.3. Assessment of Perioperative Morbidity

Perioperative morbidity was defined following the Clavien–Dindo classification [23]; the level of the complication depends on the therapy required. Major morbidity was defined as Clavien–Dindo  $\geq 3$ .

#### 2.4. Immunohistochemistry

For the immunohistochemistry (IHC) analysis, blank 4  $\mu\text{m}$  sections were cut from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue and stained with p16-antibody (Anti-p16 (E6H4), Ventana; Platform: Ventana BenchMark, Tucson, AZ, USA) and p53-antibody (Anti-p53, Clone DO-7, Ventana; Platform: Ventana BenchMark, Tucson, AZ, USA).

p53 showed a wild-type expression when cells had a mosaic-like nuclear expression (Figure 2C). An over-expression with accumulation of the protein and consecutive strong staining of nearly all tumor cell nuclei (gain of function, Figure 2B) or complete loss of the staining (loss of function, Figure 2A) were recorded as mutations.



**Figure 2.** Microscopic images of p16- and p53-immunostainings in SCC vulvar cancer (magnification  $\times 200$ ). (A) p53 mutation; abnormal p53 staining, characterized by complete loss of expression of p53 in all tumor cells, indicative of a *TP53*-mutation. (B) p53 mutation; abnormal p53 staining, characterized by strong nuclear positivity (overexpression) of p53 in all tumor cells, indicative of *TP53*-mutation. (C) p53 wild-type: heterogenous basal/parabasal staining with variable intensities in the proliferating keratinocytes, wildtype-pattern. (D) p16 positive: HPV-associated, strong, block-like nuclear and cytoplasmatic positivity for p16. (E) p16 negative, HPV-independent.

The expression of p16 was recorded as wild-type/normal when tumor cells showed no or only a weak expression (Figure 2E). Cells with an abnormally strong or block-type expression of p16 were considered abnormal and therefore positive for HPV-infection (Figure 2D).

### 2.5. Literature Review

To compare our results with the published literature, the Pubmed/MEDLINE and the Cochrane Library databases were searched for studies analyzing PE for the treatment of vulvar cancer. To filter the results, a useful combination of MESH-terms was used, and the analysis of the literature was performed with reference to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The last date of retrieval was 19th August 2023. Only clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews in English/German were included; further inclusion criteria were analyses of squamous cell tumors of the vulva exclusively, open exenteration for recurrent, progressive, or advanced disease, and evaluation of the data utilizing Kaplan–Meier analysis.

Case reports and studies without a detailed description of the collective or studies describing collectives of mixed gynecological cancers were excluded, as well as studies considering laparoscopic or robotic PE.

## 3. Results

### 3.1. Patient Data Analysis

Seventeen patients underwent PE in the FNK during 2007 and 2022 due to recurrent squamous cell tumors of the vulva. All of them showed local recurrence; two patients additionally had distant metastases. Patient and tumor characteristics are summarized in Table 1.

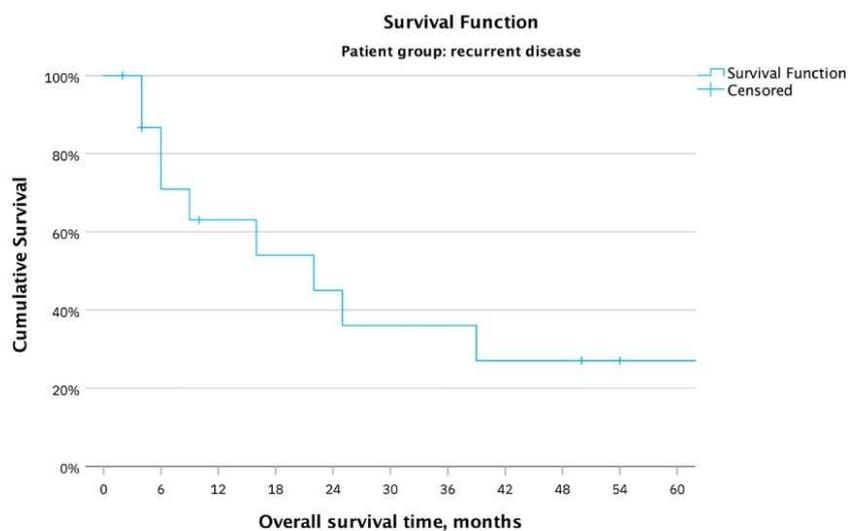
The median age was 64.9 years, with a difference of 40 years between the youngest and the oldest patient (41 vs. 81 years). Three patients (17%) underwent total, four patients (24%) posterior, and ten patients (59%) anterior PE. Seven patients (41%) received reconstructive surgery of the vulva. Eleven patients (64%) received a PE during treatment for the first recurrence. The second, third, and fourth recurrences were treated in two cases (12%) each. Five patients (28%) presented with rT2-, ten patients (59%) with rT3-, and two patients (12%) with rT4-tumors. Lymph nodes were simultaneously removed in nine cases (53%); positive lymph nodes appeared in two cases (12%); in seven cases (41%), no lymphatic metastases were found. In one case (6%), a metastasis of the vulvar skin was diagnosed (pM1), and in another case (6%), a metastasis of the lung was found radiologically (cM1). These two (12%) patients had a palliative indication for PE; the other 15 (88%) cases had a curative indication. Invasion of lymphatic vessels was detected in three patients (17%), and invasion of blood vessels in one case (6%). In six cases (35%), complete cytoreduction could not be reached during PE. In two (12%) cases, a poorly differentiated carcinoma (G3) was found; the other 15 (88%) tumors showed moderate differentiation (G2). There was no case with good differentiation (G1). Two patients (12%) had received neoadjuvant radiochemotherapy; three patients (17%) received adjuvant therapy after PE. The expression of p16 and p53 was analyzed by IHC (Table 1). Eleven patients (64%) showed an aberrant expression of p53 and a normal expression of p16. p16 showed an overexpression in three cases (17%), but no aberrant expression could be found in two cases (12%). In one case, the mutation-status is unknown.

Table 1. 17 cases of recurrent SSC with underwent PE; patients and tumor characteristics.

Patient	Age at Surgery (Years)	Type of PE	Number of Recurrence	T-Status	N-Status	M-Status	L-Status	V-Status	R-Status	Grading	Indication for Surgery	Neoadjuvant Treatment	Adjuvant Treatment	p16-Status	p53-Status
1	47	total	4th	rpT3	pN1	M0	L0	V0	R0	G2	curative	no	yes	negative	mutation
2	81	anterior	4th	rpT3	pNx	M0	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	negative	mutation
3	70	anterior	1st	rpT3	cN0	M0	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	negative	mutation
4	74	posterior	3rd	ypT4	pNx	cM1 (PUL)	L0	V0	R1	G2	palliative	yes	unknown	negative	wildtype
5	70	total	1st	rpT3	pN0	cM0	L1	V1	R0	G3	curative	no	no	positive	wildtype
6	41	anterior	1st	rpT3	pN0	cM0	L0	V0	R1	G2	curative	no	yes	unknown	unknown
7	65	anterior	1st	rpT3	pN0	cM0	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	negative	mutation
8	65	anterior	1st	rpT4	pN0	cM0	L1	V0	R1	G2	curative	no	no	negative	mutation
9	53	anterior	1st	rpT3	pN1	cM0	L1	V0	R1	G2	curative	no	no	negative	mutation
10	43	anterior	2nd	ypT2	pNx	cM0	L0	V0	R0	G2	curative	yes	yes	negative	mutation
11	77	anterior	1st	rpT2	pNx	cM0	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	negative	mutation
12	70	total	2nd	rpT3	pN0	Mx	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	positive	wildtype
13	72	anterior	1st	rpT3	pN0	pM1 (SK1)	L0	V0	R1	G2	palliative	no	unknown	negative	wildtype
14	63	posterior	1st	rpT2	pNx	cM0	L0	V0	R1	G2	curative	no	no	negative	mutation
15	78	posterior	3rd	rpT2	pNx	cM0	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	negative	mutation
16	74	posterior	1st	rpT2	pNx	cM0	L0	V0	R0	G2	curative	no	no	positive	wildtype
17	61	anterior	1st	rpT3	pN0	cM0	L0	V0	R0	G3	curative	no	no	negative	mutation

### 3.2. Data Analysis

Figure 3 shows the overall survival in months for all 17 patients with recurrent squamous vulvar cancer. The mean survival time was 55.7 months, with a minimal survival of one and a maximal survival of 164 months after PE. Ten patients died; two patients were still alive at the time of the last follow-up (July 2023). There was a loss of follow-up for five patients; the last contact was between two and ten months after surgery.



**Figure 3.** OS in months for the whole patient cohort (17 patients) with recurrent vulvar carcinoma after PE.

Survival was influenced by the achievement of complete cytoreduction, by the presence of distant metastases (which led to a palliative indication for surgery), and by the presence of lymphatic metastases.

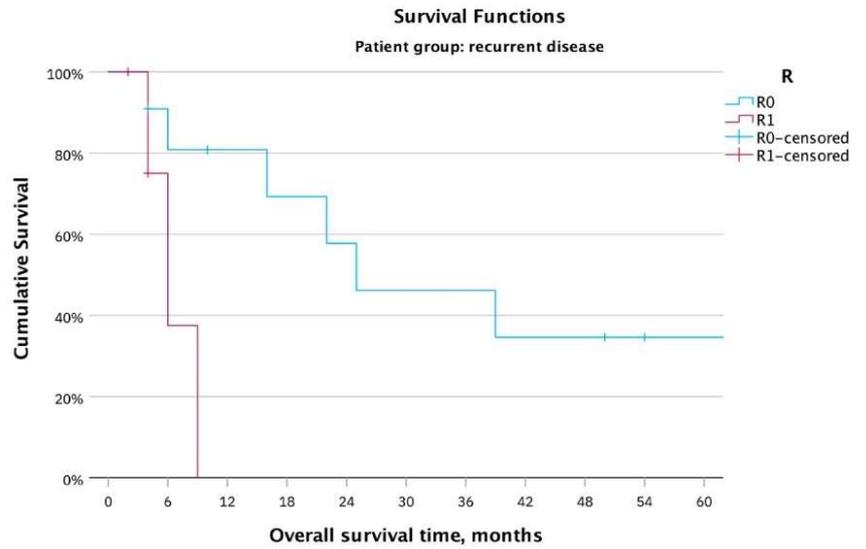
The mean OS after achieving R0-resection was 69.5 months, ranging from three to 164 months. In cases of R1-resection, the mean survival was 6.6 months, with a range of one to nine months (Figure 4; Log rank:  $\chi^2(1) = 5.44$ ,  $p = 0.02$ ).

The mean survival in cases of distant metastases was four months (Figure 5). In the case of cM0, the mean survival time was 59.4 months (Log rank:  $\chi^2(1) = 6.50$ ,  $p = 0.01$ ). The two patients with distant metastases were the only cases of palliative surgery.

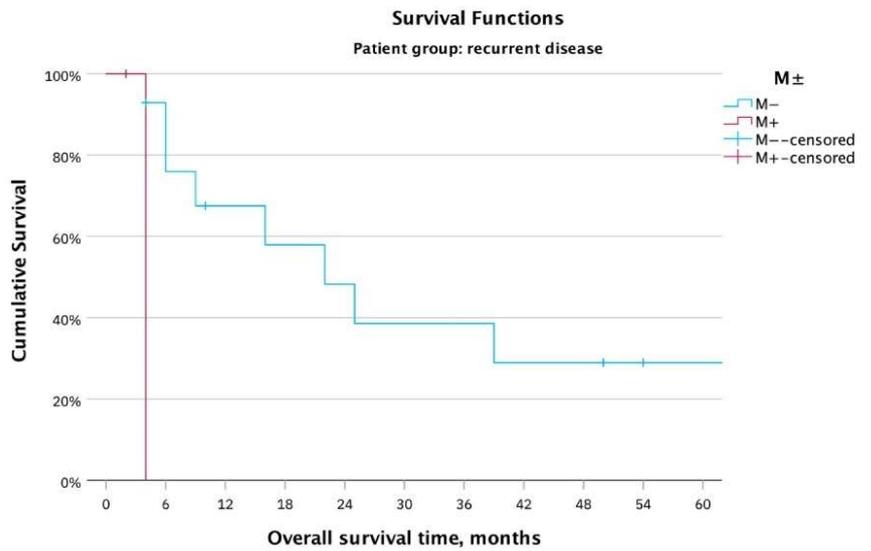
Seven patients underwent the removal of lymphatic nodes: in one case, the inguinal nodes, and in six cases, the pelvic lymphatic nodes. In one case, the paraaortic lymphatic nodes were removed additionally. Only two patients showed lymphatic metastases; in one case, the inguinal and in the other case, the pelvic lymphatic nodes were affected. The analysis of the presence of lymphatic metastases revealed an effect on the OS with a mean survival of four months for patients with metastases and a mean survival of 59.0 months for patients without metastases (Figure 6; Log rank:  $\chi^2(1) = 2.51$ ,  $p = 0.11$ ).

