

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde der  
Universität München - Großhadern

Vorstand: Prof. Dr. Hermann Hepp

Die operative Therapie des Vulvakarzinoms - eine retrospektive Analyse

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Florian Gätzschmann

aus

Straubing

2003

## **Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Peter Hillemanns

Priv. Doz. Dr. med. Peter Hillemanns

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. U. Peschers

Priv. Doz. Dr. U. Peschers

### Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2003

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	15
2.1. Patientinnenkollektiv	15
2.2. Erfassung und Auswertung	16
2.2.1. Erfassung von Diagnose, Therapie und anderen anamnestischen Daten	16
2.2.2. Nachsorge	16
3. Ergebnisse	17
3.1. Altersverteilung	17
3.2. Tumorlokalisation	18
3.3. Histologie	19
3.4. Operationstechnik	20
3.5. Lymphonodektomie	21
3.6. Postoperative Strahlentherapie und Lymphknotenbefall	22
3.7. Lymphangiosis carcinomatosa	23
3.8. Tumorstadium	23
3.9. Kreuztabellen	25
3.9.1. Histologie - T-Stadium	25
3.9.2. OP-Methode - T-Stadium	26
3.9.3. OP-Methode - Lokalisation des Tumors	27
3.9.4. Lymphknotenstatus - Radiatio	29
3.9.5. T-Stadium - Lymphknotenstatus	30
3.9.6. T-Stadium - Lichen sclerosus	31
3.9.7. Abhängigkeit verschiedener Faktoren vom Nikotinabusus	32
3.10. Überleben nach Kaplan-Mayer	35

3.10.1. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen	35
3.10.2. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium	36
3.10.3. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Grading	37
3.10.4. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der OP-Methode	38
3.10.5. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T-Stadium	39
3.10.6. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von postoperativer Strahlentherapie	42
3.10.7. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Lymphangiosis	43
3.10.8. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit befallenen Lymphknoten	44
4. Diskussion	45
5. Zusammenfassung	60
6. Literaturverzeichnis	64

## Einleitung

Das Vulvakarzinom ist nach dem Uterus und Ovarialkarzinom das dritthäufigste Karzinom des weiblichen Genitaltraktes und hat einen Anteil von 3-5% aller Malignome des weiblichen Genitaltraktes. Trotzdem stellt es ein eher seltes Karzinom, mit einer Neuerkrankungsrate von 3 - 5 % unter den gynäkologischen Tumoren, dar. Die Sterblichkeit liegt bei 3,5 Fällen pro 100000 Frauen. (Ebeling and Sarembe, 1987; Gerstner et al., 1988; Hillemanns, 1991; Schrage and Schmid, 1979) Die Inzidenz beträgt im Durchschnitt 3-4%. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, daß die Inzidenz gestiegen ist. Green berichtet, daß nach seiner Erfahrung das Vulvakarzinom von 1927 bis 1961 einen Anteil von 5% aller gynäkologischen Malignome hatte, dieser Anteil jedoch in den darauffolgenden 12 Jahren auf 8% angestiegen ist. Er glaubt, daß diese Zunahme der Inzidenz aufgrund des kontinuierlich wachsenden Durchschnittsalters der weiblichen Bevölkerung in den letzten Jahren stattgefunden hat. Durch das steigende Alter erhöhen sich auch die Risikofaktoren für ein Vulvakarzinom. Das Vulvakarzinom tritt meistens bei Frauen zwischen 60 und 70 Jahren auf. Andererseits kann das Vulvakarzinom auch bei jüngeren Patientinnen auftreten. Rutledge et al. hat im M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute festgestellt, daß ungefähr 15% aller Vulvakarzinome bei Frauen auftreten, die jünger als 40 sind. Viele dieser jüngeren Frauen haben ein Mikrokarzinom, das mit einer multifokalen intraepithelialen Neoplasie (VIN) der Vulva assoziiert ist. (Green, 1978; Rosen and Malmstrom, 1997; Rutledge et al., 1991)

Einige Arbeitsgruppen gehen heute davon aus, daß bei VIN 3 sowie beim Vulvakarzinom ätiologisch zwei Patientengruppen unterschieden werden müssen. Zum einen die Patientinnen höheren Alters, bei denen sich ein differenzierter Typ der VIN 3 oder des Vulvakarzinoms entwickelt, das typischerweise in der 7. oder 8. Lebensdekade auftritt. Zum anderen die Patientinnen mit einem undifferenzierten, basaloiden oder kondylomatösen Typ der VIN 3 oder des Vulvakarzinomes, welcher häufiger vor der 6. Lebensdekade auftritt und auch häufiger mit HPV-DNA assoziiert ist. (Hording et al., 1994; Küppers, 2001; Kurman et al., 1993; Trimble, 1996)

Bei den Malignomen der Vulva überwiegen die Plattenepithelkarzinome (85%). Ferner gibt es maligne Melanome (8%), Basalzellkarzinome (5%) sowie Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome und Sarkome (2%).

Dabei entstehen 75% der Plattenepithelkarzinome auf dem Boden einer VIN III oder im Bereich eines Lichen sclerosus.



Abb. 1 u. 2  
Lichen sclerosus (linke Abbildung.) sowie Vulvakarzinom auf dem Boden eines  
Lichen sclerosus (rechte Abbildung)

Plattenepithelkarzinome der Vulva können unterteilt werden in drei verschiedene histologische Subtypen, nämlich in Basalzellkarzinom, warzenförmiges Karzinom und verhorndes Plattenepithelkarzinom. Verschiedene Berichte deuten darauf hin, daß diesen Karzinomen verschiedene Ätiologien zugrunde liegen könnten. Besonders das Basalzellkarzinom, sowie das warzenförmige Karzinom erscheinen häufig in Verbindung mit dem humanen Papillomvirus (HPV), was beim verhornden Plattenepithelkarzinom nicht der Fall ist. Zusätzlich scheinen HPV-assoziierte Tumoren mit vorbestehenden intraepithelialen Läsionen im Zusammenhang zu stehen, besonders mit der höhergradigen intraepithelialen Neoplasie der Vulva (VIN3), analog zu denen, die beim Plattenepithelkarzinom der Cervix beobachtet werden. Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) werden in basaloidzellige und warzige Subtypen unterteilt. Im Allgemeinen sind diese Subtypen mit den korrespondierenden invasiven Karzinomen assoziiert. Im Gegensatz dazu

handelt es sich bei den intraepithelialen Läsionen, die im Zusammenhang mit dem verhornten Plattenepithelkarzinom gefunden werden, um plattenepitheliale Hyperplasien und gelegentlich um plattenepitheliale Hyperplasien, welche zytologische Atypien aufweisen, sogenannte "atypische plattenepitheliale Hyperplasien". Ob diese Läsionen Vorstadien des verhornten Plattenepithelkarzinoms sind, ist nicht bekannt. In den meisten Fällen enthalten sie keine HPV-DNS.

In einer epidemiologischen Studie aller Arten der Vulva-Malignome schienen jüngere Patientinnen mit VIN einige Gewohnheiten und demographische Risikofaktoren mit den Patientinnen zu teilen, die an einem Plattenepithelkarzinom der Vulva litten. Diese Risikofaktoren beinhalten den Geschlechtsverkehr schon in jungem Alter, häufig wechselnde Geschlechtspartner und durchgemachte Geschlechtskrankheiten. (Andersen et al., 1991; Bloss et al., 1991; Brinton et al., 1990; Crum et al., 1984; Karram et al., 1988; Kurman et al., 1992; Toki et al., 1991) Die Inzidez der mit einer Geschlechtskrankheit assoziierten Karzinome der Vulva tendiert dazu, in älterer Literatur höher zu sein und viel niedriger in den jüngsten Veröffentlichungen, was wahrscheinlich auf eine zurückgehende Inzidenz von Geschlechtskrankheiten im allgemeinen zurückzuführen ist. Die Assoziation von Condylomata acuminata mit dem Vulvakarzinom ist bekannt, jedoch konnte bisher kein Zusammenhang im Sinne einer Ursache-und-Wirkung-Beziehung dargestellt werden. (Rosen and Malmstrom, 1997)

Laut Hillemanns ist über die Ätiologie des Vulvakarzinoms nur wenig bekannt. Er weist darauf hin, daß Virusinfektionen gegenwärtig im Vordergrund der Diskussion über die Entstehung der Plattenepithelkarzinome des unteren Genitaltraktes stehen. Bei invasiven Karzinomen der Vulva und der Zervix konnte in einem hohen Prozentsatz sowohl humane Papillomaviren (Typ 16, 18 und 31) wie auch an Herpes-Simplex-Viren (Typ2) nachgewiesen werden. Ferner scheinen auch eine späte Menarche und eine frühe Menopause auf die Entstehung eines Vulvakarzinomes begünstigend zu wirken. (Buscema et al., 1988; Carson et al., 1988; Hillemanns, 1991; Kaufman et al., 1988)

Studien im Bereich der molekularen Karzinogenese haben gezeigt, daß es eine signifikante Assoziation zwischen der Mutation zellulärer Onkogene und Tumorsuppressorgene und der Entstehung der meisten menschlichen Karzinome gibt. Einige der mutierten Gene und der entsprechenden Proteine zeigten sich als nützliche prognostische Marker einiger Karzinome. Diese Analyse genetischer Marker wurde immer wichtiger in der klinischen Praxis und half dabei, Verbesserungen in der Therapie und Prävention dieser Krankheiten zu finden. Von der Mutation des Gens p53 wird als die häufigste karzinombezogene genetische Veränderung

berichtet. Der Wildtyp des Genes p53 hat einen negativen Einfluß auf das Wachstum und die Teilung von Zellen und ist als Tumor-Suppressorgen klassifiziert. Ein Verlust dieser Funktion durch eine Mutation wurde mit vielen Karzinomen assoziiert. Die Funktion des p53 Proteins kann auch durch eine Bindung an viralen Onkoproteine gestört werden. Es hat sich gezeigt, daß HPV E6 an das Gen p53 bindet und seinen proteolytischen Abbau induziert hat. In cervicalen Karzinomen und von solchen abstammenden Zelllinien, wo HPV in einer Mehrheit der Fälle gefunden wurde, wurde eine p53 Mutation nur selten gefunden und meistens nur in HPV-negativen Fällen. Die Rolle der Inaktivierung von p53 bei anderen Karzinomen des unteren weiblichen Genitalbereiches ist noch unklarer (Crook et al., 1991; Duffy, 1993; Hietanen et al., 1995; Hollstein et al., 1991; Levine et al., 1991; Scheffner et al., 1990; Werness et al., 1990) Frühere Studien von HPV-positiven und HPV-negativen Zelllinien von Zervixkarzinomen haben gezeigt, daß eine Mutation des Gens p53 nur in HPV-negativen Fällen nachgewiesen werden konnte. In einer Studie von Hietanen et al. wurde der Stand der p53 Gene in acht Zelllinien von Vulvakarzinomen analysiert. Dabei hat sich bestätigt, daß HPV 16 E6 Onkoproteine an das p53 Protein binden und seine proteolytische Spaltung induzieren. Somit ist eine Inaktivierung von p53 durch Mutation in HPV-positiven Fällen nicht nötig, um eine Verminderung der p53 Tumor-Suppressorfunktion zu erreichen (Hietanen et al., 1995)

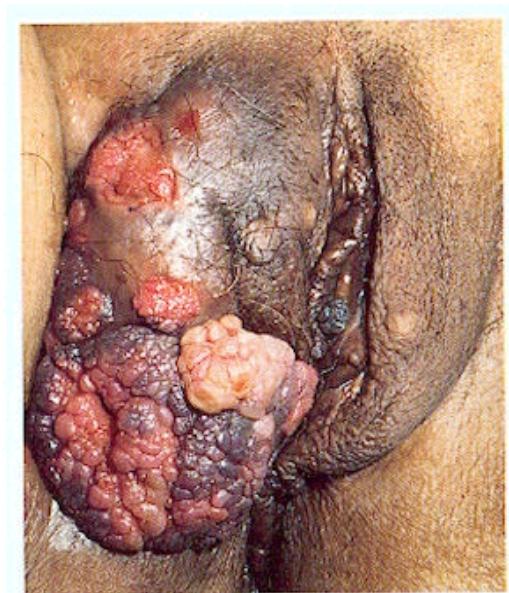


Abb. 3:

Verruköses Karzinom auf dem Boden von Condylomata acuminata bds.(Bender)



Abb. 4 u. 5: Fortgeschrittenes, exophytisch wachsendes Vulvakarzinom (linke Abbildung Bender), sowie frühe Form des Vulvakarzinoms (rechte Abbildung Hillemanns)

Im folgenden wird die Einteilung des Vulvakarzinoms nach der FIGO und TNM-Klassifikation sowie anhand des klinischen Befundes dargestellt:

<b>FIGO-Stadium</b>	<b>TNM-Stadium</b>	<b>Klinischer Befund</b>
0	Tis	VIN III, Carcinoma in situ
I	T1 N0-1 M0	Tumor auf die Vulva beschränkt, Durchmesser < 2cm ohne verdächtige Leistenlymphknoten
II	T2 N0-1 M0	Tumor auf die Vulva beschränkt, Durchmesser > 2cm ohne verdächtige Leistenlymphknoten
III	T3 N0-1 M0	Tumor mit Übergang auf die Urethra, Vagina, Damm oder Anus ohne verdächtige Leistenlymphknoten oder
	T1-2 N2-3 M0	Tumor auf die Vulva beschränkt mit verdächtigen bzw. positiven Leistenlymphknoten
IV	T3 N3 M0	Tumor mit Übergang auf Urethra, Vagina, Damm oder Anus mit positiven Leistenlymphknoten oder
	T4 N0-3 M0	Tumor mit Infiltration der Schleimhaut von Blase, Urethra oder Rektum oder mit Fixation an den Knochen mit oder ohne positiven Leistenlymphknoten Oder
	T1-4 N0-3 M1a-b	Tumor jeder Größe mit oder ohne positiven Leisten- lymphknoten mit tastbaren Beckenlymphknoten oder Fernmetastasen

Das Therapieprinzip des Vulvakarzinoms wird durch das klinischen Staging, der Belastbarkeit der Patientin und das Einverständnis der Patientin definiert. Die Indikationsstellung zu einem individualisierten therapeutischen Vorgehen wird dabei beeinflußt durch die lokale Ausdehnung des Primärtumors, der lymphogenen Streuung, der tumorunabhängigen Morbidität der Patientin, der allgemeinen Operabilität, der therapeutischen Toleranz, sowie der psychosozialen Folgen in Bezug auf funktionelle und kosmetische Erhaltung des Genitalbereiches.

Auch histopathologische Prognosefaktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Wahl der richtigen Therapie.

*Giinsige Prognosefaktoren sind:*

- hohe Reife bei Plattenepithelkarzinomen
- verruköse Karzinome
- Basalzellkarzinome
- Kein Einbruch in Lymphbahnen oder Blutgefäße
- Ausgeprägte kleinzellige Infiltration des perifokalen Stroma

*Ungünstige Prognosefaktoren sind:*

- Karzinome mit Grading G3 sowie anaplastische Typen
- Melanome
- Netzförmiges Wachstum ohne kleinzelliges Infiltrat des perifokalen Stromas
- Einbruch in Lymphbahnen und Blutgefäße
- Multizentrisches Neoplasma
- Lokalisation im Klitorisbereich

Im Allgemeinen hat das Vulvakarzinom unter den Genitalkarzinomen eine relativ schlechte Prognose, was zum einen auf der häufigen Verschleppung bei Therapiebeginn erst in fortgeschrittenen Stadien, zum anderen aber auch vor allem auf der reichlichen Lymphversorgung des Gebietes der Vulva beruht. Hauptsächlich erfolgt die lymphatische

Ausbreitung der Krebszellen durch embolische Verschleppung., gelegentlich auch durch thrombotisch kontinuierliche Ausbreitung (Hillemanns, 1991). Die folgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung des Lymphabflusses der Vulva (nach Schmidt-Mathiessen und Michel):

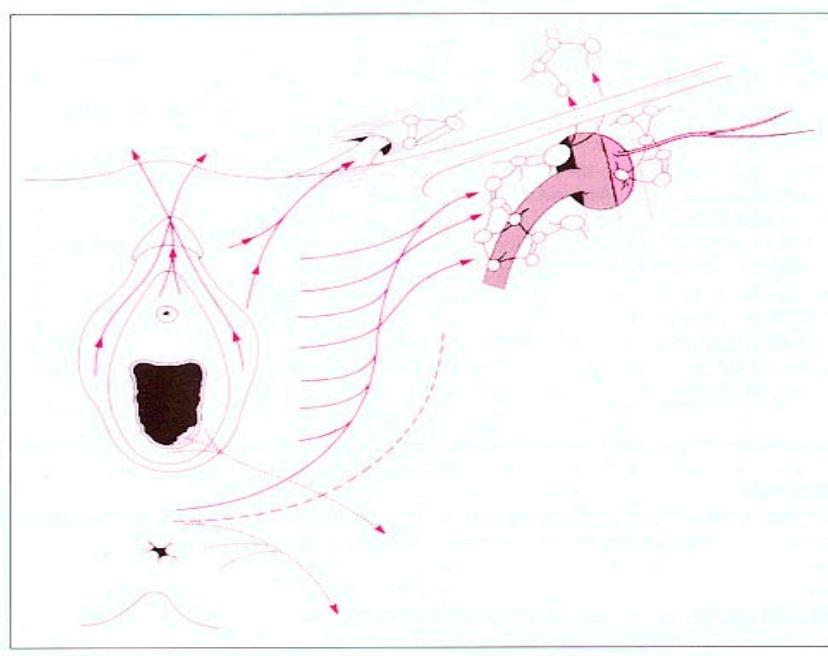


Abb. 6: Schematische Darstellung des Lymphabflusses nach Schmidt-Mathiessen

Der Lymphabfluß findet von den kleinen zu den großen Labien statt. Von dort gelangt die Lymphe zu den ipsilateralen primären inguinalen Lymphknotenstationen. Der Lymphabfluß aus dem Gebiet der Klitoris sowie dem Gebiet der hinteren Kommissur der Vulva verläuft nach beiden Seiten. Von den inguinalen Lymphknoten wird die Lymphe an die pelvinen Lymphknoten weitergeleitet. Lediglich von einem Tumor mit tiefer Infiltration im Bereich der hinteren Kommissur aus kann unter Umgehung der inguinalen Lymphknoten eine direkte pelvine lymphogene Metastasierung stattfinden.

Eine wichtige Bedeutung könnte in Zukunft die Exstirpation eines sog. Sentinel-Node sein, wobei durch einen nur kleinen chirurgischen Eingriff ein frühzeitiges Lymphknotenstaging ermöglicht wird. Man nimmt an, daß es zu jedem spezifischen Lymphabflußgebiet einen Vorposten-Lymphknoten gibt, der die erste Filterstation für metastasierte Tumorzellen darstellt. Erst wenn die Filterkapazität des Vorposten-Lymphknotens erschöpft ist, werden nachgeschaltete Lymphknoten metastatisch befallen. Nach Einfärbung des Knotens mit Isosulfanblau oder szintigraphischer Darstellung wird eine selektive Lymphonodektomie des Sentinel-Node möglich. Wenn die Vermutung zutrifft, daß bei einem negativen Sentinel-Node

keine inguinale Metastasierung vorliegt, könnte man vielleicht in Zukunft in diesem Fall auf eine inguinale Lymphonodektomie verzichten. (Küppers, 2001)

Nach sorgfältiger Abwägung der oben aufgeführten Faktoren ergeben sich dann die Therapiemöglichkeiten, die im folgenden dargestellt werden:

## A Operation

### *1. Lokale Tumorexzision*

Die Tumorexzision stellt den kleinsten operativen Eingriff dar. Es ist dabei auf einen Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm nach allen Seiten, vor allen in die Tiefe, zu achten. Ist dieser Sicherheitsabstand im Gesunden nicht einzuhalten, oder stellt sich nach der Excision heraus, daß der Sicherheitsabstand nicht eingehalten wurde oder der Tumor nicht im Gesunden entfernt wurde, so muß eine der weiter unten genannte Operationsmethode angewandt werden.

Dieser Eingriff genügt bei Karzinomen, bei denen wegen einer sehr geringen Ausdehnung (FIGO 0 bis maximal FIGO 1) - man spricht auch von Mikrokarzinomen - nicht mit einer Streuung gerechnet werden muß.

### *2. Partielle Vulvektomie*

Im Falle einer größeren Oberflächenausdehnung oder medialen Lokalisation des Tumors kann die partielle Vulvektomie zur Anwendung kommen. Dabei unterscheidet man:

- Hemivulvektomie unter Erhalt der Klitoris
- Vordere Vulvektomie unter Mitnahme der Klitoris und Erhalt der hinteren Kommissur
- Hintere Vulvektomie unter Erhalt der Klitoris und Mitnahme der hinteren Kommissur
- Zentrale Vulvektomie der lateralen Partien der großen Labien.

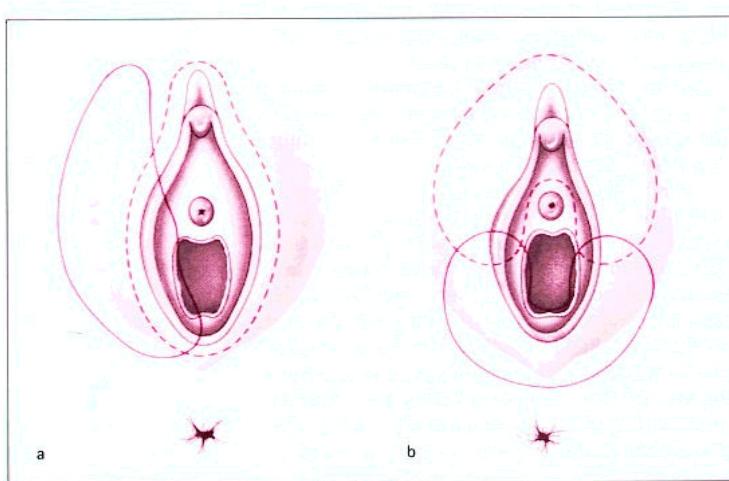


Abb. 7: Modifizierte Vorgehensweise der partiellen Vulvektomie

In Abbildung 7 wird die modifizierte Vorgehensweise der partiellen Vulvektomie gezeigt. In a ist die laterale Hemivulvektomie mit ipsilateraler inguino-femoraler Lymphonodektomie und in b die zentrale vordere bzw. hintere Hemivulvektomie mit beidseitiger inguino-femoraler Lymphonodektomie zu sehen. (Küppers, 2001)

### 3. *Komplette, radikale Vulvektomie*

Diese Methode beinhaltet die Entfernung der gesamten Vulva mit großen Anteilen des Mons pubis, bis hin zur Symphyse, dem Periost des Os pubis, dem muskulären Beckenboden sowie der Ischiorektalgruben. Im Anschluß ist ein Wiederaufbau des Damms durch eine hintere Levatorplastik erforderlich.

Da diese Methode für gewöhnlich in den Stadien FIGO Ib, II und III angewandt wird und somit die häufigste OP-Methode beim Vulvakarzinom darstellt, wird nun näher auf die operative Technik eingegangen.

Die Schnittführung erfolgt, mit vielfachen Modifikationen, immer schmetterlingsförmig, wobei stets darauf geachtet wird, möglichst wenig Haut zu resezieren. Der Hautschnitt beginnt etwa in Höhe der Spina iliaca anterior und reicht bis zu einem Punkt in der Mitte direkt über dem Mons pubis. Der zweite Schnitt erfolgt kurvenförmig von der Spina iliaca anterior zu einem Punkt unterhalb des Tuberculum pubis. Die dritte Inzision verläuft in einer leichten Kurve aufwärts zur Leistenbeuge. Man sollte sich dabei stets an den palpablen knöchernen Strukturen orientieren und nicht an den vorgegebenen Hautfalten, welche häufig variabel angelegt sind. Unter Durchtrennung kleinerer Arterien und Venen (z.B. Arteria und Vena epigastrica superficialis) werden nun der Musculus obliquus externus sowie der Musculus sartorius dargestellt und die Faszie des Musculus sartorius longitudinal von der Spina iliaca anterior superior bis zur Apex des Trigonum femorale gespalten. Nach Durchtrennung und Ligierung der Vena saphena im kaudalen Anteil der

Entlastungsinzision kann die Dissektion bis zur Faszie über der Adduktorenmuskulatur fortgesetzt werden. Im weiteren Verlauf wird nun unter Durchtrennung kleinerer Seitenäste des Nervus genitofemoralis die Arteria femoralis freipräpariert. Die Aponeurose des Musculus obliquus externus wird vollkommen vom Lymphknotengewebe befreit. Die Vena saphena wird durch eine Crossektomie von der Vena femoralis abgesetzt. Nun kann das gesamte inguinale Lymphknotenfettgewebe en bloc reziert werden. Dabei wird die Faszie der Adduktorenmuskulatur bis zur Apex trigonum femorale longitudinal inzidiert sowie das Ligamentum rotundum durchtrennt. Nach Einlage einer Drainage in den Hohlraum der Leiste, wodurch postoperativ täglich bis zu 300 ml Serom entleert wird, erfolgt der Hautverschluß über der Leiste mit Einzelknopfnähten oder Klammern. Da durch die Schnittführung in diesem Bereich nur ein schmaler Hautstreifen entfernt wurde, erfolgt der Wundverschluß problemlos. Diese Vorgehensweise erfolgt auf beiden Seiten, womit die inguinale Lymphonodektomie abgeschlossen ist.

Es folgt nun die eigentliche Vulvektomie. Dazu muß die Patientin in Steinschnittlage umgelagert werden. Die Umschneidung der Vulva wird der Größe bzw. dem Sitz des Tumors angepasst, wobei darauf geachtet werden muß, daß eine ausreichende Resektion von Haut um den Tumor herum erfolgt, die Resektionsränder überall im Gesunden verlaufen sowie sämtliche dystroph imponierenden Areale der Haut mit dem Präparat entfernt werden. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wird nun die Inzision in der Schenkelbeuge lateral der Vulva nach unten und am Anus vorbei wieder in einer Kurve nach oben geführt. Urethra und Vagina werden nun gegenüber der Vulva abgesetzt, wobei bei entsprechender Ausdehnung des Karzinoms ein Teil der Urethra mitreseziert werden kann. Nach Vertiefung der seitlichen Ränder bis zur Faszie wird das Vulvapräparat abgesetzt, wobei in der Regel die Rami labiales posteriores der Arteria pudenda interna sowie der Schwellkörper an der Basis der Klitoris die Hauptblutungsquellen darstellen. Da die Haut auch bei ausgedehnteren Karzinomen in der Regel gut mobilisierbar ist, erfolgt die primäre Wundnaht unproblematisch. Die Harnableitung erfolgt transurethral oder suprapubisch.

Zu den typischen Modifikationen der soeben beschriebenen Methode gehört die Vulvektomie mit getrennter Schnittführung der inguinalen Lymphknoten. Dabei wird zwischen Vulva und Leiste ein Hautbrücke belassen. Die Dissektion der Leistenlymphknoten wird wie oben beschrieben durchgeführt. Diese Methode erwies sich als gleichwertig.

Eine andere Modifikation stellt die En-bloc-Resektion der inguinalen Lymphknoten dar. Dabei werden die Lymphknoten zusammen mit dem Vulvapräparat entfernt, wobei im Bereich der Leisten lediglich eine schmale Hautsichel exzidiert wird, um das darunter gelegene Lymphknotenfettgewebe besser mobilisieren zu können. (Hepp, 1991)

Im Folgenden werden die eben beschriebenen Varianten der radikalen Vulvektomie bildlich dargestellt:

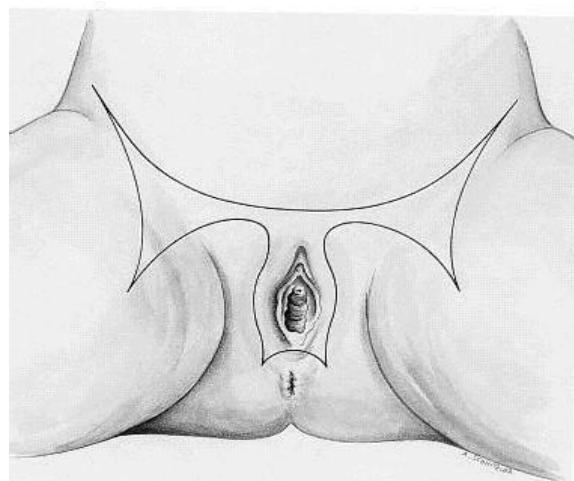


Abb. 8: Hautinzision nach der "Butterfly-Technik  
(Monaghan)

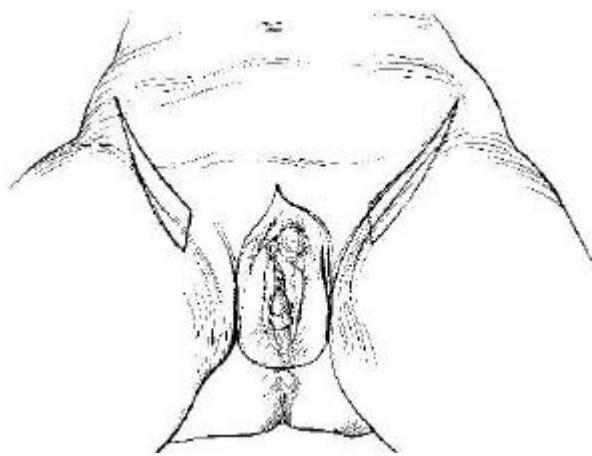


Abb.9: Getrennte Schnittführung  
(Hepp)

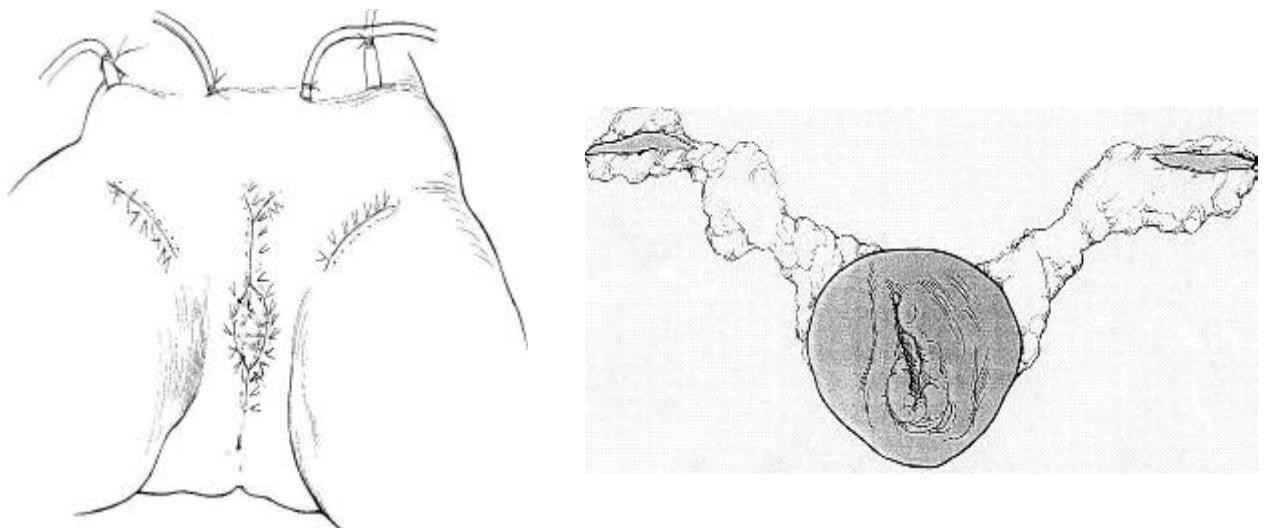


Abb. 10: En-bloc-Resektion mit Resektionspräparat  
(Hepp)

#### 4. Exenterationen

In sehr fortgeschrittenen Stadien mit Befall von Vagina, Urethra, Blase und/oder Rektum kommt die hintere Exenteration mit einer nur noch sehr kleinen kurativen Chance zum Einsatz.

Durch eine Exenteration können auch Fisteln und Lumenverlegungen beseitigt werden.

#### 5. Elektroresektion der Vulva nach Berven und Weghaupt

Hierunter versteht man die Entfernung von Weichteilen mit elektrochirurgischen Mitteln. (Laser, Stromanwendung) Diese Methode ist eine Alternative zur radikalen Vulvektomie und wird hauptsächlich in Skandinavien und von der Wiener Schule angewandt.

#### 6. Lymphonodektomie

Unter Berücksichtigung der Ausprägung des Tumors und der Streuungswahrscheinlichkeit werden die oben genannten OP-Möglichkeiten häufig mit einer Lymphonodektomie kombiniert. Bei der lokalen Tumorexzision ist normalerweise aufgrund der sehr begrenzten Tumorausbreitung eine derartige Lymphonodektomie nicht notwendig.

Die Lymphonodektomie erfolgt entweder uni- / bilateral inguinofemoral oder uni- / bilateral inguinal und pelvin, je nach Indikation.

Das Tumorzentrum München empfiehlt bei den jeweiligen Tumor-Stadien in der 1. Manual-Ausgabe 2001 folgende Vorgehensweisen :

Im Stadium 1a ist eine radikale lokale Excision ausreichend und es bedarf keiner zusätzlichen Lymphonodektomie, während beim Stadium 1b bereits zu einer inguinalen Lymphonodektomie geraten wird. Die inguinale Lymphonodektomie kann bei lateralem Tumorbefall auch gleichseitig erfolgen. Auch im Stadium T2 kann die inguinale Lymphonodektomie bei lateralem Befall gleichseitig vorgenommen werden, bei beidseitigem oder zentralem Befall sollte sie jedoch beidseitig erfolgen. Liegt ein Stadium T3 vor, sollte in jedem Fall eine beidseitige Lymphonodektomie durchgeführt werden und im Stadium T4 sollte diese noch durch eine vordere und/oder hintere Exenteration ergänzt werden.

## B Strahlentherapie

### *1. Primäre Strahlentherapie*

Die primäre Strahlentherapie ist der chirurgischen Therapie im Allgemeinen unterlegen, sodaß sie normalerweise nur in lokal oder allgemein inoperablen Fällen mit palliativem Ziel oder zur Erreichung der Operabilität eingesetzt wird.

### *2. Postoperative Strahlentherapie*

Eine Zusatzbehandlung durch eine postoperative Strahlentherapie wird häufig an Stelle der Lymphonodektomie oder, falls mehr als ein Leistenlymphknoten befallen war, im Anschluß an eine Lymphonodektomie durchgeführt. Auch nach einer Operation, bei der der Tumor nur fraglich im Gesunden entfernt wurde, ist eine postoperative Strahlentherapie indiziert. Man unterscheidet dabei inguinale und pelvine Felder, sowie Felder, die auf die Tumorregion begrenzt sind.

## C Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt beim Vulvakarzinom eine nur untergeordnete Rolle, da eine günstige Wirkung der Chemotherapie auf die Prognose eines Vulvakarzinomes bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

## **2. Material und Methodik:**

### **2.1. Patientinnenkollektiv**

Zwischen 1979 und 1996 wurden an der Frauenklinik im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. H. Hepp) insgesamt 151 Patientinnen wegen eines Vulvakarzinoms behandelt.

In diese retrospektive Studie wurden nur Patientinnen einbezogen, die im Zeitraum von 1979 bis 1996 wegen eines Vulvakarzinoms primär intra muros behandelt wurden. Alle Frauen, die primär eine andere Behandlung erfuhren bzw. extra muros primär operiert wurden, wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso wurden Fälle mit Malignem Melanom sowie M. Paget nicht berücksichtigt.