No statistically significant effect on survival time was seen based on age, tumor stadium, tumor grade, lymphatic and blood vessel invasion, postoperative complications, or mutations of p16 or p53.

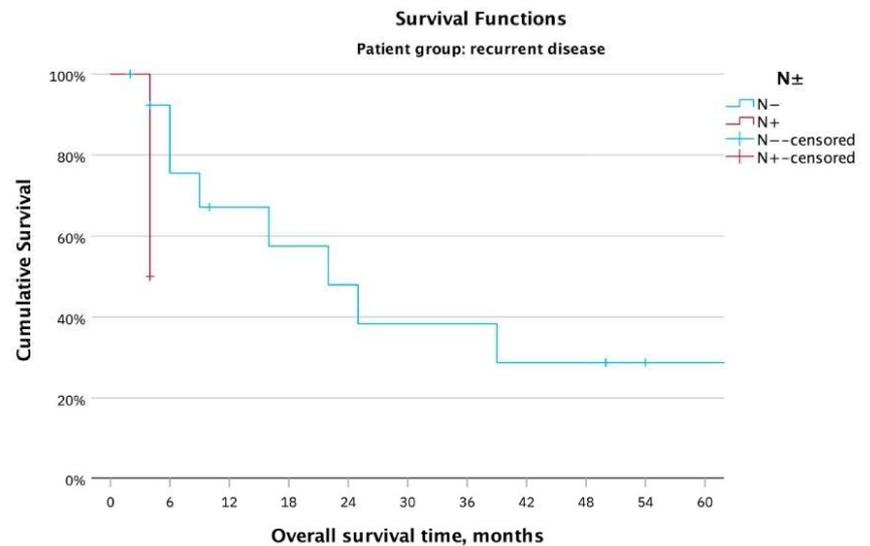
The results of the univariate analysis are summarized in Table 2. Due to the small number of cases, a multivariate analysis was not performed.



**Figure 4.** OS in months for the whole patient cohort (17 patients) with recurrent vulvar carcinoma after PE, based on R0/R1 tumor resection; complete cytoreduction revealed a statistically significant effect on the OS.



**Figure 5.** OS in months for the whole patient cohort (17 patients) with recurrent vulvar carcinoma after PE, based on distant metastases; the absence of distant metastases showed a statistically significant effect on the OS.



**Figure 6.** OS in months for the whole patient cohort (17 patients) with recurrent vulvar carcinoma after PE; based on lymphatic metastases, the absence of lymphatic metastases was a favorable variable for the OS.

**Table 2.** Results of the univariate Cox-analysis: independent variables with hazard ratio and confidence interval.

Independent Variable	Hazard Ratio [Confidence Interval]
Age at Surgery	0.98 [95% CI 0.931.04]
Blood Vessel Invasion	0.04 [95% CI non-applicable]
Complete Cytoreduction	6.3 [95% CI 1.02–39.03]
Complications (Clavien–Dindo classification $\leq 2 / > 2$ )	1.6 [95% CI 0.42–6.04]
Indication for Surgery	14.0 [95% CI 0.88–223.87]
Distant Metastases	14.0 [95% CI 0.88–223.87]
Lymphatic Metastases	0.19 [95% CI 0.41–103.92]
Lymphatic Vessel Invasion	1.18 [95% CI 0.13–10.66]
p16-status	0.46 [95% CI 0.06–3.67]
p53-status	1.04 [95% CI 0.21–5.05]
Tumor Grading	0.04 [95% CI 0.0–83.06]
T-Stadium (rT3 vs. rT2/rT4 vs. rT2)	1.09 [95% CI 0.27–4.48]/4.12 [95% CI 0.37–46.14]

### 3.3. Complications

Postoperative complications classified by the Clavien–Dindo classification [23] appeared in every patient, with minor complications in eleven patients (65%) and major complications (Clavien–Dindo  $\geq 3$ ) in six patients (35%). Seven patients (41%) showed grade 1 complications (e.g., need for electrolytes, analgesics, and physiotherapy); four patients (24%) had grade 2 complications (e.g., need for blood transfusion). In five cases (29%), a surgical intervention with anesthesia was necessary (Clavien–Dindo 3b), and one patient (6%) required dialysis (Clavien–Dindo 4a) during the postoperative period. Table 3 gives an overview of complications in all 17 patients.

Patients with complications classified as  $\leq 2$  showed a mean overall survival time of 63.3 months. In contrast to complications classified  $> 2$ , with a mean OS of 19.6 months, the difference in OS was not statistically significant (Log rank:  $\chi^2(1) = 0.51, p = 0.48$ ).

**Table 3.** Postoperative complications, according to the Clavien–Dindo classification, in all 17 patients.

Patient No.	Complication According to the Clavien–Dindo Classification [12]
1	3b (postoperative defect coverage)
2	4a (postoperative dialysis)
3	2
4	1
5	1
6	1
7	1
8	3b (surgery anastomotic leakage ileum)
9	2
10	3b (postoperative defect coverage)
11	1
12	2
13	3b (wound debridement)
14	1
15	2
16	3b (ureteral stents)
17	1

### 3.4. Literature Review

Using the Mesh term “pelvic exenteration vulvar cancer”, 182 publications were found (1956–2023); 162 of those were written in English/German, including 24 case reports. After filtering and adaptation of the inclusion/exclusion criteria, four publications remained (Table 4). Controlled randomized studies or studies including a control group were missing.

**Table 4.** Four studies of PE in case of vulvar cancer exclusively, summary of the results.

Study	Study Type	Patient Group	Number of Patients	Median Age (Years)	5-Year OS	Factor Influencing OS
Valstad et al., 2023 [19]	single center; retrospective	primary locally advanced (53%), recurrent (47%) vulvar cancer	30	66	50%	None
Abdulrahman et al., 2022 [20]	single center; retrospective	primary locally advanced (74%), recurrent (26%) vulvar cancer	19	65	all: 66.7% primary disease: 69.3% recurrent disease: 60%	primary: lymphovascular invasion recurrent: none
Forner et al., 2011 [22]	single center; retrospective	primary locally advanced (33%), recurrent (64%) vulvar cancer	27	66	all: 62% primary disease: 62% recurrent disease: 59%	lymph node involvement, resection status (R0)
Hopkins et al., 1992 [21]	single center; retrospective	primary locally advanced (58%), recurrent (42%) vulvar cancer	19	50	60%	lymph node involvement

## 4. Discussion

Treatment options for recurrent vulvar cancer are limited as there are no evidence-based standards for systemic treatment, especially in advanced cases [6]. Treatment options strongly depend on tumor size, its localization, and the previous therapy. Most of the recurrent tumors appear in the vulvar region; advanced recurrent disease might affect the vagina, urethra, bladder, and rectum, as well as neurologic or osseous structures within the pelvis. Recurrences in the groin or in distant organs rarely appear later than two years after the primary diagnosis [17].

Following ESGO 2023 [17], for local, limited recurrent tumors, radical excision is suggested. In locally advanced stages, the ESGO 2023 recommends definitive radiochemotherapy in radiotherapy-naïve patients. PE is recommended in selected cases, especially when radiotherapy is not an option. Following the German guidelines for vulvar cancer, which

are currently under revision, in cases of locoregional recurrence, radical excision is recommended [24]. In cases of unresectable tumors, radiochemotherapy should be preferred, and if this is not possible, palliative therapy is recommended, which is not defined in detail. The National Cancer Institute recommends a wide local excision with or without radiation in cases of local recurrence [25]. In advanced cases, a radical vulvectomy, or PE, is approved. Furthermore, synchronous radiation and chemotherapy, with or without surgery, are recommended.

As most of the patients are not radiotherapy naive or have a huge tumor volume unattainable for radiation, PE is an important treatment option, as it is often the only chance for curation. Nevertheless, not much data, considering PE exclusively in recurrent vulva cancer, have been published.

Initially, performing a meta-analysis of PE in cases of vulvar cancer was planned. Data analysis showed a lack of randomized controlled trials, studies containing a control group, or studies of (recurrent) vulva cancer exclusively. Furthermore, most of the studies did not describe the patient groups in detail; hence, no meta-analysis could be performed. Therefore, we exclusively analyzed the data of 17 women with recurrent vulvar cancer who underwent PE in our department, exploring relevant histopathological and clinical factors for overall survival.

The mean OS was 55.67 months (4.6 years), with a major complication rate (Clavien–Dindo Classification  $\geq 3b$  [23]) of 35%. The resection status was a significant factor influencing overall survival ( $p = 0.02$ ), as described in other studies, too. In our cohort, R0-resection led to a mean OS of 69.5 months, while in cases of R1-resection, the mean OS was 6.6 months. Distant metastases ( $p = 0.01$ ) and indication for PE ( $p = 0.01$ ) showed statistically significant influence on the survival time. Even if just two patients had distant metastases, resulting in a palliative indication for surgery, these factors seem to have a high prognostic value for reduced survival. The presence of distant metastases has not been described as a negative factor for patients' outcomes in cases of PE in vulvar cancer before. This might be due to the exclusion of patients with distant metastases in other studies dealing with PE. Overall, it seems logical that distant metastases, as well as a palliative indication for surgery, are associated with a shorter overall survival. Nevertheless, palliative PE can improve patients' quality of life and should be considered in selected cases.

The presence of lymphatic metastases showed an impact on patients' survival ( $p = 0.11$ ), as lymphatic metastases are already described to be associated with worse OS in patients with PE in cases of vulvar cancer [21,22]. The impact was not significant, probably due to the small number of patients with lymphatic metastases ( $n = 2$ ).

All 17 patients showed postoperative complications; eleven cases (65%) showed minor complications, and six patients (35%) showed major complications according to the Clavien–Dindo Classification [23]. Since grade 1 complications include the necessity of analgetics, electrolytes, and physiotherapy and grade 2 complications involve the need for blood transfusion, it is not remarkable that every patient had a postoperative complication according to the Clavien–Dindo Classification subsequent to such an extensive surgical intervention as PE.

As vulvar SCC can be categorized into three histological subgroups (HPV-positive, HPV-negative/p53 mutant, and HPV-negative/p53 wildtype), we analyzed the expression of p16 and p53 by IHC. HPV-association is characterized by p16 overexpression and occurs in about 40% of vulvar cancers. This type of cancer is mostly detected in younger patients (age 30–50 years), and the 5-year overall survival rate is about 83% [26–29]. It is known that HPV-independent carcinomas usually occur in post-menopausal patients. These tumors often harbor an aberrant p53 expression, leading to a high rate of local recurrence and a worse 5-year OS of approximately 48% [2,28,30].

In our cohort, 11 (64%) patients showed the HPV-negative/p53 mutant subtype, and three cases were HPV-positive (17%). No aberrant expression (HPV-negative/p53 wildtype) was found in another two cases (12%). This distribution was very similar to the result of

Kortekaas et al. [26], where 66% of the cases were HPV-negative/p53 mutant, 16% were HPV-negative/p53 wildtype, and 18% were HPV-positive. The results of Kortekaas [26] showed a worse outcome for HPV-negative/p53 mutant tumors, while HPV-positive tumors had a favorable outcome (5 years OS: 83 vs. 48%, 14). In our study, mutations of p16 or p53 did not show an effect on survival. This may be due to the small number of patients.