Somit konnte unter Berücksichtigung der genannten Kriterien für diese Auswertung eine Patientengruppe von 134 Frauen selektiert werden, von denen jedoch aufgrund mangelnden Datenmaterials (fehlende oder unvollständige Akten, keine Informationen über Patienten- oder Arztanschreiben erhältlich) 29 Patientinnen ausscheiden mußten, sodaß sich die letztendlich zur Studie verwendeten Patientenzahl auf 105 beschränkt

## 2.2. Erfassung und Auswertung

### 2.2.1. Erfassung von Diagnose, Therapie und anderen anamnestischen Daten

Anhand einer Namensliste der Patientinnen, die in der Frauenklinik des Klinikum Großhadern in den Jahren 1979 - 1996 primär operativ an einem Vulvakarzinom behandelt wurden, konnten die onkologischen Krankenakten sowie Mikroverfilmungen durchgearbeitet und die für die Studie relevanten Daten anhand eines vorher erstellten Auswertungsbogens festgehalten werden.

Die Auswertungsbögen erfassten im Wesentlichen Angaben über sozialanamnestische Daten, Vorerkrankungen, TNM-Stadium, FIGO-Stadium, therapeutisches Vorgehen, postoperative Komplikationen und histologische Befunde.

Für die Auswertung der histologischen Befunde waren folgende Daten von Bedeutung:

1. Histologischer Typ (Plattenepithelkarzinome, Maligne Melanome, Bartholin-Adenokarzinome, andere)
2. Differenzierungsgrad: G1 = hochdifferenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = gering differenziert
3. pTNM-Stadium und FIGO-Stadium

### 2.2.2 Nachsorge

Anhand von Folgeerhebungsbögen, die für die Patientinnen bei der Nachsorge im Klinikum Großhadern regelmäßig ausgefüllt werden, konnten die Follow-up-Daten für die Patientinnen erhoben werden, die regelmäßig zur Nachsorge in die Klinik kamen.

Um die Daten der anderen Patientinnen zu erhalten, wurden zuerst die entsprechenden Hausärzte angeschrieben und gebeten, Auskunft über den weiteren Krankheitsverlauf ihrer Patientinnen zu geben. Konnten auf diesem Wege die entsprechenden Daten nicht erhoben werden, so wurden die Patientinnen direkt angeschrieben und um Auskunft gebeten.

Waren auch über das Patientenanschreiben keine Daten zu erheben, so schied die Patientin aus der Studie aus (s.o.).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Altersverteilung

Die Abbildung zeigt die Altersverteilung (n=105) des Patientenkollektives. Der Erkrankungsgipfel findet sich im Alter von etwa 80 Jahren.

Die jüngste Patientin war 39 Jahre und die älteste Patientin 98 Jahre alt.

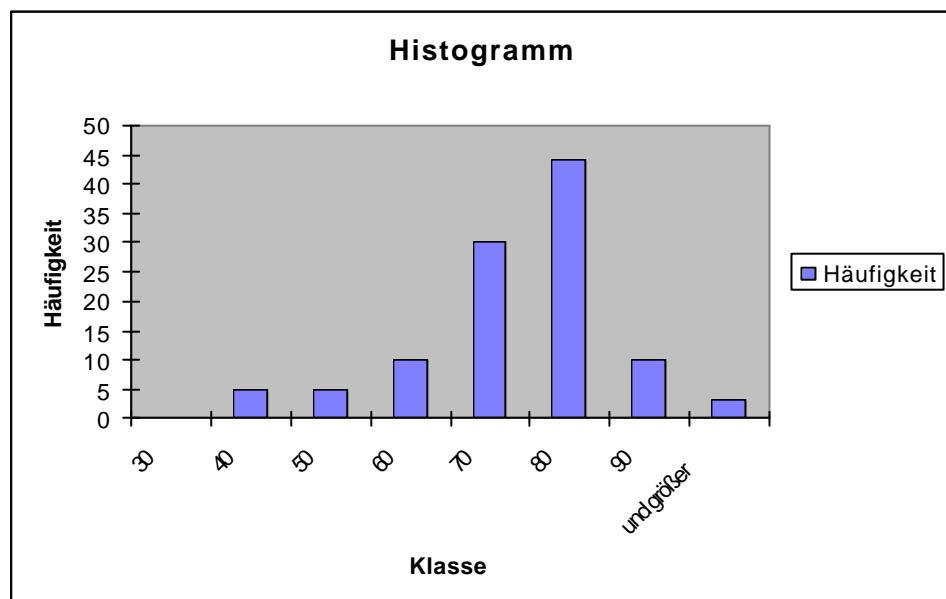


Abb. 11: Altersverteilung der operierten Patientinnen

### 3.2 Tumorlokalisierung

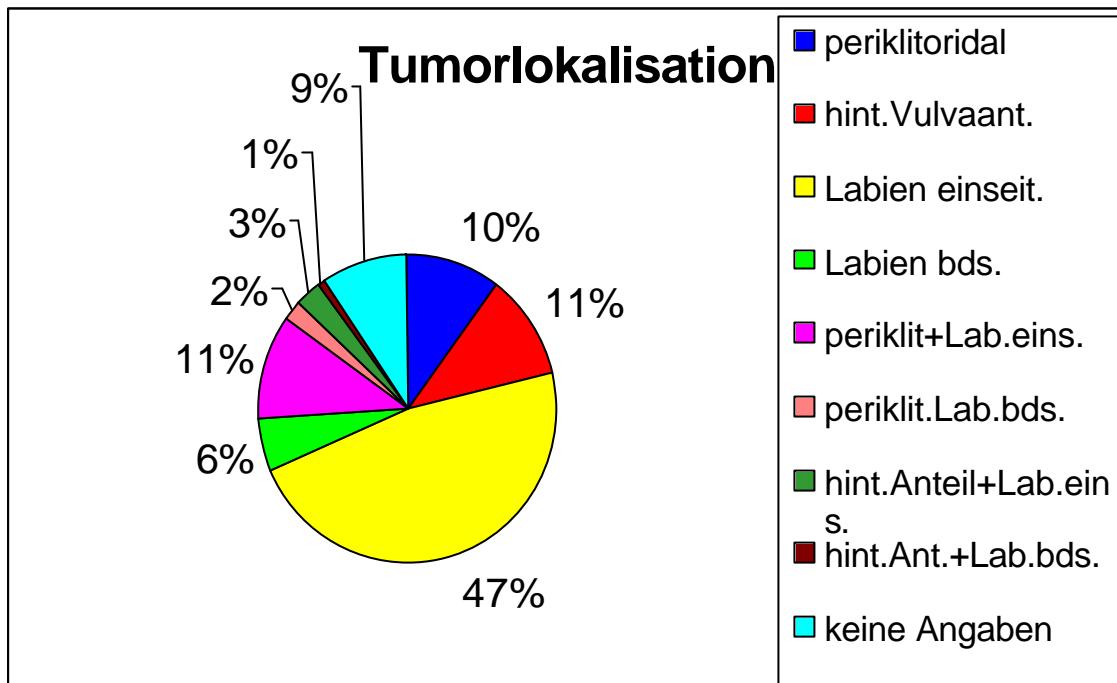


Abb. 12: Verteilung der Tumorlokalisierungen (n=105)

Der einseitige Befall der großen und kleinen Labien einseits ist mit 47% am häufigsten. Danach folgen die multifokalen Befallsmuster. Dabei ist die Verteilung des periklitoridalen Befalls mit 10%, des Befalls des hinteren Vulvaanteiles mit 11% und des periklitoridalen Befalls in Kombination mit einem einseitigen labialen Befall mit 11% in etwa gleich groß. Eher selten sind der beidseitige Befall der großen und kleinen Labien mit 6%, die Kombination aus einem periklitoridalen und beidseitigen Labienbefall mit 2%, die Kombination aus einem Befall des hinteren Vulvaanteiles und einem einseitigen Labienbefall mit 3% sowie beidseitigem Labienbefall mit 1%. In 9% der Fälle wurden keine Angaben zur Tumorlokalisierung gemacht.

### 3.3 Histologie

Die histologische Verteilung ist in folgender Graphik dargestellt.

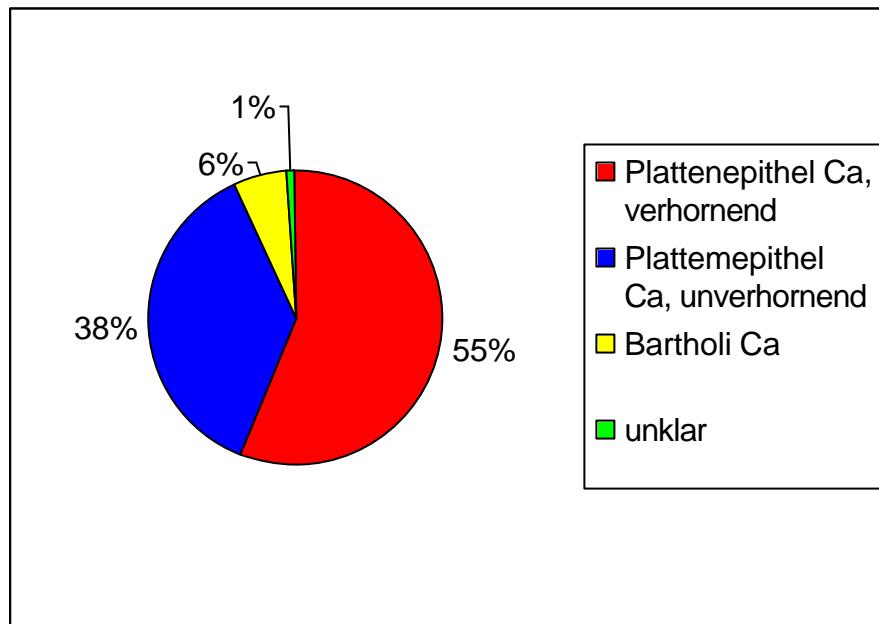


Abb. 13: Verteilung der histologischen Subtypen

Den größten Anteil mit über 90% nehmen die Plattenepithelkarzinome ein. Diese können unterteilt werden in verhorrende Plattenepithelkarzinome (55%) sowie unverhornte Plattenepithelkarzinome (38%). Die restlichen 7% sind Adenokarzinome der Bartholinischen Drüsen (6%), sowie Karzinome unklarer Genese (1%).

### 3.4 Operationstechnik

Die operative Therapie der 105 Patientinnen ist in der folgenden Graphik zu sehen.

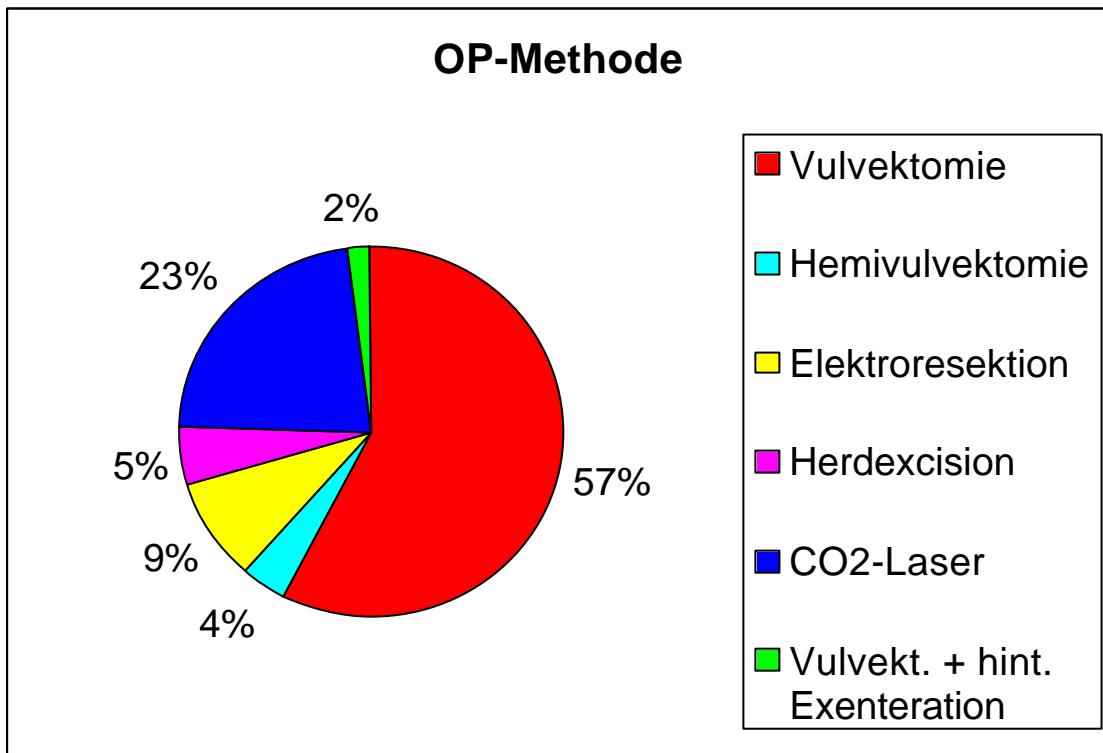


Abb. 14: Angewandte OP-Methoden

57% der Patientinnen wurden einer radikalen Vulvektomie unterzogen. In 4% der Fälle entschied man sich aufgrund eines einseitigen Befalls mit maximaler Tumorgröße T2 für eine Hemivulvektomie. In 23% der Fälle wurde eine CO2-Laserung, in 9% eine Elektroresektion durchgeführt. Aufgrund eines sehr ausgeprägten Befundes mußte man sich in 2% der Fälle zu einer mit einer hinteren Exenteration kombinierten Vulvektomie entscheiden. Andererseits konnte man sich bei 5% der Patientinnen wegen des gering ausgeprägten Befundes auf eine lokale Herdexcision beschränken.

### 3.5 Lymphonodektomie

Von den 105 Patientinnen wurde in 92% der Fälle eine Lymphonodektomie durchgeführt. 8% wurden nicht lymphonodektomiert.

75% wurden inguinal beidseits lymphonodektomiert, 7% inguinal einseits. Eine beidseitige inguinale Lymphonodektomie plus einer einseitigen pelvinen Lymphonodektomie wurde in 5%, plus einer beidseitigen pelvinen Lymphonodektomie ebenfalls in 5% der Fälle durchgeführt. (siehe Graphik)

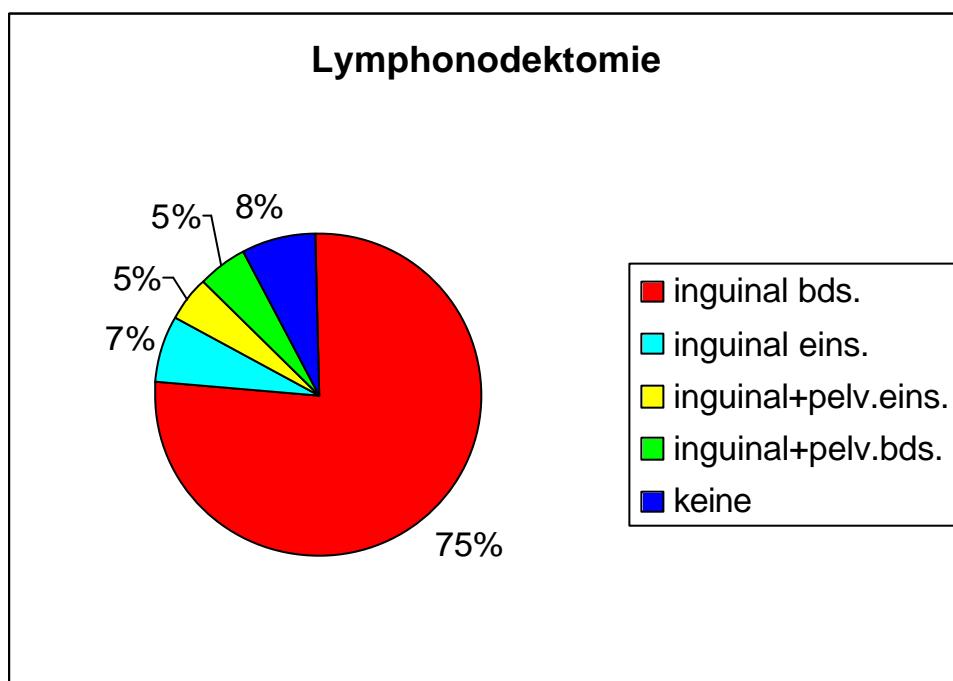


Abb. 15: Durchgeführte Lymphonodektomie

### 3.6 Postoperative Strahlentherapie und Lymphknotenbefall

Von allen 105 Patientinnen wurden, soweit eruierbar, 23% einer postoperativen Radiotherapie mit 40 bis max. 66 Gy im inguinalen bzw. pelvinen Bereich unterzogen.

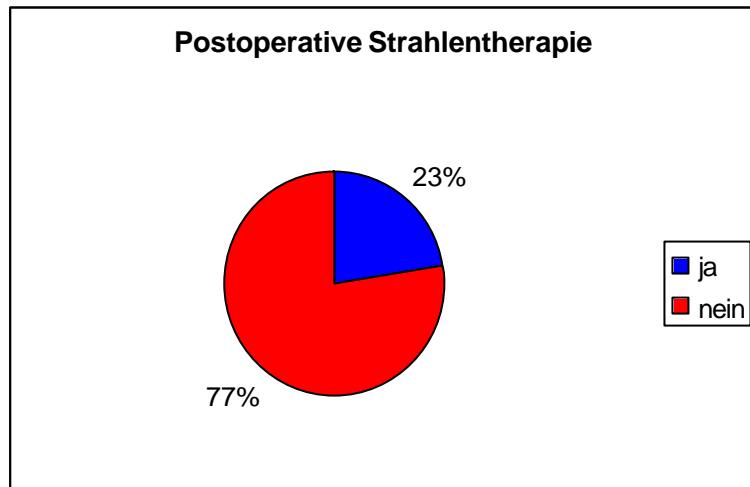


Abb. 16 : Postoperative Strahlentherapie bei 105 Patientinnen

Von diesen 23% (n=22) bestrahlter Patientinnen war bei 20 ein Lymphknotenbefall nachzuweisen, bei 2 Patientinnen war kein Lymphknotenbefall vorhanden.

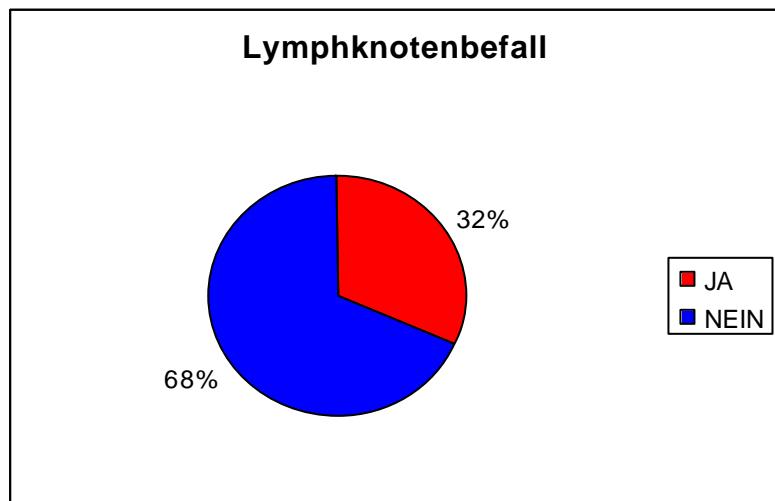


Abb. 17: Häufigkeit eines Lymphknotenbefalles bei 105 Patientinnen

Insgesamt hatten von den 105 Patientinnen 32% befallene Lymphknoten:

Von diesen 32% wurden 44% der Fälle einer postoperativen Radiotherapie unterzogen.

### 3.7 Lymphangiosis carcinomatosa

Das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa spielt eine wichtige prognostische Rolle. Bei unseren 105 Patientinnen konnte in 5% der Fälle ein Einbruch von Tumorzellen in das Lymphsystem nachgewiesen werden:

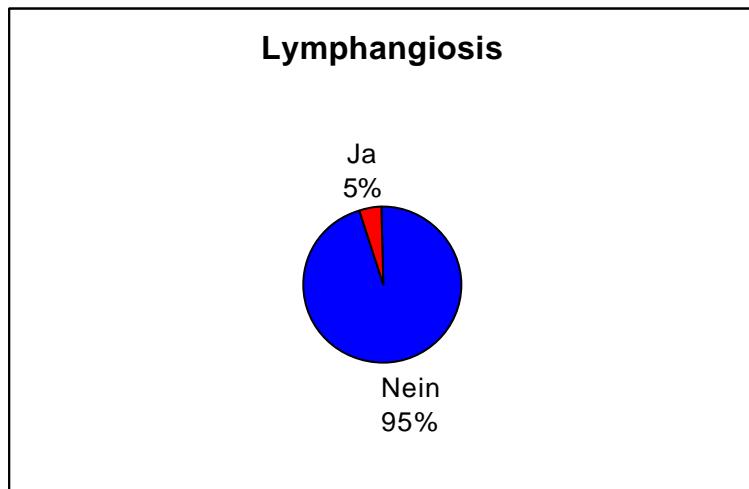


Abb 18: Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa bei 105 Patientinnen mit Vulvakarzinom

### 3.8 Tumorstadium

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der TNM-klassifizierten Tumorstadien bei 105 Patientinnen. Das T2 Stadium ist mit 46% am häufigsten. Danach folgen das Stadium T1 mit 33%, das Stadium T3 mit 17%, sowie das eher seltene Stadium T4 mit nur 4%.

In der Graphik ist die Anzahl der Patientinnen pro Tumorstadium angegeben.

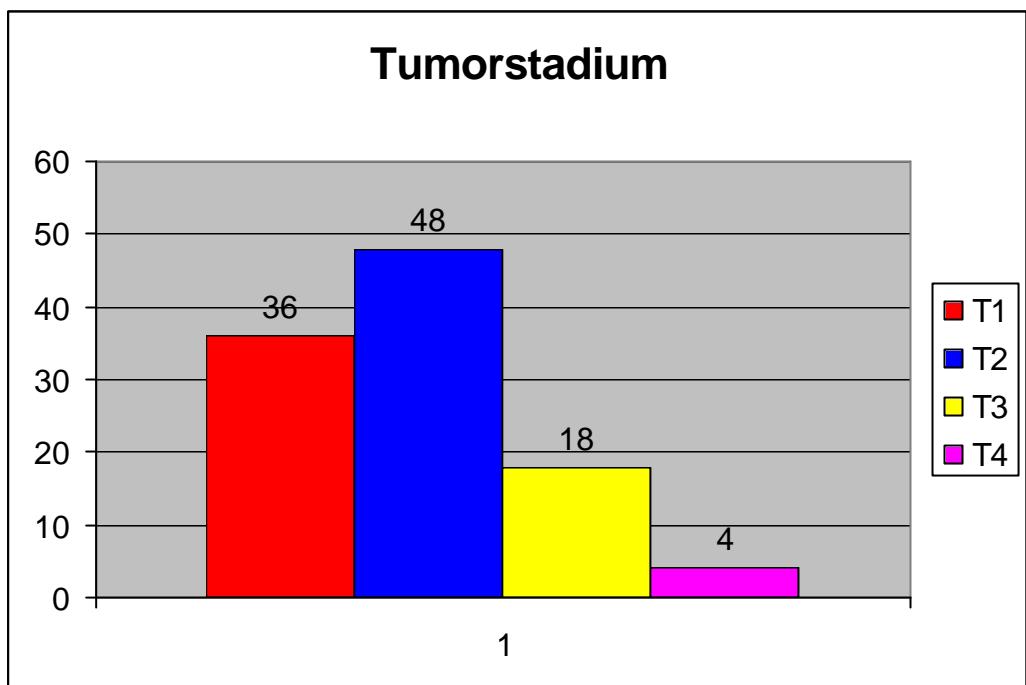


Abb. 19: Verteilung der Tumorstadien T1 bis T4 bei 105 Patientinnen

### 3.9. Kreuztabellen

#### 3.9.1. Zusammenhang Histologie - T-Stadium

histo \* Tumorstadium (TNM) Kreuztabelle

Anzahl

		Tumorstadium (TNM)				Gesamt
			T1	T2	T3	
Histo	Plattenep. verhorwend	14	27	14	2	57
	Plattenep. unverhorwend	13	16	4	2	35
	aus VIN 3	4	2			6
	Bartholin Ca	3	2			5
	unklar	1				1
Gesamt		35	47	18	4	104

Tab. 1

In Tabelle 1 wurde bei 104 Patientinnen die Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen auf die verschiedenen T-Stadien analysiert.

Ein verhorwendes Plattenepithelkarzinom trat 14-mal im Stadium T1 (n=35), 27-mal im Stadium T2 (n=47), 14-mal im Stadium T3 (n=18) und 2-mal im Stadium T4 (n=4) auf.

Ein nicht verhorwendes Plattenepithelkarzinom trat 13-mal im Stadium T1, 16 mal im Stadium T2, 4-mal im Stadium T3 und 2-mal im Stadium T4 auf

Ein Bartholinisches Karzinom trat 3-mal im Stadium T1 und 2-mal im Stadium T2 auf. In den Stadien T3 und T4 war das Bartholinische Karzinom nicht vertreten.

Ein Plattenepithelkarzinom, das sich nachweislich aus VIN 3 entwickelt hat, war im Stadium T1 4-mal und im Stadium T2 2-mal vertreten. Auch dieses Karzinom war in den Stadien T3 und T4 nicht vertreten.

Ein Karzinom des Stadiums T1 konnte nicht eindeutig klassifiziert werden

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich bei einem Wert von 11,844 (df 12) eine Signifikanz von 0,458.

Der Zusammenhang zwischen T-Stadien und histologischen Subtypen erwies sich damit als statistisch nicht signifikant.

### 3.9.2. Zusammenhang OP-Methode - T-Stadium

OP-Methode \* Tumorstadium (TNM) Kreuztabelle

Anzahl

		Tumorstadium (TNM)				Gesamt
		T1	T2	T3	T4	
OP-Methode	Vulvektomie	22	28	10	1	61
	Elektro-Resekt.	3	3	2	1	9
	Hemivulvektomie	2	2			4
	Herdexcision	3	1	1		5
	CO2-Laserung	5	13	5		23
	Vulvekt.+hint.Exent.				2	2
Gesamt		35	47	18	4	104

Tab. 2

In Tabelle 2 werden bei 104 Patientinnen die bei den verschiedenen T-Stadien angewandten Operationsmethoden dargestellt.

Eine Vulvektomie, dies beinhaltet auch 4 Fälle, welche nicht lymphonodektomiert wurden wurden, wurde 22-mal im Stadium T1 (n=35), 28-mal im Stadium T2 (n=47), 10-mal im Stadium T3 (n=18) und 1-mal im Stadium T4 (n=4) durchgeführt.

Eine Elektro-Resektion, bei der in 3 Fällen keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, wurde 3-mal im Stadium T1, 3-mal im Stadium T2, 2-mal im Stadium T3 und 1-mal im Stadium T4 durchgeführt.

Eine Hemivulvektomie wurde 2-mal im Stadium T1 und 2-mal im Stadium T2 durchgeführt. In den Stadien T3 und T4 wurde keine Hemivulvektomie durchgeführt.

Eine Herdexcision wurde 3-mal im Stadium T1, 1-mal im Stadium T2 und 1-mal im Stadium T3, jedoch nicht im Stadium 4 durchgeführt.

Eine Co2-Laserung - 3 Patientinnen wurden dabei nicht lymphonodektomiert - wurde 5-mal im Stadium T1, 13-mal im Stadium T2 und 5-mal im Stadium T3, jedoch nicht im Stadium T4 durchgeführt.

Eine hintere Exenteration wurde lediglich 2 mal im Stadium T4 durchgeführt.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich bei einem Wert von 58,455 (df 15) eine Signifikanz von 0,000. Der Zusammenhang zwischen T-Stadien und OP-Methode erwies sich damit als statistisch hoch signifikant.

### 3.9.3. Zusammenhang OP-Methode - Lokalisation des Tumors

OP-Methode \* Tumorlokalisierung Kreuztabelle

Anzahl

		Tumorlo- kalisation									Gesamt
OP- Methode		Perikli- toridal	hint. Kommissur/ Vagina	Labien einseitig	Labien beids.	vorne + eins. (1+3)	vorne + Lab. (1+4)	hinten + Lab.. eins. (2+3)	hinten + Lab. beids. (2+4)		
Vulvektomie	6	8		29	4	7	2	3			59
Elektro-Resept.	1	1		5		2					9
Hemivul- ektomie				4							4
Herdexcision		1		4							5
CO2-Laserung	8	1		7	2	3					21
Vulvektomie + hint.Exent.		1								1	2
Gesamt		15	12	49	6	12	2	3	1		100

Tab. 3

In Tabelle 3 wurden die Tumorlokalisierungen bei 100 Patientinnen mit der angewandten Operationsmethode verglichen. 5 Patientinnen wurden aus Mangel an Daten nicht berücksichtigt.

Bei einer periklitoridalen Lokalisation des Tumors (n=15) wurde 6-mal eine Vulvektomie, 1 mal eine Elektroresektion und 8-mal eine CO2-Laserung durchgeführt. Hemivulvektomie, Herdexcision und hintere Exenteration wurden nicht durchgeführt.

Bei einer Lokalisation des Tumors im Bereich hintere Kommissur/Vagina (n=12) wurde 8-mal eine Vulvektomie, 1-mal eine Elektroresektion, 1-mal eine Herdexcision, 1-mal eine CO2-Laserung sowie 1-mal eine hintere Exenteration durchgeführt. Eine Hemivulvektomie wurde nicht durchgeführt.

Bei einer einseitigen Tumorlokalisierung im Bereich der großen und kleinen Labien (n=49) wurde 29-mal eine Vulvektomie, 5-mal eine Elektroresektion, 4-mal eine Hemivulvektomie,

4-mal eine Herdexcision sowie 7-mal eine CO2- Laserung durchgeführt. Eine hintere Exenteration wurde nicht durchgeführt.

Befand sich im Bereich der großen und kleinen Labien ein Tumor auf beiden Seiten (n=6), so wurde eine Vulvektomie 4-mal durchgeführt und eine CO2-Laserung 2-mal. Die übrigen Verfahren wurden nicht angewandt.

Im Falle eines kombinierten Tumors im vorderen Vulvaanteil und auf einer Seite der großen bzw. kleinen Labien (n=12) wurde 7-mal eine Vulvektomie, 2-mal eine Elektroresektion sowie 3-mal eine CO2-Laserung durchgeführt. Die übrigen Verfahren wurden nicht angewandt.

Bei einer Kombination aus Tumoren im vorderen Vulvaanteil sowie im Bereich der großen und kleinen Labien beidseits (n=2) wurde 2-mal eine Vulvektomie durchgeführt. Die übrigen Verfahren kamen nicht zur Anwendung.

Bei einseitigem Labienbefall in Kombination mit einem Befall des hinteren Vulvaanteiles (n=3) wurde 3-mal eine Vulvektomie durchgeführt.

Bei beidseitigem Labienbefall in Kombination mit einem Befall des hinteren Vulvaanteiles (n=1) wurde 1-mal eine hintere Exenteration durchgeführt. Die übrigen Verfahren kamen auch hier jeweils nicht zur Anwendung.

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich bei einem Wert von 75,902 (df 35) eine Signifikanz von 0,000. Der Zusammenhang zwischen OP-Methode und Tumorlokalisierung erwies sich damit als statistisch hoch signifikant.

### 3.9 .4. Zusammenhang Lymphknotenstatus - Radiatio

Radiatio \* Lymphknotenbefall Kreuztabelle

Anzahl

		<b>Lymphknotenbefall</b>				<b>Gesamt</b>
		LN negativ	LN positiv	keine LNE		
<b>Radiatio</b>	nein	57	15	9	81	
	ja	3	20	1	24	
<b>Gesamt</b>		60	35	9	105	

Tab. 4

In Tabelle 4 wurde bei 105 Patientinnen analysiert, in welcher Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt wurde.

Bei 57 Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (n=60) wurde postoperativ keine Strahlentherapie durchgeführt. 3 Patientinnen wurden bei negativem Lymphknotenstatus nachbestrahlt.

Bei positivem Lymphknotenstatus (n=35) wurden 15 Patientinnen nicht nachbestrahlt, 20 Patientinnen wurden nachbestrahlt.

Bei 10 Patientinnen wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt. Davon wurde 1 Patientin nachbestrahlt.

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 35,122 (df 2) eine Signifikanz von 0,000. Es besteht somit eine hohe statistische Signifikanz.

In Tabelle 5 ist nun die Anzahl der positiven Lymphknoten im Zusammenhang mit der postoperativen Strahlentherapie aufgeführt.

Auch hier zeigt sich eine hohe statistische Signifikanz von 0,000 bei einem Wert von 40,347 (df 8).

Radiatio \* Anzahl an pos Lks Kreuztabelle

Anzahl

		<b>Anzahl an pos Lks</b>		0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	5,00	Keine LNE	<b>Gesamt</b>
<b>Radiatio</b>	nein	57		7	4	1	1			1	1	9	81
	ja	3		8	4	3	2	2	1			1	24
<b>Gesamt</b>		60		15	8	4	3	2	2	2	1	10	105

Tab. 5

### 3.9.5 Zusammenhang T-Stadium - Lymphknotenstatus

Tumorstadium (TNM) \* Lymphknotenbefall Kreuztabelle

Anzahl

		<b>Lymphknotenbefall</b>			<b>Gesamt</b>
		LN negativ	LN positiv	keine LNE erfolgt	
<b>Tumorstadium (TNM)</b>	T1	30	4	1	35
	T2	24	18	5	47
	T3	6	9	3	18
	T4		4		4
<b>Gesamt</b>		60	35	9	104

Tab. 6

Tabelle 6 zeigt bei 104 Patientinnen den Zusammenhang zwischen T-Stadium und Lymphknotenstatus. Eine Patientin konnte aus Mangel an Daten nicht berücksichtigt werden.

Von 35 Patientinnen im Stadium T1 wiesen lediglich 4 Patientinnen einen Lymphknotenbefall auf. In einem Fall wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt.

Von 47 Patientinnen im Stadium T2 waren bei 18 Patientinnen positive Lymphknoten vorhanden. In 5 Fällen wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt.

Von 18 Patientinnen im Stadium T3 wiesen 9 Patientinnen einen Lymphknotenbefall auf. In 3 Fällen wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt.

Von den 4 Patientinnen im Stadium T4 wiesen alle einen Lymphknotenbefall auf.

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 24,635 (df 6) eine Signifikanz von 0,000. Es besteht somit eine hohe statistische Signifikanz.

### 3.9.6 Zusammenhang T-Stadium - Lichen sclerosus

Tumorstadium (TNM) \* Lichen scler. Kreuztabelle

Anzahl

		<i>Lichen sclerosus</i>		<i>Gesamt</i>
		nein	ja	
<i>Tumorstadium (TNM)</i>	<i>T1</i>	23	12	35
	<i>T2</i>	37	10	47
	<i>T3</i>	17	1	18
	<i>T4</i>	3	1	4
<b>Gesamt</b>		80	24	104

Tab. 7

Tabelle 7 zeigt den Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und einem als Vorerkrankung bestehenden Lichen sclerosus bei 104 Patientinnen. Eine Patientin konnte aus Mangel an Daten nicht berücksichtigt werden

Von den Patientinnen mit dem Stadium T1 (n=35) litten 12 Patientinnen vor ihrer Tumorerkrankung an einem Lichen sclerosus, mit dem Stadium T2 (n=47) 10 Patientinnen, mit dem Stadium T3 (n=18) 1 Patientin und mit dem Stadium T4 (n=4) ebenfalls nur 1 Patientin.

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 5,684 (df 3) eine Signifikanz von 0,128. Es besteht somit keine statistische Signifikanz.

### 3.9.7 Abhängigkeit verschiedener Faktoren vom Nikotinabusus

Nikotin \* Alter in Gruppen Kreuztabelle

Anzahl

		Alter in Gruppen			Gesamt
		< 50	50-69	>70	
Nikotin	ja	3	7	1	11
	nein	7	27	60	94
Gesamt		10	34	61	105

Tab. 8

Tabelle 8 bietet eine Übersicht über den Nikotinkonsum des untersuchten Patientenkollektives (n=105).

Die Altersgruppe unter 50 Jahre (n=10) enhielt 3 Raucherinnen und 7 Nichtraucherinnen.