By data bank research, four studies dealing with PE in cases of SCC of the vulvar exclusively were found [19–22] (Table 4; for inclusion and exclusion criteria, see above). All four studies included primary, advanced, and recurrent cases. Overall, a 5-year OS between 38 and 69% was described. In a single-center retrospective analysis, Valstad et al. (2023) [19] described a group of 30 patients with primary (53%) and recurrent (47%) squamous cell vulvar cancer who underwent PE in Norway. The complication rate was described as 90-day morbidity for grade 3 complications (63%); mainly wound infections were reported. Approximately 7% of the patients had no complications. The 5-year OS was 50%, and the median overall survival was 5.05 years. No significant differences between cases with primary and recurrent disease were found. Furthermore, no significant correlation could be identified in the uni- and multivariate analysis. Abdulrahman et al. 2022 [20] analyzed 19 patients with primary locally advanced ( $n = 14$ ) and recurrent ( $n = 5$ ) SCC of the vulva, treated with PE. Macroscopic tumor clearance was achieved in all patients; microscopic tumor clearance could not be achieved in one case with recurrent vulvar cancer. The described 30-day major (Clavien–Dindo Classification  $\geq 3$ ) morbidity rate was 42%. In the entire group, the 5-year overall survival rate was 66.7%, with a mean OS of 144.8 months (2–206 months). For the group with primary disease, the 5-year OS was 69.3% vs. 60% for the group with recurrent cancer. The mean overall survival showed a marked difference for both groups (primary cancer, 152.2 months vs. recurrent cancer, 45.8 months). In the group of primary disease, the lymphovascular invasion could be described as a significant prognostic factor for OS (36.5 vs. 182.1 months); this result was not found in the group of recurrent diseases; the reason for this could be the small number of patients in this group ( $n = 5$ ). The occurrence of perineural invasion was associated with a trend toward a poor prognosis.

Hopkins et al. 1992 [21] analyzed 19 patients with primary, advanced ( $n = 11$ ), and recurrent ( $n = 8$ ) SCC. 52% of the patients showed major complications. The 5-year survival was 60%, which was significantly influenced by the status of the lymphatic nodes ( $p = 0.02$ ). The survival rate was 64% in cases of primary cancer and 38% in cases of recurrence.

Forner et al. (2011) [22] described 27 cases of vulvar cancer with primary ( $n = 9$ ) and recurrent ( $n = 18$ ) disease. All patients showed no macroscopic residual tumor after surgery; 74% of the cases showed no microscopic residues (R0). Approximately 67% of the patients had postoperative complications, of which 44% were minor complications and 22% required surgical intervention. The median survival time was 37 months, the 5-year survival was 62%, and the overall survival was 59%. Involvement of the lymphatic nodes showed a significant impact on survival (OS 40 vs. 76%, 5-year OS 36 vs. 83%) as well as the resection status (5-year survival 74 (R0) vs. 21 (R1)). There was no significant difference in the outcome of cases with primary and recurrent disease (OS 56 vs. 61%, 5-year OS 62 vs. 59%).

Our study and the four studies mentioned showed good results for PE in cases of vulvar cancer with acceptable rates of major complications. In conclusion, PE is a legitimate treatment for women with recurrent—and primary; locally advanced—vulvar cancer. The results show that tumor-free margins are a significant marker for better OS; hence, total tumor resection should be aspired to in cases of PE, if possible. Forner et al. [22] and Valstad et al. [19] showed no difference in mean OS between recurrent and primary disease. Abdulrahman et al. and Hopkins et al. showed reduced OS in recurrent cases; this could possibly be explained by different patients' and tumor characteristics.

Our study is only partially comparable to the studies mentioned, as our collective consists of recurrent cases only. The resection status seems to be a reliable factor for the mean OS. In the mentioned studies, the presence of lymphatic metastases and the invasion of lymphatic vessels also showed a significant influence on the OS. In further literature,

lymphovascular space invasion and perineural invasion have been described as predictors of poor prognosis [31–34].

Beside surgical treatment, systemic therapy (e.g., chemotherapy and/or radiotherapy) is an option for recurrent vulvar cancer. As mentioned before, there are no distinct recommendations regarding the therapy of recurrent vulvar cancer, but as 40–50% of the patients with primary vulvar cancer develop a recurrence after initial surgical treatment, therapeutic standards for recurrent disease are needed [16].

Comprehensive studies or clinical trials comparing the results of surgical treatment vs. radio(chemo)therapy are missing. Additionally, most of the existing studies are focused on systemic or radio(chemo)therapy for primary advanced cancer, and this data could lead to treatment suggestions for recurrent cancers. Overall, vulvar cancer is rarely studied exclusively. Due to the small case numbers, most studies analyzed data from vulvar cancer together with vaginal or cervical cancer. Hence, some recommendations for treatment of vulvar cancer are based on treatment for cervical cancer.

For chemoradiation, the reported complete response rates are low (50% or less), the 5-year OS is limited to 30–60% [35–40], and there is no consistent protocol for the therapy. Moore et al., 1998 [41] analyzed 73 patients with primary, advanced (FIGO III/IV) vulvar cancer and neoadjuvant chemoradiation with cisplatin/5-fluorouracil; 46.5% of the patients had complete remission and 53.3% had a gross residual tumor at the time of surgery, with positive resection margins in 13%. Additionally, two patients had unresectable residual tumors. Since in most cases of recurrent disease there are no possibility for further radiation and because of the limited amount of data available, neoadjuvant chemoradiation cannot be recommended unrestrictedly in cases of recurrent vulvar cancer. However, if feasible, neoadjuvant radio(chemo)therapy could even lead to higher surgical complication rates, as seen in cases with previous radiotherapy [42–44]. In cases of advanced disease with bladder or intestinal infiltration, radiation could lead to a higher risk for fistulas.

Therapeutic options for recurrent vulvar cancer not amenable to radiotherapy are even more limited without a standard for the chemotherapy regime. Chemotherapy has a proven benefit in combination with radiation (chemosensitization, with e.g., cisplatin, 5-fluorouracil, and mitomycin-C in lower doses) [45]. The benefit of chemotherapy as a solitary treatment is low. In earlier times, the substances used differed between cisplatin, paclitaxel, bleomycin, navelbin, and 5-fluorouracil, whether used alone or in combination. Due to the positive results in cervical cancer, platinum-based chemotherapy can be considered in the case of vulvar cancer. Here, carboplatin or cisplatin plus paclitaxel are preferred [46]. Recently, the combination of carboplatin/paclitaxel, as used in other gynecological cancers, has been applied to advanced vulvar cancer, which is less toxic but as effective as cisplatin/paclitaxel [45].

The overall response rate for solitary chemotherapy (neither in a neoadjuvant nor in an adjuvant setting) is 0–40%, with a PFS of 1–10 months and an OS of 19 months [18]. Due to a lack of randomized phase III studies, only limited data for systemic therapy in the treatment of vulvar cancer exists. For recurrent cancers, in particular, only non-randomized phase II studies with different chemotherapeutic regimens and with less than 50 patients are available [18]. For example, a phase II study of 31 patients with recurrent/metastatic vulvar cancer and chemotherapy with paclitaxel showed an overall response of 14% and a PFS of 2.6 months [47]. Another retrospective study of 16 patients with recurrent/metastatic vulvar cancer and chemotherapy with cisplatin plus vinorelbine showed an overall response rate of 40%, a median PFS of 10 months, and an OS of 19 months [48].

Overall, the data available shows that chemotherapy is less effective in vulvar cancer compared to other HPV-related tumors [34]. Due to this and because of the data described, no clear recommendation for solitary chemotherapy exists.

Nowadays, targeted therapies like epidermal growth factor receptor inhibitors or immune checkpoint inhibitors can be an alternative to classical chemotherapy. Woelber et al. [27] reported 15 patients with recurrent or adverse SCC of the vulvar receiving targeted therapy after previous platinum-based chemotherapy. Five patients received the

EGFR-inhibitor erlotinib, nine patients received bevacizumab, and three patients received pembrolizumab. In the erlotinib group, stable disease and partial response were reached in 40% (two patients) each. One patient (20%) showed a progressive disease. In the bevacizumab group, two patients (22%) reached a complete response, three patients (33%) reached stable disease, and one patient (11%) reached a partial response. Three (33%) patients had a progressive disease. In the pembrolizumab group, one patient (33%) reached stable disease; the other two (66%) showed progression of the disease. Nine patients (60%) suffered from adverse events due to the treatment, mostly in grades 1 and 2.

Based on the KEYNOTE-158 study, which included 101 recurrent/metastatic vulvar carcinomas, the overall response rate for treatment with pembrolizumab was 10.9%, and the median duration of response was 20.4 months. The median OS was 6.2 months, and the median PFS was 2.1 months [49]. Based on the efficacy of pembrolizumab in PD-L1-positive cervical cancer, pembrolizumab is approved by the FDA and listed by NCCN-Compendia as a treatment option for metastatic/advanced, or recurrent cancer of the vulvar [50]. In the checkmate-358 study, 24 patients with recurrent/metastatic HPV-associated cervical ( $n = 19$ ) and vulvar/vaginal ( $n = 5$ ) cancer were treated with the checkpoint inhibitor nivolumab; the overall response rate was 20% and the disease control rate was 80%, regardless of the PD-L1 status [51]. Based on this data, the NCCN listed nivolumab for treatment of HPV-associated advanced and recurrent vulvar cancer [50].

Some patients with recurrent/metastatic vulvar cancer may benefit from immunotherapy, but further investigations are required. It can be reasonable to consider immune checkpoint inhibitors in cases of HPV-association or PD-L1-positive vulvar tumors, extrapolated from cervical cancer.

In summary, there is no distinct advice for treatment in cases of advanced recurrent vulvar carcinomas. Data for chemotherapy or radio(chemo)therapy are sparse. In advanced local recurrence, neither chemotherapy alone nor radio(chemo)therapy are usually a curative option, as the described data shows. In cases of gross tumor mass, the option for radiation is limited, especially in cases of tumor bleeding and subsequent anemia, because an adequate hemoglobin level is essential for effective radiotherapy. Additionally, there is a risk of fistula formation in cases of infiltration of the bladder or the intestine.

Because of the heterogeneity of the patient cohorts, a reasonable comparison between the described results due to PE and the results of the studies approaching radiation/radiochemotherapy is difficult. Randomized phase III studies comparing surgery and systemic therapy/radiotherapy are needed. However, the data presented shows that PE is a good option in cases of recurrent/advanced cancer, with comparable or even better data for OS.

Hence, in cases of advanced recurrent vulvar cancer with no option of radio(chemo)therapy or a high level of suffering and reduced quality of life, PE should be considered, as this method showed good results with acceptable morbidity [17]. The limitations of our study are the small number of patients and the missing analysis of data regarding quality of life. Thus, we are aware that our results are based on a small patient cohort and that larger analyses, preferably with data from multiple centers, are required to strengthen our results.

An advantage of our study is that the collective is described clearly with detailed information about the outcome of recurrent vulvar cancer only, while most other PE studies describe a heterogeneous collective of many different cancer types.

## 5. Conclusions

PE, whether for primary or recurrent vulvar cancer, offers a marked improvement in OS and is often the only chance for cure. In cases of advanced local recurrence and if radio(chemo)therapy is not an option, PE should be considered for vulvar cancer, as this method showed good results with acceptable morbidity.

**Author Contributions:** B.L. designed this study. S.C.-v.S., N.F. and S.B. performed this research. B.L., S.C.-v.S., N.F., S.B., V.L.-W. and F.R. wrote and translated the manuscript. M.B.-H. helped with the search of patients' data. R.L. did the IHC staining, provided the pathologic point of view, and supplied the pictures. P.M. reviewed the article. S.C.-v.S., N.F., S.B., F.R. and V.L.-W. collaborated with the review research and writing. All authors contributed to editorial changes in this manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** Ethical review and approval were waived for this study due to the anonymous use of data that did not generate identifiable information.

**Informed Consent Statement:** Informed consent were waived because of the retrospective nature of this study, and the analysis used anonymous clinical data.