In der Altersgruppe zwischen 50 und 70 Jahren (n=34) waren 7 Raucherinnen und 27 Nichtraucherinnen vertreten, während in der Altersgruppe über 70 Jahre (n=61) lediglich eine Patientin rauchte

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 12,850 (df 2) eine Signifikanz von 0,002. Es besteht somit eine hohe statistische Signifikanz.

Nikotin \* Tumorstadium (TNM) Kreuztabelle

Anzahl

		Tumorstadium (TNM)					Gesamt
		T1	T2	T3	T4		
Nikotin	ja	6	2		3	11	
	nein	29	45	18	1	93	
Gesamt		35	47	18	4	104	

Tab. 9

Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und TStadium bei 104 Patientinnen wird in Tabelle 9 dargestellt. Eine Patientin konnte aus Mangel an Daten nicht berücksichtigt werden.

Von den 35 Patientinnen mit dem Stadium T1 waren 6 Patientinnen Raucherinnen, bei den 47 Patientinnen mit dem Stadium T2 gab es 2 Raucherinnen, von den 18 Patientinnen mit dem Stadium T3 rauchte keine und von den 4 Patientinnen mit Stadium 4 rauchten 3.

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 23.263 (df 3) eine Signifikanz von 0,000. Es besteht somit eine hohe statistische Signifikanz.

Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen dem FIGO-Stadium und dem Nikotinabusus, wie Tabelle 10 zu entnehmen ist. Auch hier konnten aus Mangel an Daten nur 104 Patientinnen berücksichtigt werden.

Von den 32 Patientinnen mit FIGO I waren 6 Patientinnen Raucherinnen, unter den 43 Patientinnen mit FIGO II waren 2 Raucherinnen, von den Patientinnen mit FIGO III rauchte keine und von den 6 Patientinnen mit FIGO IV rauchten 3.

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 16,436 (df 3) eine Signifikanz von 0,001. Es besteht somit eine hohe statistische Signifikanz.

Nikotin \* FIGO Kreuztabelle

Anzahl

		FIGO				Gesamt
		Figo I	Figo II	Figo II	Figo IV	
Nikotin	ja	6	2		3	11
	nein	26	41	23	3	93
Gesamt		32	43	23	6	104

Tab. 10

Tabelle 11 zeigt den Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Grading bei 90 Patientinnen.

15 Patientinnen konnten aus Mangel an Daten nicht berücksichtigt werden.

Von den Nichtraucherinnen (n=81) hatten 29 Patientinnen eine Tumordifferenzierung G1, 36 Patientinnen hatten G2, 16 Patientinnen hatten G3.

Von den Raucherinnen (n=9) hatten 3 Patientinnen eine Tumordifferenzierung G1, 2 Patientinnen G2 und 4 Patientinnen G3.

Im Chi-Quadrat-Test zeigt dieser Zusammenhang bei einem Wert von 3,284 (df 3) eine Signifikanz von 0,350. Es besteht somit keine statistische Signifikanz.

Nikotin \* GRADING Kreuztabelle

Anzahl

		GRADING			Gesamt
		1,00	2,00	3,00	
Nikotin	ja	3	2	4	9
	nein	29	36	16	81
Gesamt		32	38	20	90

Tab. 11

### 3.10. Überleben nach Kaplan-Mayer:

#### 3.10.1 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen:

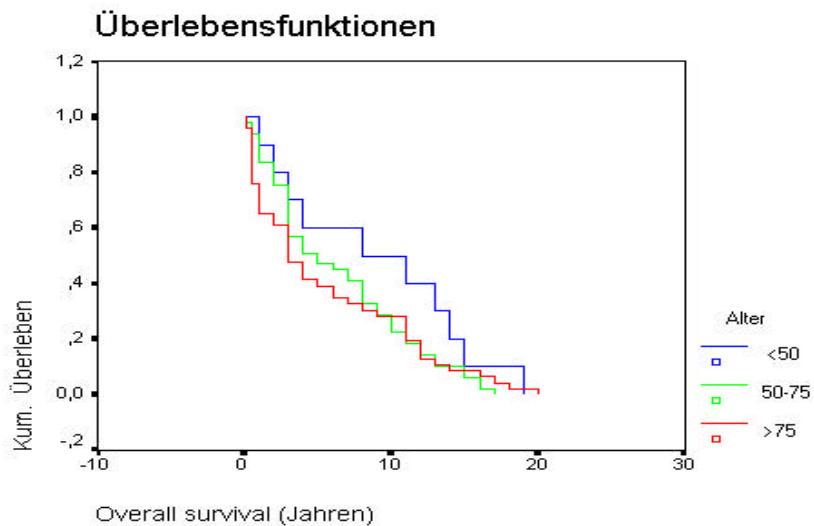


Abb.20: Abhängigkeit des Überlebens vom Alter bei 105 Patientinnen

Statistisch wurden 105 Fälle ausgewertet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter zeigt mit  $p= 0,36$  keine statistische Signifikanz. Dennoch zeichnet sich anhand der Kurven ab, daß ältere Patientinnen eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen. Bei den Patientinnen im Alter unter 50 Jahren ( $n=10$ ) liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 60%. Das 5-Jahres Überleben im Alter von 50-75 Jahren ( $n=49$ ) liegt bei etwa 45% und im Alter über 75 Jahren ( $n=46$ ) bei etwa 40%. Die maximale Überlebenszeit liegt bei den Patientinnen im Alter unter 50 Jahren bei 19 Jahren, im Alter von 50-75 Jahren bei 17 Jahren und im Alter über 75 Jahren 20 Jahren.

Im Mittel lebten die Patientinnen im Alter unter 50 Jahren 8 Jahre (Standardabweichung 5,53), 5 Jahre im Alter von 50-75 Jahren (Standardabweichung 1,75) und 3 Jahre im Alter über 75 Jahren (Standardabweichung 0,75).

### 3.10.2 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium:

Statistisch wurden von 105 Fällen 104 berücksichtigt. Ein Fall wurde aus Mangel an nötigen Daten fallen gelassen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium zeigt eine Signifikanz von  $p= 0,0006$ . Je höher das FIGO-Stadium, desto schlechter ist die Prognose.

Von den Patientinnen mit Figo IV ( $n = 6$ ) sind nach 5 Jahren alle verstorben. Das 5-Jahres Überleben bei FIGO III ( $n = 23$ ) liegt bei etwa 35%, bei FIGO II ( $n = 43$ ) bei 50%, bei FIGO I ( $n = 32$ ) bei etwa 60%.

Die maximale Überlebenszeit liegt bei den Patientinnen mit Figo IV bei 3 Jahren, mit Figo III bei 17 Jahren, mit FIGO II bei 18 Jahren und mit FIGO I bei 20 Jahren.

Im Mittel lebten die Patientinnen 1 Jahr bei FIGO IV (Standardabweichung 0,61), 2 Jahre bei Figo III (Standardabweichung 0,67), 5 Jahre bei FIGO II (Standardabweichung 1,82) und 8 Jahre bei FIGO I (Standardabweichung 1,40).

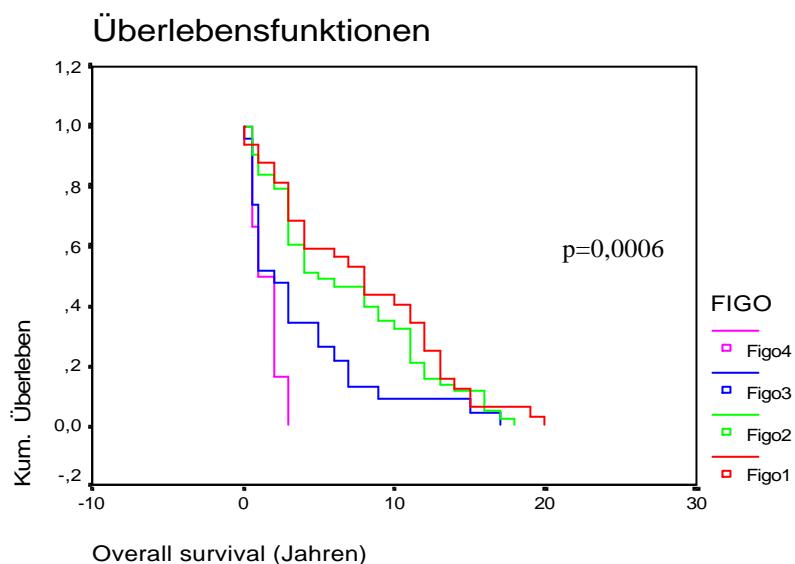


Abb. 21: Abhängigkeit des Überlebens vom FIGO-Stadium bei 104 Patientinnen

### 3.10.3 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Grading

Das Grading korreliert signifikant ( $p=0,0507$ ) mit dem Überleben der Patientinnen. Je undifferenzierter der Tumor, desto geriger ist die Überlebensrate. Es standen nur 89 Fälle zur Auswertung zur Verfügung, bei den übrigen Patienten fehlten die Angaben zum Grading. Die geringste 5-Jahres Überlebensrate erreichten dabei die Patientinnen mit Grading 3 mit etwa 30% ( $n=20$ ). Mit Grading 2 überlebten die folgenden 5 Jahre 40% ( $n=38$ ) der Patientinnen, mit Grading 1 50% ( $n=31$ ) der Patientinnen.

Die maximale Überlebenszeit liegt bei Grading 1 bei 18 Jahren, bei Grading 2 bei 16 Jahren und bei Grading 3 bei 13 Jahren.

Die mittlere Überlebenszeit liegt bei Grading 1 bei 5 Jahren (Standardabweichung 1,24), bei Grading 2 bei 4 Jahren (Standardabweichung 0,61) und bei Grading 3 bei 3 Jahren (Standardabweichung 0,43).

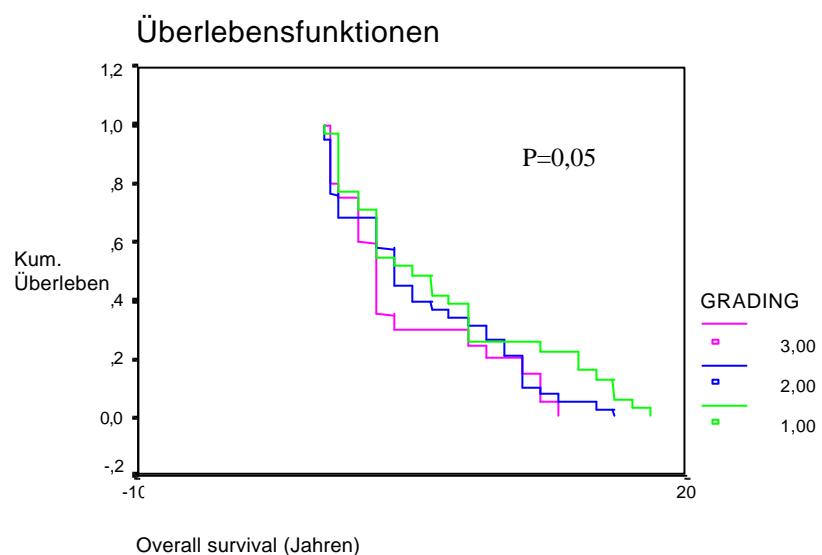


Abb. 22: Abhängigkeit des Überlebens vom Grading bei 89 Patientinnen

### 3.10.4. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der OP-Methode

Die OP-Methode korreliert hoch signifikant ( $p=0,0163$ ) mit dem Überleben der Patienten, wobei weniger invasive Verfahren eine höhere Überlebensrate aufwiesen als invasivere Verfahren. Es wurden 105 Fälle ausgewertet.

Die geringste 5-Jahres Überlebensrate erreichte dabei die Vulvektomie mit etwa 40% ( $n=68$ ). Unter Vulvektomie sind die radikale Vulvektomie, die einfache Vulvektomie, sowie auch die Hemivulvektomie zusammengefasst. Die weniger invasiven Verfahren wie CO2-Laserung ( $n=23$ ), lokale Herdexcision ( $n=5$ ) sowie die Elektroresektion ( $n=9$ ) erreichten alle eine 5-Jahresüberlebensrate von 60%.

Die maximale Überlebenszeit liegt bei der Vulvektomie bei 15 Jahren, bei der CO2-Resektion bei 18 Jahren, bei der lokalen Herdexcision bei 19 Jahren und bei der Elektroresektion bei 20 Jahren.

Die mittlere Überlebenszeit liegt bei der Vulvektomie bei 3 Jahren (Standardabweichung 0,43), bei der CO2-Laserung bei 8 Jahren (Standardabweichung 2,40), bei der lokalen Herdexcision bei 8 Jahren (Standardabweichung 3,29), sowie auch bei der Elektroresektion bei 8 Jahren (Standardabweichung 1,49).

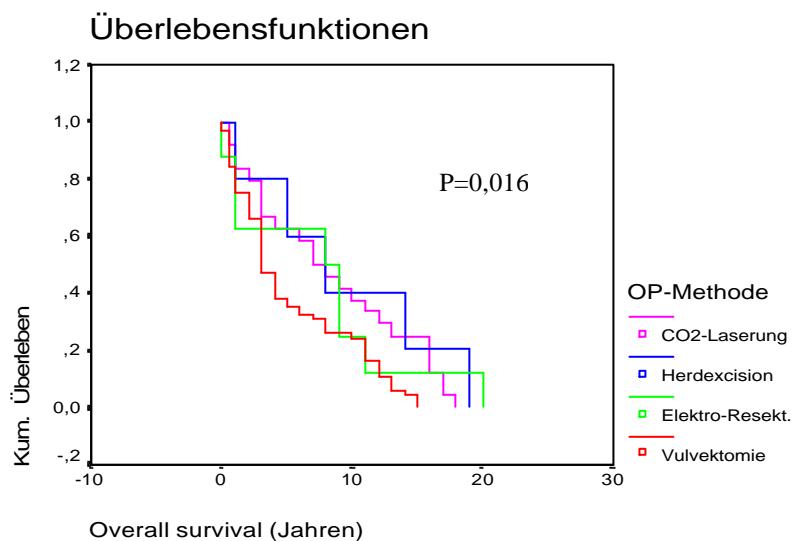


Abb. 23: Abhängigkeit des Überlebens von der OP-Methode bei 105 Patientinnen

### 3.10.5. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom T-Stadium:

#### a. Gesamt

Ebenso wie das FIGO-Stadium zeigt auch das T-Stadium mit einer Signifikanz von 0,0017 eine hohe Korrelation mit der Überlebenszeit. Es wurden 104 Fälle ausgewertet, ein Fall wurde wegen fehlender Daten nicht berücksichtigt.

Von den Patientinnen mit T4 (n =4) hat bisher keine länger als zwei Jahre überlebt. Das 5-Jahres Überleben bei T3 (n =18) liegt bei etwa 20%, bei T2 (n =47) bei 50%, bei T1 (n = 35) bei knapp 60%.

Das höchste erreichte Alter ist bei den Patientinnen mit T4 2 Jahre, mit T3 17 Jahre, mit T2 18 Jahre und mit T1 20 Jahre.

Im Mittel lebten die Patientinnen 1 Jahr bei T4 (Standardabweichung 0,0) , 2 Jahre bei T3 (Standardabweichung 1,05), 4Jahre bei T2 (Standardabweichung 1,71) und 8 Jahre bei T1 (Standardabweichung 1,93)

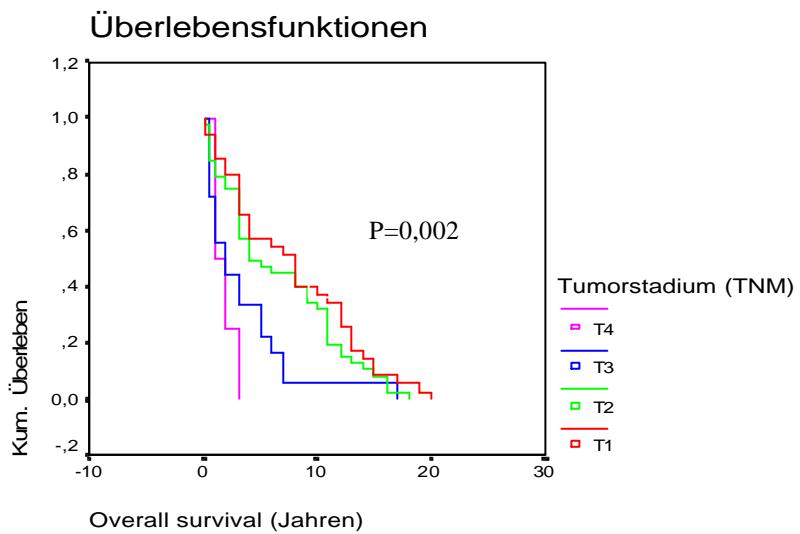


Abb. 24 a: Abhängigkeit des Überlebens vom T-Stadium (gesamt) bei 104 Patientinnen

### b. T-Stadium bei positiven Lymphknoten:

Hier wurden nur die Fälle berücksichtigt, bei denen ein positiver Lymphknotenbefall vorlag ( $n = 35$ ).

Die Korrelation zur Überlebenszeit ist hier mit  $p = 0,29$  nicht signifikant.

Das 5-Jahresüberleben bei T4 ( $n=4$ ) lag bei 0% . Die Patienten lebten nicht länger als 3 Jahre.

Im Stadium T3 ( $n=9$ ) stieg das 5-Jahresüberleben auf etwa 35% an. Das Stadium T2 ( $n=18$ ) zeigt ein 5-Jahresüberleben von 30%, das T1-Stadium ( $n=4$ ) von etwa 25%.

Die maximale Überlebenszeit beträgt 3 Jahre bei T4, 7 Jahre bei T3, 12 Jahre bei T2 sowie 10 Jahre bei T1.

Die mittlere Überlebenszeit lag bei T4 bei 1 Jahr (Standardfehler 0,0), bei T3 bei 1 Jahren (Standardfehler 0,37), bei T2 bei 3 Jahren (Standardfehler 0,32) und bei T1 bei 1 Jahr (Standardfehler 1,45).

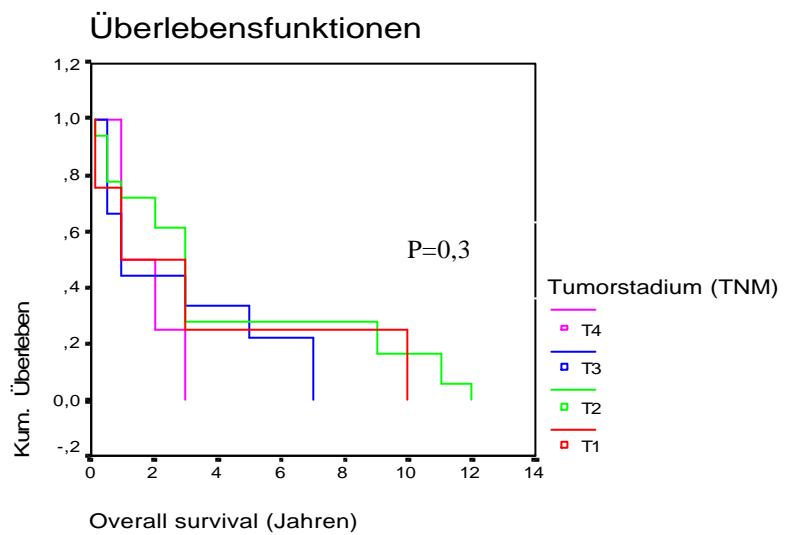


Abb. 24 b: Abhängigkeit des Überlebens vom T-Stadium bei positiven Lymphknoten (35 Patientinnen)

### c. T-Stadium ohne positiven Lymphknotenbefall:

Hier wurden nur die Fälle berücksichtigt, bei denen kein positiver Lymphknotenbefall vorlag (n =60).

Die Korrelation zur Überlebenszeit ist hier mit = 0,1 signifikant.

Das Stadium T4 trat nur in Zusammenhang mit pos. Lymphknoten auf. Im Stadium T3 (n=6) lag das 5-Jahresüberleben bei etwa 15%. Das Stadium T2 (n=24) zeigte ein 5-Jahresüberleben von 65 %, das T1-Stadium (n=30) von ebenfalls etwa 65%.

Die maximale Überlebenszeit betrug 6 Jahre bei T3, 18 Jahre bei T2 sowie 20 Jahre bei T1.

Die mittlere Überlebenszeit lag bei T3 bei 2 Jahren (Standardabweichung 1,02), bei T2 bei 8 Jahren (Standardabweichung 2,44) und bei T1 bei 8 Jahren (Standardabweichung 0,68).

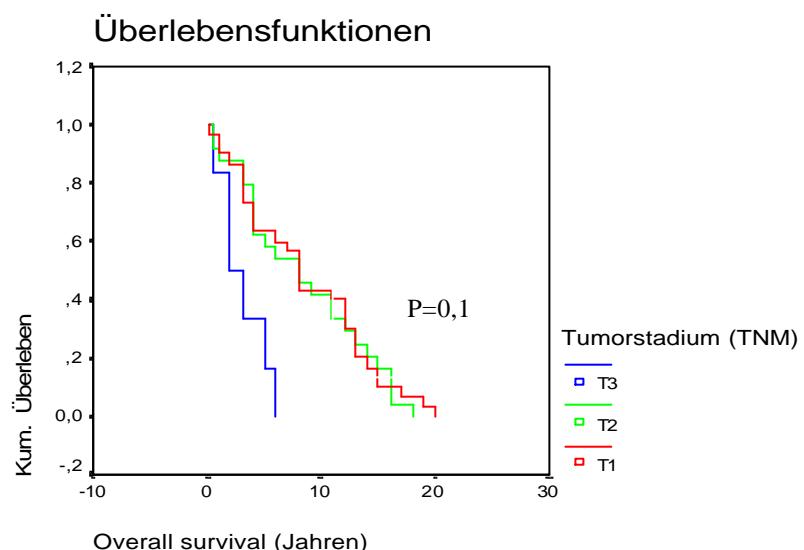


Abb. 24 c: Abhängigkeit des Überlebens vom T-Stadium ohne positiven Lymphknoten (60 Patientinnen)

### 3.10.6. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von postoperativer Strahlentherapie

Die Tatsache ob postoperativ eine Strahlentherapie durchgeführt wurde oder nicht, korreliert mit dem Überleben der Patienten mit einer hohen Signifikanz von 0,0008. Bei den 105 ausgewerteten Fällen war die Überlebensrate der Nachbestrahlten geringer als der nicht Nachbestrahlten. Dieser Zusammenhang ist statistisch jedoch nicht signifikant.

Bei den Patientinnen, die postoperativ bestrahlt wurden, überlebten nur etwa 25 % (n=24) die folgenden 5 Jahre. Im Gegensatz dazu lag die 5-Jahres Überlebenszeit bei den nicht nachbestrahlten Patienten bei etwa 55% (n=81).

Die maximale Überlebenszeit liegt bei den nachbestrahlten Patienten bei 11 Jahren , bei den nicht nachbestrahlten Patienten bei 20 Jahren .

Die mittlere Überlebenszeit liegt bei den nachbestrahlten Patientinnen bei 3 Jahren (Standardabweichung 0,39), bei den nicht nachbestrahlten Patientinnen bei 6 Jahren (Standardabweichung 1,18).

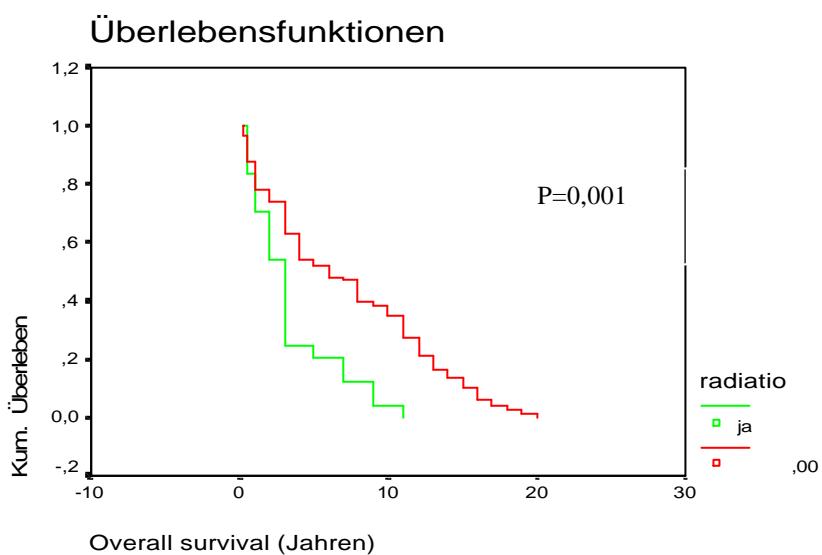


Abb. 25: Abhängigkeit des Überlebens von postoperativer Strahlentherapie bei 105 Patientinnen

### 3.10.7 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Lymphangiosis

Die Tatsache ob bei einer Patientin bereits eine Lymphangiose vorlag oder nicht, korreliert mit dem Überleben der Patientinnen mit einer Signifikanz von 0,1521. Es besteht also keine statistische Signifikanz. Es wurden 105 Fälle ausgewertet.

Bei den Patientinnen, bei denen eine Lymphangiose vorlag, überlebten nur etwa 20 % (n=5) die folgenden 5 Jahre. Im Gegensatz dazu lag die 5-Jahres Überlebenszeit bei den Patientinnen ohne Lymphangiose bei etwa 50% (n=100).

Die maximale Überlebenszeit liegt bei den Patientinnen mit Lymphangiose bei 13 Jahren , bei den Patientinnen ohne Lymphangiose bei 20 Jahren .

Die mittlere Überlebenszeit liegt bei den Patientinnen mit Lymphangiose bei 0,5 Jahren (Standardabweichung 0,00), bei den Patientinnen ohne Lymphangiose bei 4 Jahren (Standardabweichung 1,15).

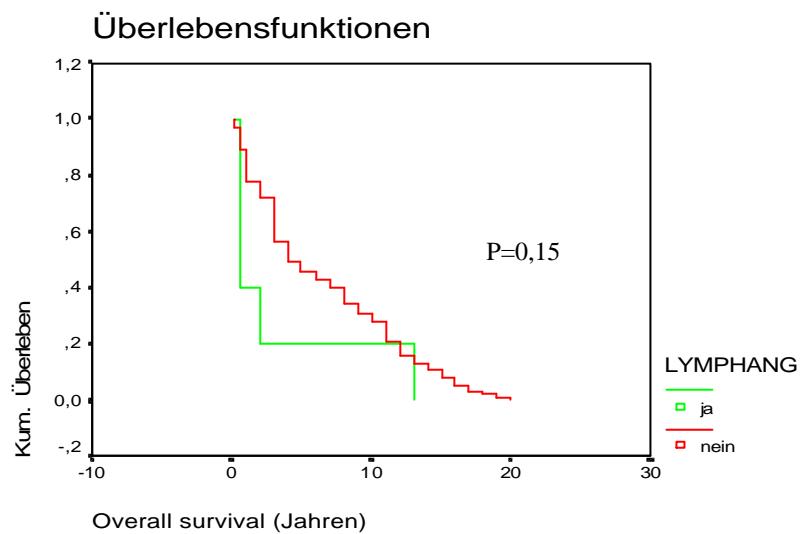


Abb.26: Abhängigkeit des Überlebens von Lymphangiose bei 105 Patientinnen

### 3.10.8 Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von befallenen Lymphknoten

Die Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit vom vorhandenen positiven Lymphknotenbefall zeigt eine Signifikanz von 0,833 und ist somit nicht signifikant. Es wurden 105 Fälle ausgewertet, wobei 10 Fälle, bei denen keine Lymphonodektomie erfolgt ist, miteinbezogen wurden. Das Alter dieser 10 Patientinnen betrug im Durchschnitt 80 Jahre, zusätzlich lag in den meisten Fällen ein T2-T3-Tumor vor, sodaß man sich hier wohl deshalb zu rein palliativen Maßnahmen entschied.

Von den Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall (n=35) überlebten etwa 25% die folgenden 5 Jahre, von den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (n=60) 60%.

Die maximale Überlebenszeit liegt bei den Patientinnen mit Lymphknotenbefall bei 12 Jahren und bei den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall bei 20 Jahren.

Im Mittel überlebten die Patientinnen 3 Jahre mit Lymphknotenbefall (Standardabweichung 0,43) und 7 Jahre bei negativem Lymphknotenbefall (Standardabweichung 1,16)

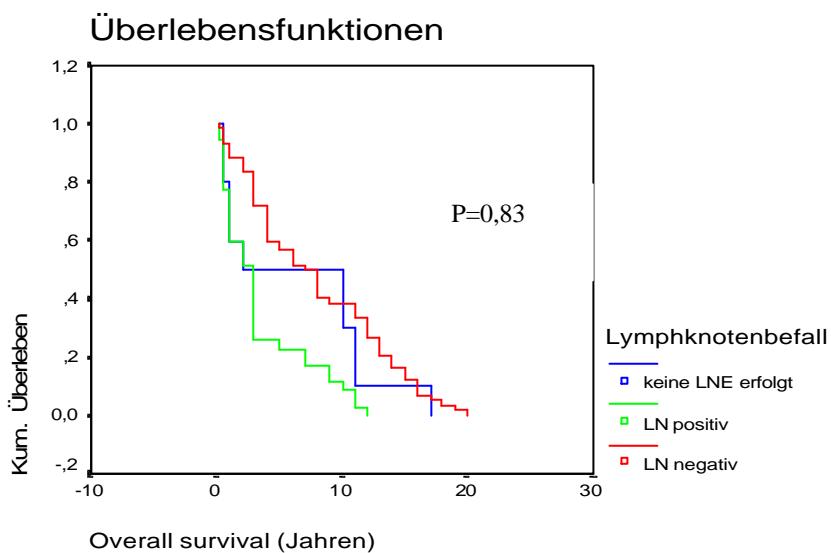


Abb. 27: Abhängigkeit des Überlebens von Lymphknotenbefall bei 105 Patientinnen

#### 4. Diskussion

Das Vulvakarzinom tritt im Allgemeinen im höheren Lebensalter auf. Nach Rosen und Malmström liegt das Maximum im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. (Rosen and Malmstrom, 1997) In dieser Studie lag das Maximum zwischen 7. und 8. Lebensjahrzehnt, die Studie zeigt also ein ähnliches Ergebnis.

Auch Patientinnen im Alter von 40 Jahren und jünger können an einem Vulvakarzinom erkranken, wie Rutledge et al. im M.D. Anderson Hospital und Tumor Institut festgestellt hat. 15% der Patientinnen seiner Studie waren jünger als 40 Jahre. (Rosen and Malmstrom, 1997) Auch in unserer Studie war die jüngste Patientin erst 32 Jahre alt und 9% aller Patientinnen waren 40 Jahre alt oder jünger.

Laut Küppers verschlechtert sich die Prognose der Patientinnen in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist umso geringer, je älter die Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose sind. Küppers führt das auf die Tatsache zurück, daß jüngere Patientinnen häufig frühzeitig einen Gynäkologen aufsuchen, so daß bei der Erstdiagnose ein prognostisch günstiger Befund vorliegt. Man dürfe jedoch, so Küppers, nicht außer Acht lassen, daß auch altersbezogene Todesursachen bei älteren Patientinnen die statistischen Untersuchungen beeinflussen. (Küppers, 2001) In der folgenden Abbildung nach Sheperd et al. zeigt sich die deutliche Prognoseverschlechterung mit steigendem Alter.

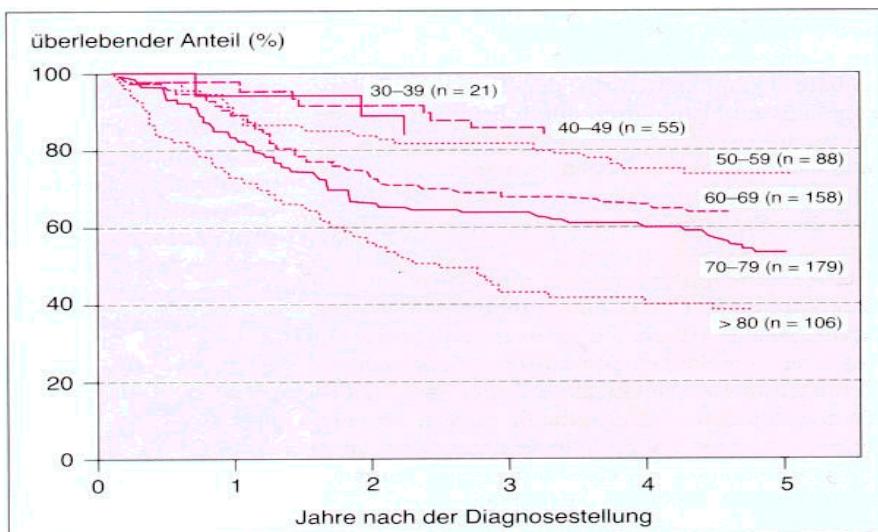


Abb. 28: Prognoseverschlechterung in Abhängigkeit vom Alter nach Sheperd et al.

Im Vergleich zu den Daten von Sheperd zeigte sich bei der Auswertung unserer Daten zwar keine statistische Signifikanz im Zusammenhang von Alter und 5-Jahresüberlebens-Rate, dennoch kann man anhand der Kurven eine deutliche Prognoseverbesserung bei Patientinnen unter 50 Jahren erkennen.

Sowohl unsere Daten, als auch die Daten von Sheperd weichen von der in der Einleitung beschriebenen Einteilung der Patientinnen in zwei Gruppen ab. Die jüngeren Patientinnen werden dort mit schlecht differenzierten Tumoren und die älteren Patientinnen mit besser differenzierten Tumoren in Verbindung gebracht. Da die Prognose durchaus auch vom Grading abhängig ist, könnte man erwarten, daß die jüngeren Patientinnen somit auch eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen. Da jedoch bei älteren Patientinnen auch tumorunabhängige, altersbedingte Faktoren frühzeitig zum Versterben führen können, wie oben schon beschrieben, überwiegt diese Tatsache den Einfluß des Gradings auf die Prognose.

Bei der Analyse der Tumorlokalisation zeigte sich eindeutig, daß der überwiegende Teil der Patientinnen (70%) an einem Befall der Labien litt. Der beidseitige Labienbefall (9%) ist dabei im Vergleich mit dem einseitigen Labienbefall (61%) eher selten. Der unifokale Befall des klitoralen Bereiches (10%) war ebenso häufig wie der unifokale Befall des Bereiches der hinteren Kommissur (11%), sodaß sich in dieser Studie kein Hinweis für ein bevorzugtes Tumoraufreten im vorderen oder hinteren Bereich der Vulva ergab. Bei den multilokalen Befallsmustern konnte keine eindeutige Tendenz festgestellt werden. Ein multifokaler Befall mit beidseitigem Labienbefall war dabei jedoch ebenfalls sehr selten.