**Data Availability Statement:** Data are contained within this article.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

- 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*, 2174–2186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hoang, L.N.; Park, K.J.; Soslow, R.A.; Murali, R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology* **2016**, *48*, 291–302. [[CrossRef](#)]
- Hart, W.R. Vulvar intraepithelial neoplasia: Historical aspects and current status. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **2001**, *20*, 16–30. [[CrossRef](#)]
- an de Nieuwenhof, H.P.; van der Avoort, I.A.M.; de Hullu, J.A. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2008**, *68*, 131–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Del Pino, M.; Rodriguez-Carunchio, L.; Ordi, J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* **2013**, *62*, 161–175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Voss, F.O.; Thuijs, N.B.; Vermeulen, R.F.M.; Wilthagen, E.A.; van Beurden, M.; Bleeker, M.C.G. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Cancers* **2021**, *13*, 6170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Preti, M.; Joura, E.; Vieira-Baptista, P.; Van Beurden, M.; Bevilacqua, F.; Bleeker, M.G.C.; Bornstein, J.; Carcopino, X.; Chargari, C.; Cruickshank, M.E.; et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2022**, *32*, 830–845.
- Hoffman, M.S. Squamous-cell carcinoma of the vulva: Locally advanced disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **2003**, *17*, 635–647. [[CrossRef](#)]
- Imoto, S.; Inamine, M.; Kudaka, W.; Nagai, Y.; Wakayama, A.; Nakamoto, T.; Ooyama, T.; Aoki, Y. Prognostic factors in patients with vulvar cancer treated with primary surgery: A single-center experience. *SpringerPlus* **2016**, *5*, 125. [[CrossRef](#)]
- Raspagliesi, F.; Hanozet, F.; Ditto, A.; Solima, E.; Zanaboni, F.; Vecchione, F.; Kusamura, S. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* **2006**, *102*, 333–337. [[CrossRef](#)]
- Fons, G.; Hyde, S.E.; Buist, M.R.; Schilthuis, M.S.; Grant, P.; Burger, M.P.M.; van der Velden, J. Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2009**, *19*, 1276–1280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Woelber, L.; Mahner, S.; Voelker, K.; Zu Eulenburg, C.; Giesekeing, F.; Choschzick, M.; Jaenicke, F.; Schwarz, J. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res.* **2009**, *29*, 545–552. [[PubMed](#)]
- Gadducci, A.; Tana, R.; Barsotti, C.; Guerrieri, M.E.; Genazzani, A.R. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2012**, *83*, 71–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Preti, M.; Bucchi, L.; Micheletti, L.; Privitera, S.; Corazza, M.; Cosma, S.; Gallio, N.; Borghi, A.; Bevilacqua, F.; Benedetto, C. Four-decade trends in lymph node status of patients with vulvar squamous cell carcinoma in northern Italy. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 5661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nooij, L.S.; Brand, F.A.M.; Gaarenstroom, K.N.; Creutzberg, C.L.; de Hullu, J.A.; van Poelgeest, M.I.E. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2016**, *106*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chapman, B.V.; Gill, B.S.; Viswanathan, A.N.; Balasubramani, G.K.; 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*, 107–117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Oonk, M.H.M.; Planchamp, F.; Baldwin, P.; Mahner, S.; Mirza, M.R.; Fischerová, D.; Creutzberg, C.L.; Guillot, E.; Garganese, G.; Lax, S.; et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer—Update 2023. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2023**, *33*, 1023–1043. [[CrossRef](#)]
- Merlo, S. Modern treatment of vulvar cancer. *Radiol. Oncol.* **2020**, *54*, 371–376. [[CrossRef](#)]

19. Valstad, H.; Eyjolfsson, B.; Wang, Y.; Kristensen, G.B.; Skeie-Jensen, T.; Lindemann, K. Pelvic exenteration for vulvar cancer: Postoperative morbidity and oncologic outcome—A single center retrospective analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2023**, *49*, 106958. [CrossRef]
20. Abdulrahman, G.O.; Das, N.; Chandrasekaran, T.V.; Khot, U.; Drew, P.J.; Bose, P.; Vet, J.N.; Tofazzal, N.; Roberts, S.; Lutchman Singh, K. Pelvic Exenteration for the Treatment of Locally Advanced Vulvar Cancer in South West Wales. *Cancers* **2022**, *14*, 1767. [CrossRef]
21. Hopkins, M.P.; Morley, G.W. Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer. *Cancer* **1992**, *70*, 2835–2838. [CrossRef] [PubMed]
22. Forner, D.M.; Lampe, B. Exenteration in the treatment of Stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *124*, 87–91. [CrossRef]
23. Dindo, D.; Demartines, N.; Clavien, P.A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **2004**, *240*, 205–213. [CrossRef]
24. AWMF. *S2k-Leitlinie Vulvokarzinom und Seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie*; Version 3.2; AWMF: Frankfurt, Germany, 2015.
25. National Cancer Institute. Vulvar Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Available online: [https://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#\\_103](https://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#_103) (accessed on 19 November 2023).
26. Kortekaas, K.E.; Bastiaannet, E.; van Doorn, H.C.; de Vos van Steenwijk, P.J.; Ewing-Graham, P.C.; Creutzberg, C.L.; Akdeniz, K.; Nooij, L.S.; van der Burg, S.H.; Bosse, T.; et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol. Oncol.* **2020**, *159*, 649–656. [CrossRef] [PubMed]
27. Woelber, L.; Mathey, S.; Prieske, K.; Kuerti, S.; Hillen, C.; Burandt, E.; Coym, A.; Mueller, V.; Schmalfeldt, B.; Jaeger, A. Targeted Therapeutic Approaches in Vulvar Squamous Cell Cancer (VSCC): Case Series and Review of the Literature. *Oncol. Res.* **2021**, *28*, 645–659. [CrossRef] [PubMed]
28. Kortekaas, K.E.; Santegoets, S.J.; Tas, L.; Ehsan, I.; Charoentong, P.; van Doorn, H.C.; van Poelgeest, M.I.E.; Mustafa, D.A.M.; van der Burg, S.H. Primary vulvar squamous cell carcinomas with high T cell infiltration and active immune signaling are potential candidates for neoadjuvant PD-1/PD-L1 immunotherapy. *J. Immunother. Cancer* **2021**, *9*, e003671. [CrossRef]
29. Borella, F.; Preti, M.; Bertero, L.; Collemi, G.; Castellano, I.; Cassoni, P.; Cosma, S.; Carosso, A.R.; Bevilacqua, F.; Gallio, N. Is There a Place for Immune Checkpoint Inhibitors in Vulvar Neoplasms? A State of the Art Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *22*, 190. [CrossRef]
30. Allbritton, J.I. Vulvar Neoplasms, Benign and Malignant. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* **2017**, *44*, 339–352. [CrossRef]
31. Schmidt, A.-M.; Imesch, P.; Fink, D.; Egger, H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *125*, 604–609. [CrossRef]
32. Westin, S.N.; Rallapalli, V.; Fellman, B.; Urbauer, D.L.; Pal, N.; Frumovitz, M.M.; Ramondetta, L.M.; Bodurka, D.C.; Ramirez, P.T.; Soliman, P.T. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol. Oncol.* **2014**, *134*, 546–551. [CrossRef]
33. Pontremoli Salcedo, M.; Sood, A.K.; Dos Reis, R.; Ramalingam, P.; Chen, C.; Frumovitz, M.; Jhingran, A.; Pitcher, B.; Ramirez, P.T.; Schmeler, K.M. Perineural invasion (PNI) in vulvar carcinoma: A review of 421 cases. *Gynecol. Oncol.* **2019**, *152*, 101–105. [CrossRef] [PubMed]
34. Ferrari, F.; Forte, S.; Ardighieri, L.; Bonetti, E.; Fernando, B.; Sartori, E.; Odicino, F. 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*, 2115–2119. [CrossRef]
35. Beller, U.; Quinn, M.A.; Benedet, L.J.; Creasman, W.T.; Ngan, H.; Maisonneuve, P.; Pecorelli, S.; Odicino, F.; Heintz, A. Carcinoma of the Vulva. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2006**, *95*, S7–S27. [CrossRef]
36. Koh, W.J.; Wallace, H.J.; Greer, B.E.; Cain, J.; Stelzer, K.J.; Russell, K.J.; Tamimi, H.K.; Figge, D.C.; Russell, A.H.; Griffin, T.W. Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1993**, *26*, 809–816. [CrossRef]
37. Rogers, L.J.; Howard, B.; Van Wijk, L.; Wei, W.; Dehaeck, K.; Soeters, R.; Denny, L.A. Chemoradiation in advanced vulvar carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* **2009**, *19*, 745–751. [CrossRef]
38. Mukai, Y.; Koike, I.; Matsunaga, T.; Yokota, N.R.; Kaizu, H.; Takano, S.; Sugiura, M.; Ito, E.; Miyagi, E.; Hata, M. Outcome of Radiation Therapy for Locally Advanced Vulvar Carcinoma: Analysis of Inguinal Lymph Node. *In Vivo* **2020**, *34*, 307–313. [CrossRef] [PubMed]
39. Shylasree, T.S.; Bryant, A.; Howells, R.E. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**. [CrossRef]
40. Adorni, A.; Bazzurini, L.; Lissoni, A.A.; Vecchione, F.; Negri, S.; Grassi, T.; Buda, A.; Landoni, F. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma: A single-institution experience. *Tumori J.* **2022**, *108*, 495–501. [CrossRef]
41. Moore, D.H.; Thomas, G.M.; Montana, G.S.; Saxer, A.; Gallup, D.G.; Olt, G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1998**, *42*, 79–85. [CrossRef]
42. Zhang, W.; Zeng, A.; Yang, J.; Cao, D.; He, X.; Wang, X.; You, Y.; Chen, J.; Lang, J.; Shen, K. Outcome of vulvar reconstruction in patients with advanced and recurrent vulvar malignancies. *BMC Cancer* **2015**, *15*, 851. [CrossRef]
43. Aviki, E.M.; Esselen, K.M.; Barcia, S.M.; Nucci, M.R.; Horowitz, N.S.; Feltmate, C.M.; Berkowitz, R.S.; Orgill, D.G.; Viswanathan, A.N.; Muto, M.G. Does plastic surgical consultation improve the outcome of patients undergoing radical vulvectomy for squamous cell carcinoma of the vulva? *Gynecol. Oncol.* **2015**, *137*, 60–65. [CrossRef]

44. Mahner, S.; Prieske, K.; Grimm, D.; Trillsch, F.; Prieske, S.; von Amsberg, G.; Petersen, C.; Mueller, V.; Jaenicke, F.; Woelber, L. Systemic treatment of vulvar cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2015**, *15*, 629–637. [[CrossRef](#)]
45. Deppe, G.; Mert, I.; Belotte, J.; Winer, I.S. Chemotherapy of vulvar cancer: A review. *Wien. Klin. Wochenschr.* **2013**, *125*, 119–128. [[CrossRef](#)]
46. Kitagawa, R.; Katsumata, N.; Shibata, T.; Kamura, T.; Kasamatsu, T.; Nakanishi, T.; Nishimura, S.; Ushijima, K.; Takano, M.; Satoh, T.; et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 2129–2135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Witteveen, P.O.; van der Velden, J.; Vergote, I.; Guerra, C.; Scarabeli, C.; Coens, C.; Demonty, G.; Reed, N. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: A study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Gynaecological Cancer Group). *Ann. Oncol.* **2009**, *20*, 1511–1516. [[CrossRef](#)]
48. Cormio, G.; Loizzi, V.; Gissi, F.; Serrati, G.; Panzarino, M.; Carriero, C.; Selvaggi, L. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* **2009**, *77*, 281–284. [[CrossRef](#)]
49. Shapira-Frommer, R.; Mileshekin, L.; Manzyuk, L.; Penel, N.; Burge, M.; Piha-Paul, S.A.; Girda, E.; Lopez Martin, J.A.; van Dongen, M.G.J.; Italiano, A.; et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Gynecol. Oncol.* **2022**, *166*, 211–218. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Praiss, A.; Navitski, A.; Cohen, S.; Tessier-Cloutier, B.; Broach, V.; O’Cearbhaill, R.E. Immunotherapy for recurrent or metastatic vulvar carcinoma: A case report and review of current guidelines. *Gynecol. Oncol. Rep.* **2022**, *41*, 100982. [[CrossRef](#)]
51. Naumann, R.W.; Hollebecque, A.; Meyer, T.; Devlin, M.-J.; Oaknin, A.; Kerger, J.; López-Picazo, J.M.; Machiels, J.-P.; Delord, J.-P.; Evans, T.R.J.; et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 2825–2834. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Therapiemodalitäten im Rezidiv

Die Therapie des fortgeschrittenen, rezidierten Vulvakarzinoms stellt die behandelnden Fachdisziplinen vor große Herausforderungen. Hierbei gibt es verschiedene Therapieoptionen, wie in Abschnitt 2.2 beschrieben. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die internationalen Empfehlungen ähnlich sind, der Einsatz der Therapiemodalität aber in einzelnen Fällen sehr individuell entschieden werden kann.