Bei Hillemanns ist in weitgehender Übereinstimmung zu lesen, daß sich die Mehrzahl der Karzinome im Bereich der Labien (60 bis 80%) befinden. Als nächsthäufigen Bereich gibt Hillemanns den Klitorisbereich mit 8 bis 18% an, gefolgt vom Bereich der hinteren Kommissur mit 6 bis 9%. Der Befall der Klitorisregion sowie der hinteren Kommissur liegen also sowohl in unserer Studie als auch laut Hillemanns jeweils bei etwa 10%. (Andreasson and Nyboe, 1985; Figge et al., 1985; Hillemanns, 1991; Shimm et al., 1986)

Auch die Zahlen aus Clinical Gynaecology Oncologie decken sich mit den Zahlen Hillemanns und den Werten unserer Studie. So ist dort der primäre Befall der Labien mit 70% angegeben. Ferner ist zu lesen, daß der Befall der großen Labien im Vergleich zum Befall der kleinen Labien, der Klitoris und des Perineums deutlich häufiger ist. Bei fortgeschrittenen Karzinomen sind die Grenzbereiche der Vulva allerdings häufig miteinbezogen. Dabei ist die

Klitoris mit 30% betroffen, der Damm mit 20 % und Urethra, Vagina und Rektum ebenfalls mit 20%. (Hillemanns, 1991; Rosen and Malmstrom, 1997)

In der folgenden Abbildung sind die bereits erwähnten Verteilungsmuster dargestellt:

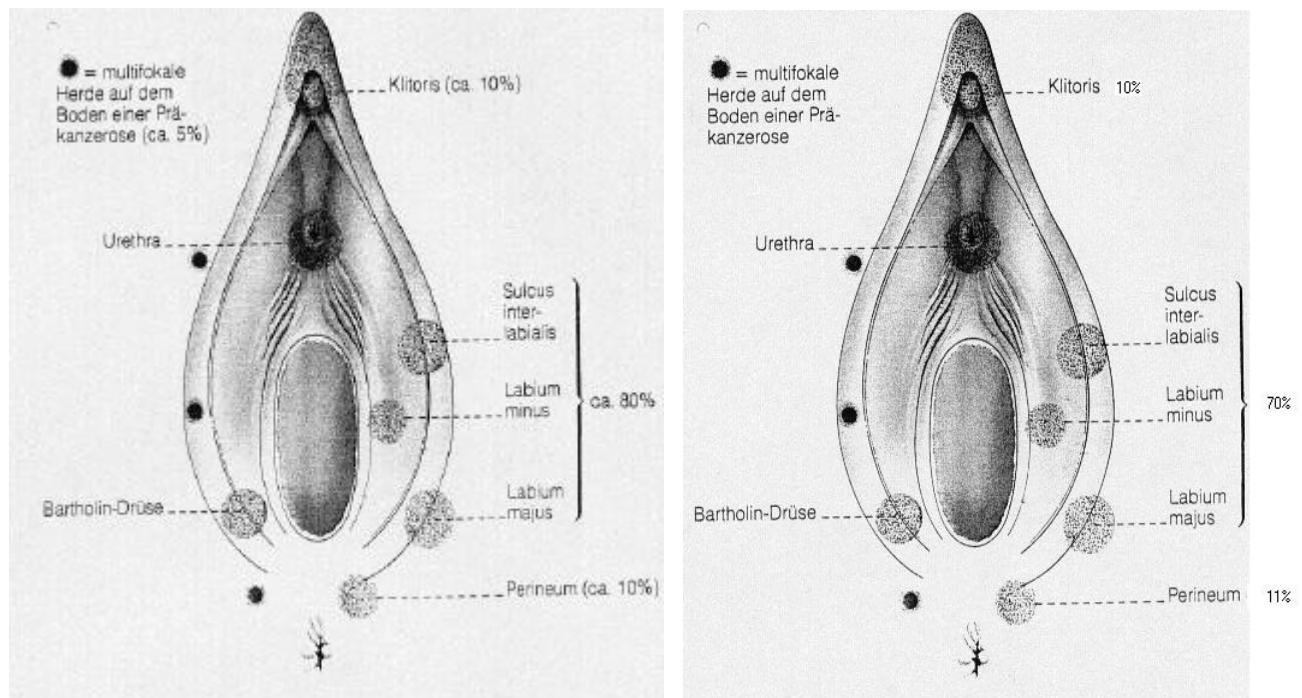


Abb. 29: Prädilektionsorte des Vulvakarzinoms in Prozent laut Hillemanns (links) und laut unserer Studie (rechts)

Die überwiegende Mehrheit aller Vulvakarzinome gehen ursprünglich vom Plattenepithelkarzinom aus. Da die Vulva mit verschiedenen Hautarten bedeckt ist, können alle malignen Krankheiten der übrigen Haut auch an der Vulva auftreten. Die malignen Erkrankungen, die jedoch nicht von der Epidermoidzellen ausgehen, sind allerdings sehr selten. (Rosen and Malmstrom, 1997)

Die folgende Darstellung (Küppers, 2001) gibt einen Überblick über die verschiedenen Hautareale der Vulva. Außen findet sich behaarte, verhornte Epidermis, im Anschluß die nichtbehaarte, verhornte und weiter innen die nichtverhornte Plattenepithelbedeckung

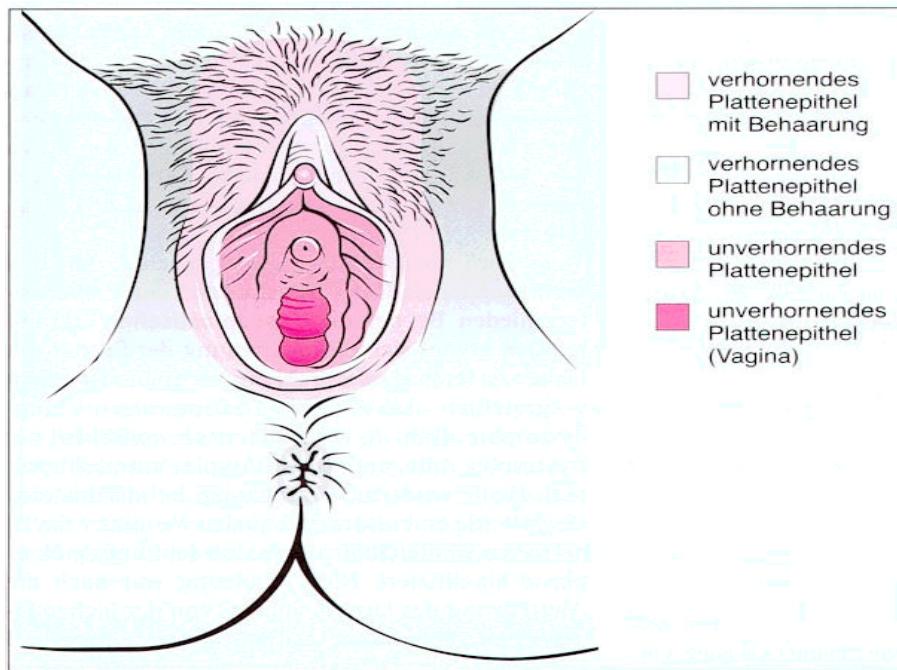


Abb. 30: Überblick über die verschiedenen Hautareale der Vulva

Folgende Tabelle zeigt die histologische Verteilung aus mehreren gesammelten Studien aus der Literatur, basierend auf insgesamt 1378 Fällen: (Rosen and Malmstrom, 1997)

Tumor-Typ	Prozent
<b>Epidermoid</b>	<b>86.2</b>
<b>Melanom</b>	<b>4.8</b>
<b>Sarkom</b>	<b>2.2</b>
<b>Basalzellen</b>	<b>1.4</b>
<b>Bartholin Drüse</b>	
<b>Plattenepitelial</b>	<b>0.4</b>
<b>Adenokarzinomatös</b>	<b>0.6</b>
<b>Adenokarzinom</b>	<b>0.6</b>
<b>Undifferenziert</b>	<b>3.9</b>

Tab. 12

Auch die Patientinnen unserer Studie litten zu 93% an einem Plattenepithelkarzinom. Dabei überwiegte das verhorrende Plattenepithelkarzinom mit 53%. Bei den übrigen Patientinnen lag ein Karzinom der Bartholinschen Drüse vor bzw. bestand eine unklare Genese.

Anhand unserer Studie ist zu erkennen, daß bei unserem Patientenkollektiv häufiger ein Tumor niedrigeren T-Stadiums (T1 36%, T2 48%) vorlag als höheren T-Stadiums (T3 18%, T4 4%). Dies und die Tatsache, daß deutlich weniger als die Hälfte der Patientinnen einen positiven Lymphknotenbefall oder gar eine Lymphangiosis aufwiesen (s.u.), lässt die Schlußfolgerung zu, daß die Diagnose Vulvakarzinom in den meisten Fällen relativ frühzeitig gestellt wurde.

Die Stadieneinteilung nach der FIGO-Klassifikation hat laut Küppers und Bender den besten prädiktiven Wert, um die zu erwartende 5-Jahresüberlebensrate abzuschätzen. (Küppers, 2001)

Es besteht weitgehend Übereinstimmung zwischen der in der Literatur genannten Prognoseverschlechterung bei steigendem FIGO-Stadium und dieser Studie. Hillemanns verweist z.B. auf die gereinigten Überlebensraten beim Vulvakarzinom in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium aus dem Annual Report. Dort wird das FIGO IV mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 20% angegeben, FIGO III mit etwa 45%, FIGO II mit etwa 75% und FIGO I mit etwa 95 %. (Hillemanns, 1991) Das Manual des Tumorzentrum Münchens gibt für FIGO IV eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 30% an, für FIGO III etwa 47%, für FIGO II etwa 67% und für FIGO I knapp 80%. (Tumorzentrum, 2001) In unserer Studie sind die Prognosen für die einzelnen Stadien zwar schlechter, doch zeigt sich deutlich die Prognoseverschlechterung mit steigendem Stadium. So sind die Patientinnen mit FIGO IV nach 5 Jahren alle bereits verstorben, wobei man berücksichtigen muß, daß es sich in diesem Fall um ein sehr kleines Patientenkollektiv von nur 6 Patientinnen handelt. Im FIGO-Stadium III lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 35%, im FIGO-Stadium II bei 50% und im FIGO-Stadium I bei 60%.

Auch Küppers und Bender verweisen in "Spezielle Gynäkologische Onkologie" auf die Prognoseverschlechterung bei steigendem FIGO-Stadium. (Küppers, 2001) Dies ist in der folgenden Graphik veranschaulicht :

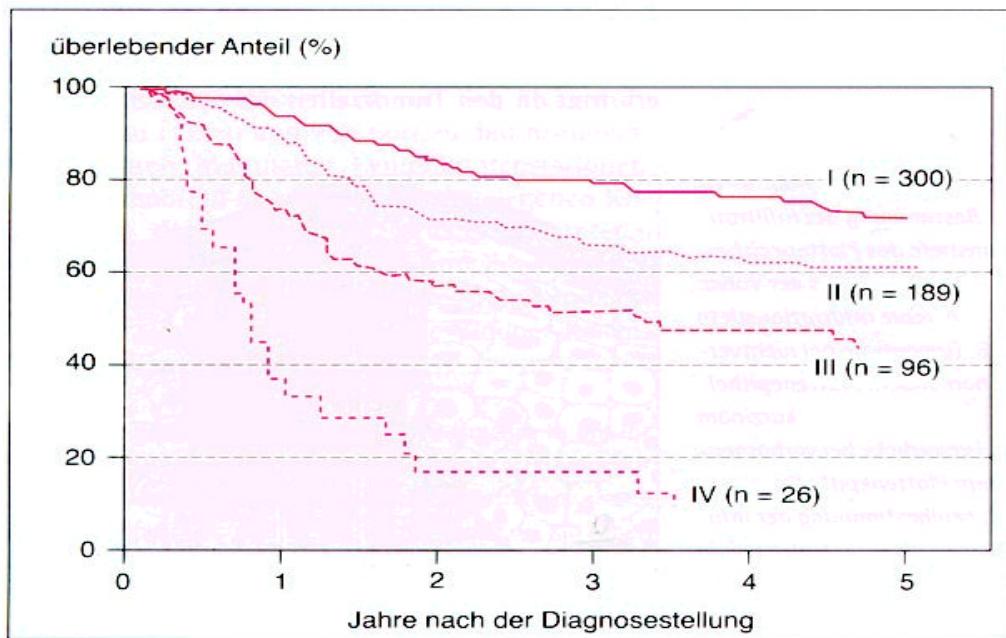


Abb. 31: Prognoseverschlechterung in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium nach Küppers und Bender

In "Spezielle Gynäkologische Onkologie" ist hierzu zu lesen, daß bei diesen Patientinnen überraschenderweise die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I und II nur 72% betrug, obwohl neuere Ergebnisse im Stadium Ia eine 5-Jahresüberlebensrate von über 90% und im Stadium Ib von über 80% erwarten lassen.

Vergleicht man die 5-Jahres-Überlebensrate für die einzelnen Differenzierungsgrade bei allen T-Stadien, so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Prognose vom Differenzierungsgrad, nämlich je undifferenzierter das Karzinom, desto schlechter ist die Prognose.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit Rosen und Malmström, die ebenfalls eine signifikante Abnahme der Überlebensrate mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors fanden.

Die Inzidenz von positiven Lymphknoten variiert deutlich, wie der Tabelle zu entnehmen ist.  
(Rosen and Malmstrom, 1997)

Studien	Fallzahl	Positive Leisten- und Beckenlymphknoten (%)	Positive Beckenlymphknoten (%)
<b>Taussig (1938)</b>	65	46.2	7.7
<b>Cherry and Glucksman (1955)</b>	95	44.2	-
<b>Green et al. (1958)</b>	238	58.8	-
<b>Stening and Elliot (1959)</b>	50	40.0	12.0
<b>Way (1960)</b>	143	42.0	16.1
<b>Macafee (1962)</b>	82	40.2	-
<b>Collins et al. (1963)</b>	71	31.0	8.5
<b>Rutledge, Smith, Franklin (1970)</b>	101	47.6	11.1
<b>Faukbeudal (1973)</b>	55	22.0	-
<b>Morley (1976)</b>	374	37.0	-
<b>Krupp and Bahm (1978)</b>	195	21.0	4.6
<b>Curry, Wharton, Rutledge (1980)</b>	191	30.0	4.7
<b>Simonsen (1984)</b>	122	50.0	10.0
<b>Großhadern (2001)</b>	105		32

Tab. 13

In unserer Studie am Klinikum Großhadern war in 32 % der Fälle ein positiver Lymphknotenbefall nachzuweisen. Eine Aufteilung in pelvine und inguinale Lymphknoten konnte aus Mangel an Daten nicht durchgeführt werden. Clinical gynecologic oncology berichtet weiter, daß Morley eine Inzidenz von 20,7% des Lymphknotenbefalles nachwies, sofern eine T1 Läsion vorlag, im Falle einer T2 Läsion sei die Inzidenz des Lymphknotenbefalles um mehr als das Doppelte auf 44.8% angestiegen. Ebenso habe

Malfetano über eine Inzidenz in den Stadien T3 und T4 zu je 53% und 90% berichtet. (Rosen and Malmstrom, 1997)

Unsere Studie ergab in Übereinstimmung damit im Stadium T1 (n=35) eine Inzidenz des Lymphknotenbefalls von 11%, im Stadium T2 (n=47) eine Inzidenz von 38%, im Stadium T3 (n=18) eine Inzidenz von 50% und in Stadium 4 (n=4) eine Inzidenz von 100%. In 17% wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt.

Somit zeigte sich auch in unserer Studie bereits im Unterschied von T1 zu T2 mehr als eine Verdoppelung der Inzidenz des Auftretens positiver Lymphknoten. Auch der weitere Inzidenzanstieg in höheren Stadien bis hin zu einer Inzidenz zwischen 90% und 100% im Stadium T4 ist unserer Studie deutlich zu entnehmen, auch wenn die Fallzahl von 4 Patientinnen im Stadium T4 für eine statistische Aussage zu wenig ist.

Bei einem Vergleich der 5-Jahres Überlebensrate in Abhängigkeit vom T-Stadium bei Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall, konnten wir in den Stadien T1 und T2 einen deutlichen Rückgang der Überlebenswahrscheinlichkeit bei positivem Lymphknotenbefall erkennen. Während die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit dem Stadium T1, bei denen kein Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde, bei 65% lag, verringerte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall im Stadium T1 auf nur 25%. Im Stadium T2 lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ebenfalls bei 65%, während die Überlebenswahrscheinlichkeit bei befallenen Lymphknoten sich auf 30% verringerte. In den Stadien T1 und T2 erreichten also mehr als doppelt soviele Patientinnen die 5-Jahres-Grenze, wenn kein Lymphknotenbefall vorlag, als bei positivem Lymphknotenbefall.

Bei den Patientinnen mit Stadium T3 konnte dieses Tendenz allerdings nicht erkannt werden. Von den Patientinnen im Stadium 4 waren bei allen positive Lymphknoten vorhanden und keine der Patientinnen erreichte die 5-Jahres-Grenze.

Studien mit ähnlichen Ergebnissen werden in Clinical Gynecologic Oncology beschrieben (Rosen and Malmstrom, 1997). So beschreibt Hacker et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von 98% im Stadium T1 und 90% im Stadium T2, sofern kein Lymphknotenbefall vorlag. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate bei T1 und T2 sank im Vergleich dazu bei Anwesenheit positiver Lymphknoten auf 66%. (Hacker et al., 1983) Ähnliche Ergebnisse konnten den Daten der Mayo Clinic entnommen werden. Bei negativen Lymphknoten betrug

die 5-Jahres-Überlebensrate 90%. Bei schon einem positiven Lymphknoten sank die Überlebensrate auf 57%.

In unserer Studie lag die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Berücksichtigung der Stadieneinteilung bei positiven Lymphknoten bei 25% (n=35), bei Abwesenheit positiver Lymphknoten stieg sie auf über 60% (n=60) an.