Die Daten bezüglich einer alleinigen Chemotherapie sind rar und zeigen dabei ein geringes Therapieansprechen. Eine Radio(chemo)therapie ist in der Rezidiv-Situation generell möglich, zu beachten ist allerdings, dass viele Patientinnen im Rahmen der Ersterkrankung eine Radiatio erhalten haben. Demnach liegt oft keine oder nur eine begrenzte Strahlenreserve vor, so dass der Einsatz der Radiatio im Rezidiv oft limitiert ist. Daher ist die Exenteration in fortgeschrittenen Fällen eine wichtige Therapieoption und kann in manchen Fällen die einzige Chance auf Heilung darstellen. Ebenso verhält es sich mit Fällen, die aus anderen Gründen eher ungeeignet für eine Radiochemotherapie sind. Zu nennen sind hier eine ausgeprägte Tumorgroße oder die Infiltration von Nachbarorganen wie Urethra, Blase oder Anus/Rektum sowie Fälle mit einem erhöhten Risiko für eine Fistelbildung<sup>183,184</sup>. Des Weiteren sind Fälle mit einer Hämoglobin-relevanten Tumorblutung, welche eine Anämie zur Folge hat, oft ungeeignet für die Radiatio, da die Wirkung der Radiatio durch ein inadäquates Hämoglobin-Level eingeschränkt sein kann<sup>201</sup>.

Ein anderes mögliches Patientinnen-Kollektiv für eine Exenteration sind Fälle mit bereits bestehenden urogenitalen/intestinogenitalen Fisteln oder Kloaken, stärksten Schmerzen oder anderen Beschwerden, die zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen. Hier kann die Exenteration als kurative oder auch palliative Therapieoption in Betracht gezogen werden, da sie gute Ergebnisse bei vertretbarer Morbidität zeigt<sup>104</sup>.

Nach dem aktuellen Kenntnisstand gibt es keine klinischen Studien, die das Outcome der verschiedenen Therapiemodalitäten (Operation, Radio(chemo)therapie, alleinige Chemotherapie) miteinander vergleichen. Generell kann festgehalten werden, dass es aufgrund der geringen Inzidenz des Vulvakarzinoms wenige Studien gibt, die sich alleinig mit dieser Tumorentität, bzw. mit dem Rezidiv des Vulvakarzinoms beschäftigen. Oft wird diese Entität gemeinsam mit Cervix- und Vaginalkarzinomen untersucht. Das hat zur Folge, dass viele Empfehlungen auf zum Beispiel der Therapie des Cervixkarzinoms beruhen<sup>104</sup>.

Ein Beispiel hierfür ist der Einsatz der Immuntherapie. In den letzten Jahren hat die zielgerichtete Immuntherapie in der Onkologie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die KEY-NOTE-826 Studie zeigte positive Ergebnisse für die Immuntherapie des Cervixkarzinoms<sup>32</sup>. Hieraus wurde rückgeschlossen, dass eine kombinierte Chemo- und Immuntherapie auch

für das Vulvakarzinom eine gute Therapieoption darstellen könnte. Insgesamt ist die derzeitige Datenlage zum Einsatz der Immuntherapie beim Vulvakarzinom spärlich und bezieht sich auf kleine Fallzahlen, wie in 2.2.3.2 beschrieben. Es wird weiterer Studien mit größeren Fallzahlen bedürfen, um die Wirksamkeit einer solchen Therapie zu belegen.

Somit soll bei Patientinnen mit einem rezidierten Vulvakarzinom jegliche Form der erwähnten Therapien in Betracht gezogen und die Vor- und Nachteile abgewogen werden, um die bestmögliche Therapie zu evaluieren. Dabei können die Faktoren vorangegangene Therapie, Ausdehnung des Rezidivs, bestehende Beschwerden (Schmerzen, Blutungen), Allgemeinzustand sowie Therapie-Wunsch der Patientin die Auswahl der Therapiemodalität beeinflussen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die operative Therapieoption der Exenteration zu betrachten, die Überlebenszeit zu analysieren und Faktoren aufzudecken, die einen positiven oder negativen Einfluss auf das Outcome der Patientinnen haben könnten, um die Exenteration als mögliche Therapie besser bewerten zu können.

## **4.2 Diskussion der erhobenen Daten**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive, monozentrische Studie zur Exenteration beim rezidierten Vulvakarzinom und analysiert die Daten von 17 Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2022 eine palliative oder kurative Exenteration im Florence-Nightingale-Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie Düsseldorf erhielten.

Zunächst war die Durchführung einer Metaanalyse zur Exenteration beim Vulvakarzinom geplant. Im Rahmen der Datenbankanalyse fiel allerdings auf, dass die Studienlage zu diesem Thema keine Metaanalyse zulässt, da die untersuchten Patientinnen-Gruppen oft ungenau beschrieben sowie heterogen sind und meist verschiedenste Tumorentitäten gemeinsam analysiert werden. Das entscheidende Manko war allerdings das Fehlen von Kontroll-Gruppen, so dass eine Metaanalyse nicht möglich war. Daher wurde eine Analyse der klinikinternen Daten durchgeführt, um klinische, histologische oder perioperative Faktoren aufzudecken, die das Überleben der Patientinnen nach Exenteration beeinflussen können.

Tabelle 1 (siehe 3., Seite 37, *Table 1*) der Publikation gibt einen Überblick über das analysierte Patientinnen-Kollektiv. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug rund 65 Jahre. Das mittlere Überleben der 17 Patientinnen lag bei 55,7 Monaten, was 4,6 Jahren entspricht. Der Resektionsstatus (R0) zeigte eine signifikante Auswirkung ( $p= 0,02$ ) auf das Überleben und ist somit als prognostischer Faktor zu bewerten, der auch schon in weiteren Studien beschrieben wurde<sup>144</sup>. Im Falle einer R0-Resektion zeigte das beschriebene Kollektiv ein mittleres OS von 69,5 Monaten, im Vergleich hierzu war das mittlere OS nach R1-Resektion nur 6,6 Monate. Das Vorliegen von Fernmetastasen ebenso wie die palliative Indikation zum Eingriff zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluss ( $p= 0,01$ ) auf das

Überleben der Patientinnen. Zu beachten ist hierbei, dass diese Kriterien kombiniert auftraten und von nur zwei Patientinnen erfüllt wurden. Im Falle der Patientin 4 lag eine pulmonale Metastasierung neben dem Lokalrezidiv vor. Das lokale Rezidiv infiltrierte breitflächig zwischen der hinteren Scheidenwand und dem Anus. Das Sitzen war schmerzbedingt nicht möglich, zudem lag eine Stuhlinkontinenz vor. In diesem Fall erfolgte trotz Vorliegen einer Fernmetastasierung eine hintere Exenteration in palliativer Intention mit Anlage eines Anus praeter, um die Lebensqualität der Patientin zu verbessern. Der Lokalbefund konnte nicht tumorfrei reseziert werden (R1-Resektion). Zwei Monate nach dem Eingriff lebte die Patientin, zu diesem Zeitpunkt bestand der letzte Kontakt. Bei Patientin 13 lag eine vorbekannte Metastase der Haut im Bereich der rechten Leiste vor. Das zusätzlich vorliegende ausge dehnte Lokalrezidiv zeigte einen Befall der Urethra. Aufgrund von massivem Leidensdruck mit unter anderem andauerndem Harndrang wurde eine vordere Exenteration zur Verbesserung der Lebensqualität durchgeführt. Auch hier erfolgte die Resektion im Sinne einer R1-Resektion. Die Patientin lebte im Anschluss weitere vier Monate mit gebesserter Lebensqualität.

Das Vorhandensein von Fernmetastasen oder die palliative Indikation zur Exenteration wurden bisher nicht als Einflussfaktoren auf das Überleben nach Exenteration beschrieben. Dies liegt am ehesten daran, dass diese Patientinnen wahrscheinlich in den meisten anderen Studien von einer Exenteration ausgeschlossen wurden. Dass das Vorliegen von Fernmetastasen und die palliative Indikation zur Operation mit einem verkürzten Überleben assoziiert sind, erscheint einleuchtend. Es muss allerdings beachtet werden, dass auch Patientinnen mit Fernmetastasen oder mit einer palliativen Operations-Indikation von einer Exenteration profitieren können, da durch die Operation die Lebensqualität oft verbessert werden kann und die Patientinnen die ihnen verbleibende Zeit so angenehmer erleben können. Bei ausgewählten Fällen sollte eine palliative Exenteration also durchaus erwogen werden. Die Patientinnen sind in diesem Falle ausführlich über diese sehr spezielle Situation aufzuklären.

Weiterhin zeigen die erhobenen Daten, dass das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen das Überleben der Patientinnen negativ beeinflusste ( $p=0,11$ ). Der Einfluss ist allerdings nicht signifikant, am ehesten bedingt durch das limitierte Patientinnen-Kollektiv von nur 17 Patientinnen. Lymphknotenmetastasen sind bereits als negative Einflussfaktoren für das Überleben beschrieben worden<sup>143,144</sup>. Die weiteren analysierten Faktoren (Tumorgröße, Lymph-/Blutgefäßinfiltration, Tumor-Grading, p53/p16-Expression, Komplikationen) zeigten in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf das Überleben. Auch dieses Ergebnis kann auf die limitierte Größe des untersuchten Kollektives zurückzuführen sein, da in nur einem der 17 Fälle eine Blutgefäßinfiltration, in nur drei Fällen eine Lymphgefäßinfiltration und in zwei Fällen ein schlecht differenziertes (high grade, G3) Karzinom vorlag. Allerdings muss

vermerkt werden, dass im Vergleich zu den anderen Studien die Größe unseres Kollektives an rekurrenten Vulvakarzinomen mit 17 Patientinnen - unseres Wissens nach - das zweit größte Kollektiv beschreibt (in der Studie von Forner et al.<sup>144</sup> wurden 18 Patientinnen mit rezidiviertem Vulvakarzinom untersucht).

Zusätzlich erfolgte bei den 17 Fällen eine retrospektive, immunhistologische Analyse der Protein-Expression von p16 und p53 am Tumorgewebe. Wie bereits unter 2.1.3 beschrieben, kann hierdurch eine Einteilung der Tumoren in drei Gruppen erfolgen (HPV-negativ/p53-mutiert, HPV-positiv, HPV-negativ/p53-Wildtyp). Interessanterweise zeigte sich die Verteilung der Gruppen sehr ähnlich zu den Ergebnissen von Kortekaas et al.<sup>31</sup>. In dieser Untersuchung an primären Vulvakarzinomen zeigten sich 66% der Karzinome HPV-negativ/p53-mutiert (in der vorliegenden Arbeit: 64%); 18% der Fälle waren HPV-positiv (in der vorliegenden Arbeit: 17%) und 16% HPV-negativ/p53-Wildtyp (in der vorliegenden Arbeit: 12%). Kortekaas et al. konnte ein 5-Jahres OS für HPV-negative/p53-mutierte Karzinome von 48% zeigen; Karzinome mit HPV-Assoziation hatten eine deutlich bessere Prognose (5-Jahres-Überleben: 83%). In unserem Kollektiv hatte die Protein-Expression, wie bereits erwähnt, keinen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen, was am Ehesten an der limitierten Patientinnen-Zahl lag. Zu beachten ist zudem, dass es sich bei dem Kollektiv von Kortekaas et al. um Primärfälle handelt, so dass die Ergebnisse nicht vollständig vergleichbar sind. Nooji et al.<sup>202</sup> konnte zeigen, dass die Lokalrezidivrate für HPV-positive Vulvakarzinome 5,3%, die für HPV-negativ/p53-Wildtyp 16,3% und die für HPV-negativ/p53-mutiert Karzinome 22,6% betrug, so dass die Analyse der Protein-Expression von p53 und p16 zur besseren Beurteilung der Erkrankung empfohlen werden kann. Eine IHC-Analyse der Primärerkrankungen des von uns untersuchten Kollektives war nicht möglich.

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt<sup>203</sup>. Alle 17 Patientinnen hatten postoperative Komplikationen, wobei in elf Fällen (65%) minor Komplikationen und in sechs Fällen (35%) major Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation  $\geq$  III b) auftraten. Die Komplikationen sind in Tabelle 3 (siehe 3., Seite 41, *Table 3*) der Publikation zusammengefasst. Zu beachten ist, dass laut Clavien-Dindo Klassifikation bereits die Gabe von Analgetika, Elektrolyten oder die Durchführung von physiotherapeutischen Maßnahmen, welche meist erfolgen, um die Patientin in der raschen Mobilisation zu unterstützen, als Grad I Komplikationen gelten. In Anbetracht der operativen Größenordnung einer Exenteration erscheinen diese Maßnahmen nicht als Komplikation im eigentlichen Sinne, sondern als zu erwartende postoperative Folge. Die Gabe von Bluttransfusionen ist bereits eine Grad II Komplikation. Insgesamt ist es daher nicht verwunderlich, dass alle Patientinnen eine „Komplikation“ im Rahmen einer so ausgedehnten Operation wie der Exenteration hatten. Bei fünf Patientinnen lag eine Grad III b Komplikation vor. Hierbei hatten vier Patientinnen eine Wundheilungsstörung. In zwei dieser Fälle erfolgte

eine Deckung des Defektes mittels Vakuum-Versiegelungstherapie, in einem weiteren Fall erfolgte ein Wund-Debridement. Dieses Auftreten von Wundheilungsstörungen, die eine operative Versorgung benötigen, kann am ehesten durch das ältere, zum Teil vorerkrankte (zum Beispiel Diabetes mellitus) Patientinnenkollektiv oder auch durch einen fortgeführten Nikotin-abusus erklärt werden. Bei Patientin 8 lag neben der Wundheilungsstörung eine Anastomosen-Insuffizienz der Ileostomie vor, so dass die Anlage eines Anus praeter erfolgte. Zeitgleich wurde eine Vakuum-Versiegelungstherapie bei Wundheilungsstörung durchgeführt. Die Darmchirurgie ist Bestandteil der hinteren oder kompletten Exenteration. Eine Anastomosen-Insuffizienz ist eine höhergradige Komplikation, die im Rahmen von darmchirurgischen Eingriffen auftreten kann und über die vor dem Eingriff spezifisch aufzuklären ist. Darmchirurgische Eingriffe dieser Art erfolgen auch häufig im Rahmen von anderen gynäkologischen Tumorerkrankungen, zum Beispiel dem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Bei Patientin 16 musste nach durchgeführter Exenteration eine Harnleiterschienenanlage bei intraoperativer Ureter-Leckage erfolgen. Bei ausgedehnten Eingriffen im kleinen Becken ist eine Läsion des Ureters möglich, vor allem bei Verwachsungen, massivem Tumorbefall oder im Zustand nach Radiatio. Auch über diese Komplikation müssen Patientinnen vor einer Operation aufgeklärt werden. Patientin 2 erlitt nach Exenteration ein akutes Nierenversagen und wurde Dialyse-pflichtig. Das Nierenversagen wurde retrospektiv am ehesten durch die Verabreichung von Kontrastmittel im Rahmen einer CT-Untersuchung erklärt. Keine der Patientinnen ist während oder unmittelbar (im Zeitraum von 30 Tagen) nach der Exenteration verstorben.

#### **4.3 Diskussion der Daten in Zusammenschau mit der Literaturrecherche**

Ein weiterer Teil der Arbeit bestand in der Literaturrecherche zum Thema „Exenteration bei Vulvakarzinom“. Es wurden vier Veröffentlichungen identifiziert, die sich exklusiv mit Exenteration beim Plattenepithelkarzinom der Vulva befassen. Diese sind in Tabelle 4 (siehe 3., Seite 41, *Table 4*) zusammengefasst. Die Ergebnisse dieser Studien wurden mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie ins Verhältnis gesetzt. Im Unterschied zu der vorliegenden Studie befassen sich die vier externen Studien mit der Exenteration beim primär fortgeschrittenen und rezidierten Vulvakarzinom. Das Überleben wurde größtenteils als 5-Jahres-Überlebensrate angegeben und betrug bis zu 69%. In unserem Kollektiv betrug das 5-Jahres-Überleben im Vergleich hierzu 27%. Allerdings ist dieses nicht vollends vergleichbar, da unser Kollektiv nur aus rezidierten Fällen bestand, zwei Patientinnen mit bekannten Fernmetastasen bewusst in palliativer Intention operiert wurden und es in fünf Fällen zu einem Loss-of-Follow-up kam, so dass die genaue 5-Jahres-Überlebensrate hier nicht beurteilt werden kann.

Valstad et al.<sup>204</sup> untersuchte in einer monozentrischen Studie 30 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (n: 16, 53%) und rezidiviertem (n: 14, 47%) Plattenepithelkarzinom der Vulva. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 66 Jahre und war somit ähnlich zu dem durchschnittlichen Alter unseres Patientinnen-Kollektives. Die Komplikationsrate wurde als 90-Tage-Morbidität für Grad III Komplikationen angegeben. Die Rate lag bei 63%. Hierbei wurden hauptsächlich Wundinfektionen beschrieben. 7% der Patientinnen hatten keine Komplikationen. Das 5-Jahres-Überleben war 50%, das mediane Überleben 5,05 Jahre, die Überlebenszeiten wurden allerdings nicht separat (primär vs. rezidiviert) beschrieben, so dass ein Vergleich zu unserem Kollektiv aus nur rekurrenten Erkrankungen schwierig ist. Es wurde kein signifikanter Überlebens-Unterschied zwischen den primären und rezidivierten Fällen erkannt. Des Weiteren konnte kein klinischer oder histomorphologischer Faktor identifiziert werden, der einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte.

Abdulrahman et al.<sup>145</sup> analysierte 19 Fälle mit primär fortgeschrittenem (n: 14, 74 %) und rezidiviertem (n: 5, 26%) Plattenepithelkarzinom der Vulva, welche eine Exenteration erhielten. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen war 65 Jahre, wie in unserem Patientinnen-Kollektiv. In 18 Fällen wurde eine R0-Resektion erreicht. In einem der rekurrenten Fälle lag eine R1-Situation vor. Die Komplikationsrate wurde als 30-Tage-Morbiditätsrate (Clavien-Dindo Klassifikation  $\geq$  III) definiert und betrug 42% und war damit ähnlich hoch im Vergleich zu den von uns erhobenen Daten. In der Gesamtgruppe lag das 5-Jahres-Überleben bei 66,7%, das mittlere OS war 144,8 Monate, mit einer Spanne von 2 bis 206 Monaten. In der Gruppe der Primärerkrankung war die 5-Jahres-Überlebens-Rate 69,3%, in der Gruppe der rekurrenten Erkrankung lag die Rate bei 60%. Das gesamte Überleben zeigte in den beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied (Primärerkrankung: 152,2 Monate; Rezidiv: 45,8 Monate). Im Vergleich hierzu war die mittlere Überlebenszeit unseres Kollektives 55,7 Monate und somit höher als das der beschriebenen Rezidiv-Gruppe. Die Lymphgefäßinvasion konnte in der Gruppe der Patientinnen mit primärem Karzinom als signifikanter, prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden (36,5 vs. 182,1 Monate). Dieses Ergebnis konnte in der Gruppe der rekurrenten Karzinome nicht reproduziert werden. Hierbei muss beachtet werden, dass die Gruppe der Rezidiv-Fälle nur fünf Patientinnen umfasste, so dass eine signifikante Assoziation hier schwer zu erreichen war. In dem von uns analysierten Kollektiv zeigte die Lymphgefäßinvasion keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen. Das Vorhandensein einer Perineuralscheideninvasion war im Patientinnen-Kollektiv von Abdulrahman et al. mit einem Trend zur schlechten Prognose assoziiert, zeigte aber keine statistische Signifikanz. Der Einfluss der Perineuralscheideninvasion wurde in unserem Patientinnen-Kollektiv nicht analysiert.

Hopkins et al.<sup>143</sup> betrachtete 19 Patientinnen mit primärem (n: 11, 58%) und rekurrentem (n: 8, 42%) Vulvakarzinom mit einem mittleren Alter von 50 Jahren. Die Patientinnen waren somit durchschnittlich jünger als die Patientinnen aus unserem Kollektiv. 52% der Fälle zeigten höhere Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation  $\geq$  III), somit lag die Rate etwas höher als in dem von uns untersuchten Kollektiv. Die 5-Jahres-Überlebensrate war 60%, der Befall der Lymphknoten zeigte dabei eine signifikante Auswirkung auf das Überleben ( $p= 0,02$ ). In unserem Kollektiv zeigte sich der Nachweis von Lymphknotenmetastasen ebenfalls mit einem schlechteren Überleben assoziiert. Das Gesamtüberleben betrug 64% im Falle einer Primärerkrankung und 38% im Falle eines Rezidivs.

Forner et al.<sup>144</sup> analysierte 27 Fälle, wovon neun Patientinnen (33%) ein primäres und 18 Patientinnen (67%) ein rekurrentes Vulvakarzinom aufwiesen. Hier ist das Kollektiv an Rezidiv-Patientinnen mit 18 Patientinnen am ehesten vergleichbar mit dem von uns analysierten Kollektiv von 17 Patientinnen. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 66 Jahre, ähnlich zu dem durchschnittlichen Alter unserer Patientinnen. Alle Patientinnen der Arbeit von Forner et al. konnten makroskopisch tumorfrei operiert werden, hierbei zeigten 74% der Fälle eine histologische R0-Resektion. In unserem Kollektiv konnten 65% der Fälle R0-resiziert werden. Insgesamt hatten 66% der Fälle eine postoperative Komplikation; hiervon waren 44% minor Komplikationen. 22% der Komplikationen benötigten eine chirurgische Intervention, der Anteil dieser Fälle war geringer als der in unserem Kollektiv. Das mittlere Überleben war 37 Monate. Die 5-Jahres Überlebensrate der primär erkrankten Patientinnen betrug 62%, die der wiederholt erkrankten Patientinnen 59%. Auch hier wurden die medianen Überlebenszeiten (in Monaten) des primär erkrankten und rekurrenten Kollektives nicht separat beschrieben, so dass kein Vergleich zu unserem rein rekurrenten Kollektiv möglich ist. Der Befall der Lymphknoten und der histologische Resektionsstatus hatten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Lymphknoten-Befall: 5-Jahres-Überlebensrate 36 vs. 83%; Resektionsstatus: 5-Jahres-Überleben 74 vs. 21%). In unserem Kollektiv konnte ebenfalls, wie bereits beschrieben, ein signifikanter Einfluss des erzielten Resektionsstatus auf das Überleben beobachtet werden. Forner et al. konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den Patientinnen mit rekurrenter und erstmaliger Erkrankung nachweisen.

Zusammenfassend zeigen die von uns erhobenen Daten, ebenso wie die vier beschriebenen Studien, gute Resultate für eine Exenteration beim fortgeschrittenen oder rekurrenten Vulvakarzinom.

Insgesamt erscheint die Rate an major Komplikationen akzeptabel, vor allem in Bezug auf die Überlebenszeit. Wie in unserer Studie und durch Forner et al. beschrieben, scheint der R0-Resektionsstatus ein wichtiger Faktor für das Überleben zu sein, so dass eine Komplettresektion unbedingt angestrebt werden sollte. Die erwähnten Studien beobachteten

zusätzlich die Invasion von Lymphgefäßen sowie den Befall der Lymphknoten als signifikante prognostische Faktoren. Wie bereits unter 2.1.7 beschrieben, sind Lymphknotenrezidive mit einer schlechten Prognose assoziiert. In der Literatur finden sich weiterhin die Perineuralscheideninvasion, wie bei Abdulrahman et al. ersichtlich, sowie auch die bereits erwähnte Infiltration von Lymphgefäßen als Faktoren mit schlechtem prognostischem Einfluss<sup>138–141</sup>.

Ferner et al. und Valstad et al. konnten kein Unterschied im Überleben zwischen den rekurrenten und den erstmalig erkrankten Fällen feststellen, während Abdulrahman et al. und Hopkins et al. eine kürzere Überlebenszeit bei rekurrenter Erkrankung nachweisen konnten. Diese unterschiedlichen Aussagen scheinen am ehesten durch die unterschiedlichen Patientinnen- und Tumorcharakteristika erklärbar.

Die von uns erhobenen Daten sind nur zum Teil mit den erwähnten Studien zu vergleichen, da unser Kollektiv nur aus rekurrenten Fällen bestand, während in den anderen Publikationen ein gemischtes Kollektiv aus rekurrenten und ersterkrankten Fällen analysiert wurde.

#### **4.4 Einfluss auf die klinische Praxis**

Die möglichen Therapieoptionen von Patientinnen mit rezidiviertem Vulvakarzinom sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden, um die bestmögliche Therapie für den individuellen Fall zu evaluieren. Dabei sollte die Ausbreitung des Tumors, die vorangegangenen Therapien, der Allgemeinzustand, der Leidensdruck und die Compliance der Patientinnen in die Entscheidung einbezogen werden. Jedes Rezidiv sollte histologisch gesichert werden. Zum Einschätzen der Tumorausbreitung und zur Diagnostik von Fernmetastasen sollte eine Bildgebung via CT-Thorax und -Abdomen sowie MRT-Becken oder PET-CT erfolgen. Zusätzlich kann zur besseren Beurteilbarkeit der Operabilität eine Untersuchung in Narkose mit Zysto- und/oder Rektoskopie erfolgen.

Da der Resektionsstatus einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat, sollte die R0-Resektion stets angestrebt werden. Ausnahmen können hier palliative Fälle mit eingeschränkter Lebensqualität der Patientinnen darstellen. In unserer monozentrischen Studie wurden zwei Exenterationen in palliativer Intention durchgeführt, beide Patientinnen zeigten postoperativ eine deutlich verbesserte Lebensqualität, auch wenn die Überlebenszeit sehr wahrscheinlich nicht deutlich beeinflusst werden konnte. Die Invasion von Lymphgefäßen, die Perineuralscheideninfiltration sowie der Nachweis von Lymphknotenmetastasen scheint die Prognose der Patientinnen nach Exenterationen ebenfalls zu beeinflussen, so dass auch diese Faktoren in die Therapieplanung mit einbezogen werden sollten.

Die Patientinnen sollten präoperativ ausführlich über die peri- und postoperativen Komplikationen sowie wie über die Möglichkeit einer R1-Resektion, mit entsprechender

Verschlechterung der Prognose, aufgeklärt werden. Das Einholen einer Zweitmeinung ist stets zu empfehlen.

Der Eingriff der Exenteration sowie die Entwicklung der Behandlungsstrategie sollte an hochspezialisierten Zentren erfolgen, die Erfahrung mit solch umfangreichen Eingriffen haben und ist von einem multidisziplinären Team, bestehend aus gynäkologischen Onkologen, Urologen und Allgemeinchirurgen durchzuführen, um die entsprechende Expertise zu gewährleisten.

Durch die optimale Selektion der Patientinnen kann es gelingen, gute Ergebnisse mit angemessenen Komplikationsraten im Rahmen der Exenteration zu erzielen. In Zukunft könnte eine Verschiebung zu einem eher jüngeren Patientinnen-Kollektiv zu beobachten sein, da die Inzidenz von HPV-assoziierten Tumoren derzeit zunimmt.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

In Resümee gibt es derzeit keine eindeutige Empfehlung zur Behandlung eines ausgedehnten rekurrenten Vulvakarzinoms, obwohl in 40-50% der Fälle nach Ersterkrankung ein Rezidiv auftritt. Daten für die alleinige Chemotherapie sind rar, mit schlechter Überlebenszeit. Die Radio(chemo)therapie ist die wirkungsvollere Option, aber nicht für jede Patientin passend. Zurzeit liegen keine randomisierten-kontrollierten Phase-III-Studien zur Therapie (operativ vs. Radio(chemo)therapie) vor. Der Vergleich der Überlebenszeiten der aus der Literaturrecherche erhobenen Daten erscheint nicht sinnvoll, bei heterogenen Patientinnen-Kollektiven mit Unterschieden in der Tumorgöße, Tumorausbreitung, der Vorbehandlung und vielem mehr.

Losgelöst davon konnten die Daten der vorliegenden Arbeit und die Daten aus der Literaturrecherche die Exenteration als gute Option für Patientinnen mit rezidiviertem Vulvakarzinom darstellen.

Durch die limitierte Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen (n: 17) ist die Aussagekraft unserer Studie eingeschränkt, allerdings ist der Trend zur guten Überlebenszeit - auch in Zusammenschau mit den vier beschriebenen externen Studien zur Exenteration beim Vulvakarzinom - erkennbar. Ein Vorteil der vorliegenden Arbeit ist darin zu sehen, dass das Kollektiv nur aus Tumorrezidiven besteht, homogen und klar beschrieben ist, während viele andere Studien zur Exenteration oft ein heterogenes Kollektiv aus verschiedenen Tumorarten beschreiben.

Fazit ist, die Exenteration sollte besonders bei hohem Leidensdruck, eingeschränkter Lebensqualität oder wenn eine (erneute) Radio(chemo)therapie keine Option ist, unbedingt als Therapie-Alternative in Erwägung gezogen werden. Hierbei sind eine sorgfältige Selektion und Aufklärung der Patientinnen unabdingbar.

Randomisierte, multizentrische Studien zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen - Radio(chemo)therapie vs. operativer Therapie - im Rezidiv des Vulvakarzinoms wären wünschenswert.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AWMF. S2k-Leitlinie Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie. 2015.
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; **63**: 11–30.
- 3 Merlo S. Modern treatment of vulvar cancer. *Radiol Oncol* 2020; **54**: 371–76.
- 4 Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health* 2015; **7**: 305–13.
- 5 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.
- 6 van 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.
- 7 Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019.
- 8 Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs der Vulva (Vulvakarzinom). [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulva-krebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulva-krebs_node.html) (accessed Apr 13, 2024).
- 9 Allbritton JI. Vulvar Neoplasms, Benign and Malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017; **44**: 339–52.
- 10 Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; **107**: 1018–22.
- 11 Lelle K. Kolposkopie in der Praxis, 3. Auflage. Springer-Verlag, 2023.
- 12 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**.
- 13 Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; **17**: 1257–76.
- 14 Kesić V, Vieira-Baptista P, Stockdale CK. Early Diagnostics of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Cancers (Basel)* 2022; **14**.
- 15 Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; **155 Suppl 1**: 7–18. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13881>
- 16 Serrado MA, Horta M, Cunha TM. State of the art in vulvar cancer imaging. *Radiol Bras* 2019; **52**: 316–24.
- 17 Shetty AS, Menias CO. MR Imaging of Vulvar and Vaginal Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; **25**: 481–502.

- 18 Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019; **46**: 125–35.
- 19 Schläiß TN, Wulff C, Wöckel A. Diagnostik und Therapie des Vulva- und des Vaginalkarzinoms. *Onkologie* 2023: 457–64.
- 20 McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A, et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study. *Histopathology* 2017; **71**: 238–46.
- 21 Nooij LS, Brand FAM, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, Hullu JA de, van Poelgeest MIE. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; **106**: 1–13.
- 22 Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar Melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2021; **22**: 639–51.
- 23 Ouldamer L, Chraïbi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013; **22**: 117–22.
- 24 Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016; **48**: 291–302.
- 25 Yang 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.
- 26 Allo G, Yap ML, Cuartero J, et al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2020; **39**: 391–99.
- 27 Barlow EL, Lambie N, Donoghoe MW, Naing Z, Hacker NF. The Clinical Relevance of p16 and p53 Status in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Oncol* 2020; **2020**: 3739075.
- 28 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.
- 29 Cheng AS, Karnezis AN, Jordan S, Singh N, McAlpine JN, Gilks CB. p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases. *Int J Gynecol Pathol* 2016; **35**: 385–93.
- 30 Voss FO, Thuijs NB, Vermeulen RFM, Wilthagen EA, van Beurden M, Bleeker MCG. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021; **13**.

- 31 Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol* 2020; **159**: 649–56.
- 32 Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1856–67.
- 33 Chi C-C, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **2011**.
- 34 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.
- 35 Rantshabeng PS, Moyo S, Moraka NO, et al. Prevalence of oncogenic human papillomavirus genotypes in patients diagnosed with anogenital malignancies in Botswana. *BMC Infect Dis* 2017; **17**: 731.
- 36 Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; **108**: 1361–68.
- 37 Serrano B, Sanjosé S de, Tous S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* 2015; **51**: 1732–41.
- 38 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.
- 39 Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. *Nat Rev Microbiol* 2012; **10**: 681–92.
- 40 Martel C de, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020; **8**: e180-e190.
- 41 AWMF. Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien - Langfassung - AWMF-Register Nr.: 082-002, 2020 2020.
- 42 Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 321–22.
- 43 Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**: 198–206.

- 44 Sand FL, Munk C, Frederiksen K, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *Int J Cancer* 2019; **144**: 1975–82.  
<https://doi.org/10.1002/ijc.31883>
- 45 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; **370**: 890–907.
- 46 Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis* 2014; **41**: 660–64.
- 47 Deléré Y, Remschmidt C, Leuschner J, et al. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 87.
- 48 Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; **377**: 932–40.
- 49 Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010; **117**: S5-10.
- 50 Weaver B, Shew M, Qadadri B, et al. Natural history of multiple human papillomavirus infections in female adolescents with prolonged follow-up. *J Adolesc Health* 2011; **48**: 473–80.
- 51 Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *Int J Cancer* 2013; **132**: 198–207.
- 52 Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber Humane Papillomviren. 2018.
- 53 Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011; **53 Suppl 1**: S12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.017>
- 54 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.
- 55 Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 709–15.
- 56 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.
- 57 Kutlubay Z, Engin B, Zara T, Tüzün Y. Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; **31**: 362–73.

- 58 Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; **370**: 59–67.
- 59 Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, et al. Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: experience from the Latin American screening study. *Sex Transm Dis* 2009; **36**: 241–48.
- 60 Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; **105**: 105–06.
- 61 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors., ed. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Tract., 2014.
- 62 Monsonégo J, Breugelmans J-G, Bouée S, Lafuma A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; **35**: 107–13.
- 63 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; **136**: 1266–97.
- 64 Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012; **127**: 312–15.
- 65 Nogueira MC, Guedes Neto EdP, Rosa MW, Zettler E, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and p53 in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva. *Pathol Oncol Res* 2006; **12**: 153–57.
- 66 Hoevenaars BM, van der Avoort IAM, Wilde PCM de, et al. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008; **123**: 2767–73.
- 67 WHO. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours., 2020.
- 68 Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013; **62**: 161–75.
- 69 Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001; **20**: 16–30.
- 70 van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, Hullu JA de. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; **68**: 131–56.
- 71 Terlou A, van Seters M, Ewing PC, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2011; **121**: 157–62.

- 72 Witte CJ de, van de Sande AJM, van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerstein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecol Oncol* 2015; **139**: 377–84.
- 73 van den Einden LCG, Hullu JA de, Massuger LFAG, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2013; **26**: 874–80.
- 74 Pinto AP, Miron A, Yassin Y, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2010; **23**: 404–12.
- 75 Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, Steenbergen RDM, Berkhof J, Bleeker MCG. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021; **148**: 90–98.
- 76 Eva LJ. Screening and follow up of vulval skin disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; **26**: 175–88.
- 77 Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol* 2013; **129**: 412–16.
- 78 Delport ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol* 2013; **54**: 9–21.
- 79 Shiomi T, Noguchi T, Nakayama H, et al. Clinicopathological study of invasive extramammary Paget's disease: subgroup comparison according to invasion depth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; **27**: 589–92.
- 80 Insinga RP, Liaw K-L, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 1611–22.
- 81 AWMF. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Langversion 2.2 – März 2022 2022.
- 82 Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 325–39.
- 83 Hansen BT, Campbell S, Nygård M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ Open* 2018; **8**: e019005.
- 84 Robert Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren - Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2007: 97–103.

- 85 Robert Koch-Institut. Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom August 2014- Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2014; 342–50.
- 86 Robert Koch-Institut. ., Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren- Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin*. 2018; 233–54.
- 87 Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antiviral Res* 2016; **130**: 101–09.
- 88 Ghelardi A, Marrai R, Bogani G, et al. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease. *Vaccines (Basel)* 2021; **9**.
- 89 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.
- 90 Palumbo AR, Fasolino C, Santoro G, et al. Evaluation of Symptoms and Prevention of Cancer in Menopause: The Value of Vulvar Exam. *Transl Med UniSa* 2016; **15**: 74–79.
- 91 Hoffman MS. Squamous-cell carcinoma of the vulva: locally advanced disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; **17**: 635–47.
- 92 Imoto S, Inamine M, Kudaka W, et al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer treated with primary surgery: a single-center experience. *Springerplus* 2016; **5**: 125.
- 93 Angelis R de, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 23–34.
- 94 Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; **40**: 1217–25.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 Rouzier R, Haddad B, Plantier F, Dubois P, Pelisse M, Paniel BJ. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstet Gynecol* 2002; **100**: 1159–67.
- 98 Coulter J, Gleeson N. Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; **17**: 663–81.
- 99 Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; **60**: 227–41.

- 100 Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002; **3**: 143–53.
- 101 Piura B, Masotina A, Murdoch J, Lopes A, Morgan P, Monaghan J. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993; **48**: 189–95.
- 102 Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000; **89**: 116–22. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000701\)89:1<116::aid-cnrcr16>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000701)89:1<116::aid-cnrcr16>3.0.co;2-4)
- 103 Woolderink JM, Bock GH de, Hullu JA de, Davy MJ, van der Zee AGJ, Mourits MJE. Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; **103**: 293–99. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.010>
- 104 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.
- 105 Weikel W, Schmidt M, Steiner E, Knapstein P-G, Koelbl H. Surgical therapy of recurrent vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 1293–302. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.03.049>
- 106 Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 646–52.
- 107 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.
- 108 Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; **75**: 1001–05.
- 109 Oonk MHM, Hollema H, Hullu JA de, van der Zee AGJ. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006; **16**: 963–71.
- 110 Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**: 1128-32; discussion 1132-3.
- 111 Wittekind C MH. UICC TNM Klassifikation maligner Tumore., 2010.
- 112 Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; **105**: 103–04.
- 113 Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; **119 Suppl 2**: S90-6.

- 114 Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 1982; **1**: 29–39.
- 115 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.
- 116 Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; **155**: 43–47.
- 117 Gregorio N de, Ebner F, Schwentner L, et al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol* 2013; **131**: 113–17. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.103>
- 118 Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993; **49**: 279–83.
- 119 Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH, Gaffey TA, Magrina JF, Podratz KC. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**: 419–24.
- 120 Lin G, Chen C-Y, Liu F-Y, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *Eur Radiol* 2015; **25**: 1267–78.
- 121 Griffin N, Grant LA, Sala E. Magnetic resonance imaging of vaginal and vulval pathology. *Eur Radiol* 2008; **18**: 1269–80.
- 122 Fuh KC, Berek JS. Current management of vulvar cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; **26**: 45–62.
- 123 Kim KW, Shinagare AB, Krajewski KM, et al. Update on imaging of vulvar squamous cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2013; **201**: W147-57.
- 124 Kidd E, Moore D, Varia MA, et al. ACR Appropriateness Criteria® management of locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Am J Clin Oncol* 2013; **36**: 415–22.
- 125 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.
- 126 Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; **15**: 92–120.
- 127 Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; **9**: 75–96.
- 128 Rogers LJ, Howard B, van Wijk L, et al. Chemoradiation in advanced vulval carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; **19**: 745–51.

- 129 Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, Hernandez A, Santiago J de. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2013; **24**: 242–48.
- 130 Micheletti 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.
- 131 Muallem MZ, Sehouli J, Miranda A, et al. Reconstructive Surgery versus Primary Closure following Vulvar Cancer Excision: A Wide Single-Center Experience. *Cancers (Basel)* 2022; **14**.
- 132 Höckel M, Dornhöfer N. Anatomical reconstruction after vulvectomy. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 1125–28.
- 133 Zeitoun J, Calvary M, Bonneau C, Rouzier R. Impact of Vulvar Cancer Surgery on Quality of Sex Life: A Review of Literature. *J Low Genit Tract Dis* 2022; **26**: 38–42.
- 134 BRUNSCHWIG A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer* 1948; **1**: 177–83.
- 135 Landoni F, Zanagnolo V, Rosenberg PG, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer: single institution experience. *Gynecol Oncol* 2013; **130**: 69–74.
- 136 Pelvic Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy. *Ann Surg* 2019; **270**: 899–905.
- 137 Matsuo K, Mandelbaum RS, Adams CL, Roman LD, Wright JD. Performance and outcome of pelvic exenteration for gynecologic malignancies: A population-based study. *Gynecol Oncol* 2019; **153**: 368–75.
- 138 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.
- 139 Salcedo MP, Sood AK, Dos Reis R, et al. Perineural invasion (PNI) in vulvar carcinoma: A review of 421 cases. *Gynecol Oncol* 2019; **152**: 101–05.
- 140 Schmidt A-M, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; **125**: 604–09.
- 141 Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014; **134**: 546–51.
- 142 Smith B, Jones EL, Kitano M, et al. Influence of tumor size on outcomes following pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2017; **147**: 345–50.

- 143 Hopkins MP, Morley GW. Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer. *Cancer* 1992; **70**: 2835–38.
- 144 Forner DM, Lampe B. Exenteration in the treatment of Stage III/IV vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2012; **124**: 87–91.
- 145 Abdulrahman GO, Das N, Chandrasekaran TV, et al. Pelvic Exenteration for the Treatment of Locally Advanced Vulvar Cancer in South West Wales. *Cancers (Basel)* 2022; **14**.
- 146 Ang C, Bryant A, Barton DPJ, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014**: CD010449.
- 147 Ghoniem K, Shazly SA, Dinoi G, Zanfagnin V, Glaser GE, Mariani A. Sentinel Lymph Nodes and Precision Surgery in Gynecologic Cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2020; **63**: 12–23.
- 148 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.
- 149 Di Donna MC, Quartuccio N, Giallombardo V, et al. Detection of sentinel lymph node in vulvar cancer using 99mTc-labeled colloid lymphoscintigraphy, blue dye, and indocyanine-green fluorescence: a meta-analysis of studies published in 2010-2020. *Arch Gynecol Obstet* 2023; **307**: 1677–86.
- 150 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.
- 151 Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; **57**: 215–20.
- 152 Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; **38**: 328–32. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(90\)90067-u](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90067-u)
- 153 Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; **79**: 490–97.
- 154 Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; **102**: 333–37.
- 155 Gordinier ME, Malpica A, Burke TW, et al. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2003; **90**: 625–28.

- 156 Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983; **61**: 63–74.
- 157 Hoffman MS, Roberts WS, Finan MA, et al. A comparative study of radical vulvectomy and modified radical vulvectomy for the treatment of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; **45**: 192–97.
- 158 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.
- 159 Wharton JT, Gallager S, Rutledge FN. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1974; **118**: 159–62.
- 160 Buscema J, Stern JL, Woodruff JD. Early invasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1981; **140**: 563–69.
- 161 Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983; **16**: 179–89.
- 162 Cham S, Chen L, Burke WM, et al. Utilization and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; **128**: 754–60.
- 163 Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e8722.
- 164 Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol* 1992; **47**: 80–86.
- 165 van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995; **75**: 2885–90.
- 166 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. *Gynecol Oncol* 1992; **45**: 313–16.
- 167 Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2007; **104**: 636–41.
- 168 Woelber 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.
- 169 Nicoletto MO, Parenti A, Del Bianco P, et al. Vulvar cancer: prognostic factors. *Anticancer Res* 2010; **30**: 2311–17.
- 170 Faul CM, Mirmow D, Huang Q, Gerszten K, Day R, Jones MW. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; **38**: 381–89.

- 171 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. *Gynecol Oncol* 2005; **99**: 101–05.
- 172 Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **2011**: CD003752.
- 173 Adorni M, Bazzurini L, Lissoni AA, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma: a single-institution experience. *Tumori* 2022; **108**: 495–501.
- 174 BELLER U, QUINN MA, BENEDET JL, et al. Carcinoma of the Vulva. *Intl J Gynecology & Obste* 2006; **95**.
- 175 Mukai Y, Koike I, Matsunaga T, et al. Outcome of Radiation Therapy for Locally Advanced Vulvar Carcinoma: Analysis of Inguinal Lymph Node. *In Vivo* 2020; **34**: 307–13.
- 176 Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006; **100**: 53–57.
- 177 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.
- 178 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. *Gynecol Oncol* 1996; **61**: 321–27.
- 179 Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; **42**: 79–85.
- 180 Zhang W, Zeng A, Yang J, et al. Outcome of vulvar reconstruction in patients with advanced and recurrent vulvar malignancies. *BMC Cancer* 2015; **15**: 851.
- 181 Aviki EM, Esselen KM, Barcia SM, et al. Does plastic surgical consultation improve the outcome of patients undergoing radical vulvectomy for squamous cell carcinoma of the vulva? *Gynecol Oncol* 2015; **137**: 60–65.
- 182 Mahner S, Prieske K, Grimm D, et al. Systemic treatment of vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; **15**: 629–37.
- 183 Wu C-Y, Tseng L-M, Chen H-H, Hsieh C-H, Hsiao S-M. Fatal rectovaginal fistula in post-radiotherapy locally advanced cervical cancer patients. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; **61**: 1069–72.
- 184 Zelga P, Tchorzewski M, Zelga M, Sobotkowski J, Dziki A. Radiation-induced rectovaginal fistulas in locally advanced gynaecological malignancies-new patients, old problem? *Langenbecks Arch Surg* 2017; **402**: 1079–88.

- 185 Deppe G, Mert I, Belotte J, Winer IS. Chemotherapy of vulvar cancer: a review. *Wien Klin Wochenschr* 2013; **125**: 119–28.
- 186 Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer--Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009; **20**: 1511–16.
- 187 Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009; **77**: 281–84.
- 188 Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2129–35.
- 189 Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; **390**: 1654–63.
- 190 Woelber L, Mathey S, Prieske K, et al. Targeted Therapeutic Approaches in Vulvar Squamous Cell Cancer (VSCC): Case Series and Review of the Literature. *Oncol Res* 2021; **28**: 645–59.
- 191 Shapira-Frommer R, Mileschkin L, Manzyuk L, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol* 2022; **166**: 211–18.
- 192 Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 2825–34.
- 193 Inrhaoun H, Elghissassi I, Gutierrez M, Brain E, Errihani H. Long term response to erlotinib in a patient with recurrent vulvar carcinoma: Case report and review of literature. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012; **2**: 119–20.
- 194 Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012; **127**: 141–46.
- 195 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.
- 196 Hruby G, MacLeod C, Firth I. Radiation treatment in recurrent squamous cell cancer of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **46**: 1193–97.  
[https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00392-2](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00392-2)

- 197 Raffetto N, Tombolini V, Santarelli M, Valeriani M, Galla DA, Enrici RM. Radiotherapy alone and chemoradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Anticancer Res* 2003; **23**: 3105–08.
- 198 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. *Gynecol Oncol* 2012; **124**: 529–33.
- 199 Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu ML, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**: 1235–44.
- 200 National Cancer Institute. Vulvar Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. [https://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#\\_103](https://www.cancer.gov/types/vulvar/hp/vulvar-treatment-pdq#_103).
- 201 Thomas G. The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience. *Semin Oncol* 2001; **28**: 60–65.
- 202 Nooij LS, Haar NT ter, Ruano D, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clin Cancer Res* 2017; **23**: 6781–89.
- 203 Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–13.
- 204 Valstad H, Eyjolfsdottir B, Wang Y, Kristensen GB, Skeie-Jensen T, Lindemann K. Pelvic exenteration for vulvar cancer: Postoperative morbidity and oncologic outcome - A single center retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol* 2023; **49**: 106958.

## 6. ANHANG

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Überblick zum Vulvakarzinom in Deutschland, Neuerkrankungs- und Sterberate von 1999-2019; zudem Prognose der Inzidenz für 2020 je 100.000 Einwohner (aus Zentrum für Krebsregisterdaten, Krebs der Vulva (Vulvakarzinom)<sup>9</sup>. 10
- Abbildung 2:** Anatomie der Vulva, adaptiert nach Virarkar et al.<sup>13</sup>. 11
- Abbildung 3:** Lymphabflusswege des Vulvakarzinoms über die regionären und nicht-regionären Lymphknoten, verändert nach Virarkar et al.<sup>13</sup>. 12

### 6.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** TNM-Klassifikation des Vulvakarzinoms<sup>112</sup>. 18
- Tabelle 2:** FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2021<sup>117</sup>. 19
- Tabelle 3:** Vergleich FIGO-Klassifikation des Vulvakarzinoms 2009<sup>113</sup> vs. 2021<sup>117</sup>. 19