Ähnliche Ergebnisse zeigt Tabelle aus Clinical Gynecologic Oncology

Studien	Lymphknotenstatus	Patientenanzahl	Überleben in Prozent
<b>Way (1960)</b>	<b>Positiv</b>	<b>45</b>	<b>42</b>
	<b>Negativ</b>	<b>36</b>	<b>77</b>
<b>Macafee (1962)</b>	<b>Positiv</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
	<b>Negativ</b>	<b>49</b>	<b>70</b>
<b>Collins et al. (1963)</b>	<b>Positiv</b>	<b>19</b>	<b>21</b>
	<b>Negativ</b>	<b>32</b>	<b>69</b>
<b>Franklin, Rutledge (1971)</b>	<b>Positiv</b>	<b>33</b>	<b>39</b>
	<b>Negativ</b>	<b>53</b>	<b>100</b>
<b>Morley (1976)</b>	<b>Positiv</b>	<b>64</b>	<b>39</b>
	<b>Negativ</b>	<b>130</b>	<b>92</b>
<b>Krupp, Bahm (1978)</b>	<b>Positiv</b>	<b>40</b>	<b>36</b>
	<b>Negativ</b>	<b>154</b>	<b>91</b>
<b>Green (1978)</b>	<b>Positiv</b>	<b>46</b>	<b>33</b>
	<b>Negativ</b>	<b>61</b>	<b>87</b>
<b>Benedet et al. (1979)</b>	<b>Positiv</b>	<b>34</b>	<b>53</b>
	<b>Negativ</b>	<b>86</b>	<b>81</b>
<b>Boyce (1985)</b>	<b>Positiv</b>	<b>30</b>	<b>50</b>
	<b>Negativ</b>	<b>49</b>	<b>82</b>
<b>Schimm (1986)</b>	<b>Positiv</b>	<b>33</b>	<b>52</b>
	<b>Negativ</b>	<b>65</b>	<b>77</b>
<b>Großhadern (2001)</b>	<b>Positiv</b>	<b>35</b>	<b>25</b>
	<b>Negativ</b>	<b>60</b>	<b>60</b>

Tab. 14

In unserer Studie, sowie den in der Tabelle gezeigten, wurde nicht zwischen einseitigem und beidseitigem Lymphknotenbefall unterscheiden. Noch in den 80er Jahren war man der Meinung, daß sich die Prognose bei beidseitigem Lymphknotenbefall nicht wesentlich ändere. (Küppers, 2001) Anhand folgender Graphik (Küppers, 2001) lässt sich jedoch die weitere Prognoseverschlechterung bei beidseitigem Lymphknotenbefall im Vergleich zum einseitigen Lymphknotenbefall erkennen:

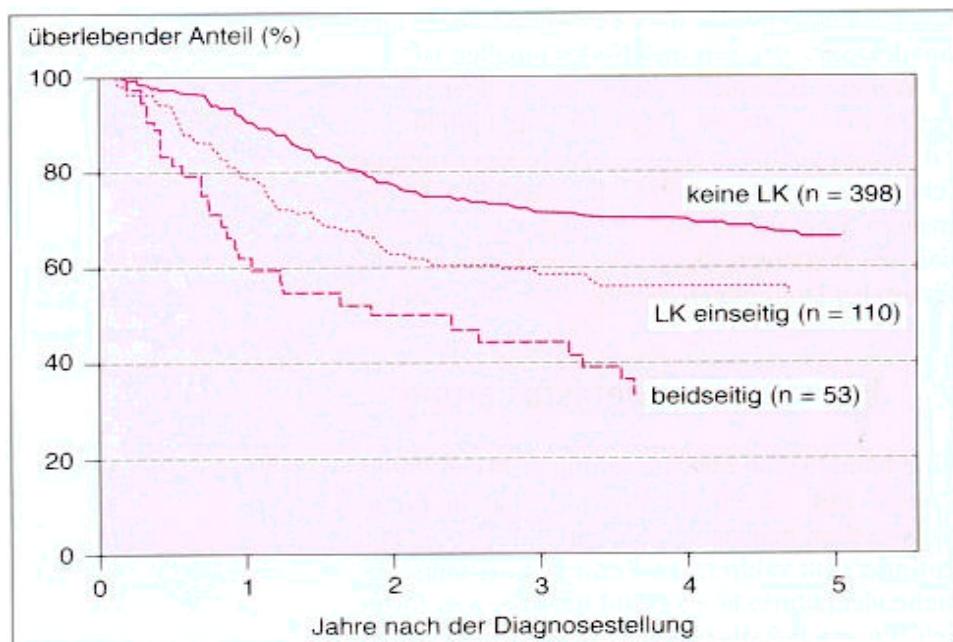


Abb. 32: Prognoseverschlechterung in Abhängigkeit der Ausbreitung des Lymphknotenbefalles nach Küppers und Bender

Bei der Therapie des Vulvakarzinomes steht die primär operative Therapie im Vordergrund. Die primäre Strahlentherapie steht aufgrund einer meist sehr geringen Strahlensensibilität der Vulvakarzinome, als auch einer hohen Empfindlichkeit des vulvären Gewebes, woraus schwere anhaltende Reaktionen resultieren können, eher im Hintergrund und wird nur an wenigen Zentren durchgeführt. Auch liegen die Heilungsergebnisse in den Stadien I und II deutlich niedriger als bei chirurgischen Eingriffen.(Hillemanns, 1991) Eine primäre Strahlentherapie bei inoperablen Fällen oder eine postoperative Strahlentherapie stehen jedoch nach wie vor zur Diskussion.

In unserer Studie wurden daher ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, die primär einer operativen Therapie unterzogen wurden.

Die Mehrzahl der Patientinnen wurde dabei einer Vulvektomie bzw. radikalen Vulvektomie unterzogen, wovon die meisten Patientinnen an Tumoren im T1- und T2-, sowie, wenn auch geringer, T3-Stadium litten. Die Hemivulvektomie wurde selten nur im T1 und T2 Stadium durchgeführt. Auch die Elektrokoagulation wurde selten und eher in den Stadien T1 und T2 durchgeführt. Die hintere Exenteration führte man nur im Stadium T4 durch. Eine genaue Tendenz lässt sich bei der CO2-Laserung nicht erkennen.

Diese Ergebnisse stimmen weitgehend überein mit den bei Hillemanns beschriebenen operativen Vorgehensweisen in Hinsicht auf das T-Stadium. Im Stadium T1 und T2 ist laut Hillemanns die Radikaloperation die Therapie der Wahl. Alternativ könne in diesen Stadien jedoch auch die Elektrokoagulation mit selektiver Nachbestrahlung der Lymphwege angewandt werden. In fortgeschrittenen Stadien sei auch die Radikaloperation die Therapie der Wahl. Im T-Stadium 4 sei nur eine hintere Exenteration zur Lokalsanierung möglich. Der kurative Effekt sei jedoch fraglich. (Hillemanns, 1991) Dies stimmt auch mit unserer Studie überein, da alle Patientinnen im Stadium T4 einer hinteren Exenteration unterzogen wurden und keine der Patientinnen länger als 5 Jahre überlebten.

Das Manual des Tumorzentrum München empfiehlt im Stadium T1 ein radikale lokale Exzision, im Stadium T2 bei einseitigem lateralalen Befall eine radikale lokale Exzision, bei nicht lateral lokalisierten Tumoren eine radikale Vulvektomie. Im den Stadien T3 und T4 ist nur eine radikale Vulvektomie sinnvoll. (Tumorzentrum, 2001 )

Auch die Überlebensraten der Patientinnen sind bei den verschiedenen Operationstechniken unterschiedlich. In unserer Studie haben wir die sehr invasive Vulvektomie, unter der wir radikale Vulvektomie, Hemivulvektomie und einfache Vulvektomie zusammengefasst haben, den weniger invasiven Verfahren wie CO2-Laserung, Elektroresektion und lokale Herdexcision gegenübergestellt. Die vulvektomierten Patientinnen zeigten dabei sowohl eine deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate als auch eine geringere maximale Überlebenszeit als die Patientinnen, bei denen eine der weniger invasiven Methoden angewandt wurde. Dieses Ergebnis ist wohl am ehesten darauf zurückzuführen, daß die weniger invasiven Verfahren hauptsächlich in weniger ausgeprägten Stadien angewandt werden, wie oben schon beschrieben wurde und wie es auch in der Literatur zu lesen ist.

Bei einem Vergleich der postoperativ nachbestrahlten Patientinnen mit den nicht nachbestrahlten Patientinnen, ohne Berücksichtigung der Stadieneinteilung, zeigte sich ein deutlicher Abfall der 5-Jahres-Überlebenskurve zu Ungunsten der postoperativ

nachbestrahlten Patientinnen. Dieses Ergebniss weist jedoch nur darauf hin, daß Patientinnen, die einer postoperativen Strahlentherapie unterzogen wurden, tendentiell eher an Tumoren fortgeschrittenen Stadien litten und in den meisten Fällen bereits positive Lymphknoten aufwiesen. Eine vollkommen einheitliche Vorgehensweise in Bezug auf die postoperative Strahlentherapie ließ sich jedoch anhand unserer Studie nicht erkennen, da auch, wenn auch seltener, Patientinnen mit niedrigen Tumorstadien und negativen Lymphknoten nachbestrahlt wurden. Dennoch zeichnet sich die Tendenz, Patientinnen ohne Lymphknotenbefall nicht zu bestrahlen und Patientinnen mit positiven Lymphknoten zu bestrahlen, mit einer hohen statistischen Signifikanz ab.

Auch bei Gitsch ist zu lesen, daß bei negativen Leistenlymphknoten oder auch nur einem positiven Leisenlymphknoten keine adjuvante Strahlentherapie empfohlen ist. Sollten jedoch mehr als ein positiver Leistenlymphknoten vorhanden sein, so steige auch das Risiko für positive Beckenlymphknoten. In diesem Falle sei eine Bestrahlung der Leisten- und Beckenregion sinnvoll. (Gitsch, 1996)

Ähnliche Empfehlungen gibt das Manual des Tumorzentrum München, wobei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall keiner Strahlentherapie unterzogen werden müssen. Bei 1-2 befallenen Lymphknoten sollte entweder eine pelvine Lymphonodektomie oder eine pelvine Strahlentherapie diskutiert werden, wobei hierzu aufgrund von Einschränkungen der Studie vom Tumorzentrum keine konkrete Empfehlung gegeben wird. (Tumorzentrum, 2001)

Unserer Studie ist zu entnehmen, daß 7 von 57 nichtbestrahlten Patientinnen einen befallenen Lymphknoten aufwiesen. Dies lässt erkennen, daß Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten nicht prinzipiell nachbestrahlt wurden, so wie bei Gitsch beschrieben.

Als wichtiger prognostischer Faktor erwies sich auch das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa. Diese konnte insgesamt nur in 5% aller Fälle nachgewiesen werden. Wenn auch keine statistische Signifikanz zu erkennen war, fiel die 5-Jahresüberlebensrate bei befallenen Lymphbahnen um über die Hälfte ab, nämlich von 50% (ohne Lymphangiose) auf 20% (mit Lymphangiose). Noch deutlicher zeigte sich dies bei der mittleren Überlebenszeit. Diese verkürzte sich bei vorhandener Lymphangiose um das 8fache: von 4 Jahren auf 0,5 Jahre.

Betrachtet man nochmals den Zusammenhang von T-Stadium und angewandter OP-Methode, so erkennt man zwar deutlich, dass die Vulvektomie in fast allen Stadien die am häufigsten

angewandte Methode ist, trotzdem wurden die weniger invasiven Verfahren (Herdexcision, CO2-Laserung, Elektroresektion) vermehrt in den niedrigeren Stadien angewandt, wobei die sehr ausgedehnte radikale Vulvektomie mit hinterer Exenteration ausschließlich im Stadium T4 angewandt wurde.

Wie bei G.Gitsch zu lesen ist, können Tumoren des Stadiums T1, insbesondere Tumoren, die weniger als 20 mm messen, bevorzugt einer "radikalen lokalen Excision" unterzogen werden. (Gitsch, 1996) Auch das Tumorzentrum München weist darauf hin, daß zumindest im Stadium T1a, wobei eine Invasionstiefe von <1mm nicht überschritten wird, eine alleinige lokale Tumorexzision ohne Lymphonodektomie ausreichend ist., während bereits im Stadium T1b eine zusätzliche inguinale einseitige oder beidseitige Lymphonodektomie nötig ist. (Tumorzentrum, 2001)

So wurden am Klinikum Großhadern im Zeitraum unserer Studie zwar insgesamt nur 5 Patientinnen durch eine lokale Herdexcision therapiert, dennoch wurden 3 Herdexcisionen im Stadium T1, eine im Stadium T2 und eine im Stadium T3 durchgeführt, sodaß es hier zu einer Übereinstimmung mit der bei Gitsch beschriebenen Vorgehensweise kommt, wobei die Indikation zur Herdexcision sicherlich individuell auch durch die Multimorbidität beeinflusst wird.

So ist nach Gitsch auch im Stadium T2 eine lokale Excision sinnvoll, sofern es sich um einen unifokalen T2-Tumor handelt. Die Kriterien für die Tiefe und Weite der Resektion sollten denen bei T1-Tumoren entsprechen. Die Exzision muß dabei im Gesunden erfolgen, wobei ein 1 bis 2 Zentimeter großer Sicherheitsabstand zum Tumor eingehalten werden sollte. Eine Lymphonodektomie ist bei allen Tumoren, die das Stadium pT1a (mikroinvasive Karzinome) überschreiten, sinnvoll, da das Risiko einer lymphogenen Metastasierung bei größeren Tumoren deutlich zunimmt.

Obwohl, wie weiter oben schon berichtet, die Vulvektomie in allen Stadien die Methode der Wahl ist, wie es auch unserer Studie zu entnehmen ist, konnte Gitsch anhand mehrerer Studien nachweisen, daß die Ergebnisse der lokalen Herdexcision in den Stadien T1 und T2 durchaus mit den Ergebnissen der Vulvektomie vergleichbar sind. (Gitsch, 1996; Hillemanns, 1991) Zum selben Ergebnis kam das Tumorzentrum München, welches im Stadium T1 eine Rezidivrate von 5,3% nach lokaler Exzision versus 8,1% nach radikaler Vulvektomie angibt. (Tumorzentrum, 2001)

Beim Vergleich von OP-Methode und der Lokalisation des Tumors ergab sich in unserer Studie ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang.

Die Vulvektomie wurde dabei weitgehend unabhängig von der Lokalisation des Tumors am häufigsten durchgeführt. Die Tatsache, daß diese Methode besonders oft bei einseitigem Labienbefall angewandt wurde, ist wohl eher auf die höhere Fallzahl des einseitigen Labienbefalles im Vergleich zu den anderen Lokalisationen zurückzuführen.

Eine Hemivulvektomie wurde ausschließlich bei einseitigem Labienbefall durchgeführt.

Ebenso wurden die weniger invasiven Methoden, wie lokale Herdexcision, Elektroresektion und CO2-Laserung, beinahe ausschließlich in Fällen eines einseitigen Labienbefalles, bzw. eines einseitigen Labienbefalles in Kombination mit einem Befall im Bereich der vorderen / hinteren Kommissur oder der Klitoris durchgeführt. Lediglich die CO2-Laserung wurde in 2 Fällen bei beidseitigem Labienbefall angewandt.

Eine Vulvektomie in Zusammenhang mit einer hinteren Exenteration kam nur dann zum Einsatz, wenn sich der Tumor im Bereich oder in der Nähe der hinteren Kommissur bzw. des Rectums befand.

Beim Vergleich von histologischen Subtypen und dem T-Stadium konnte in unserer Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkannt werden. Es konnte lediglich gezeigt werden, daß das verhorrende Plattenepithel-Karzinom den größten Anteil der Vulvakarzinome darstellt, dicht gefolgt vom unverhornden Plattenepithelkarzinom. Es ist auch zu erkennen, daß das Stadium T4 nur sehr selten auftritt, ohne daß sich dabei ein Zusammenhang zur Histologie erkennen ließe.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem Vorbestehen eines Lichen sclerosus konnte im Rahmen unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

So bestand bei 24 von 104 Patientinnen ein Lichen sclerosus als Vorerkrankung. Die meisten der 24 Patientinnen litten an einem Karzinom in den Stadien T1 oder T2, also eher an Karzinomen mit geringerer Größe. Dies stimmt überein mit einer von Ansink et al. durchgeführten Studie, in der das Vorhandensein von HPV-DNS und Lichen sclerosus in 60 Fällen von Plattenepithelkarzinom der Vulva mittels PCR untersucht wurde. Von diesen 60 Fällen wurde in 19 Fällen ein Lichen sclerosus gefunden. Bei 7 von diesen 19 wurde HPV-DNS registriert. Ferner berichtet Ansink, daß Lichen sclerosus statistisch signifikant öfter bei Patientinnen mit Karzinomen mit niedrigeren FIGO-Stadien gefunden wurde. (Ansink et al., 1994) Ein ähnlicher Zusammenhang ergab sich nun auch in unserer Studie in Bezug auf das T-Stadium. Lichen sclerosus trat verstärkt bei Patientinnen mit Karzinomen in den Stadien T1 und T2 auf.

Als wichtiger ätiologischer und prognostischer Faktor bei Karzinomen im allgemeinen wird häufig der Nikotinkonsum diskutiert.

In unserer Studie konnte man in diesem Zusammenhang erkennen, daß nur ein sehr geringer Teil des Patientenkollektives rauchte. Von den 105 Patientinnen rauchten nur 11. Mit einer hohen statistischen Signifikanz ist ferner der Studie zu entnehmen, daß die meisten Raucherinnen zur Altersgruppe zwischen 50 und 69 gehörten, während in den Altersgruppen über 70 und unter 50 Jahren nur wenige Raucherinnen vertreten waren.

Auch bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen T-Stadium und Nikotinabusus sowie FIGO-Stadium und Nikotinabusus ergab sich eine hohe statistische Signifikanz. Trotzdem ist aufgrund der geringen Fallzahl von Raucherinnen kein eindeutiges Verteilungsmuster erkennbar. Die meisten Raucherinnen litten an einem Karzinom im Stadium T1 bzw. FIGO I.

Ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und dem Differenzierungsgrad des Karzinoms ergab sich in unserer Studie nicht. Die 11 Raucherinnen sind gleichmäßig über alle Differenzierungsgrade verteilt.

## 5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie der Frauenklinik im Klinikum Großhadern wurden im Zeitraum von 1979-1996 die Behandlung, Histologie und Überlebenszeit von 105 Patientinnen analysiert, die an einem Vulvakarzinom primär operativ behandelt worden sind.

Es wurden histologische Prognosekriterien wie histologische Subtypen und Differenzierungsgrad untersucht. Unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren wurde der Therapieerfolg mit der Literatur verglichen. Weiterhin wurde die Häufigkeit des Lymphknotenbefalles analysiert und die klinische Stadieneinteilung nach FIGO und pTNM gegenübergestellt.

Bei der Analyse ergaben sich folgende Resultate:

1. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird beeinflußt vom Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose. Dieser Zusammenhang konnte zwar nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden, dennoch war die Prognoseverbesserung bei jüngeren Patientinnen unter 50 Jahren deutlich zu erkennen.
2. In Bezug auf die Tumorlokalisation fanden wir heraus, daß sich der Tumor meistens im Bereich der Labien befand, wobei der einseitige Befall mit 53% wesentlich häufiger auftrat als der beidseitige Befall mit nur 6%. Ein multifokaler Befall trat mit 17% eher selten auf.
3. Von den histologischen Erscheinungsbildern trat am häufigsten das Plattenepithelkarzinom mit 93% auf, besonders oft das verhorrende (53%).
4. Wir konnten mit statistischer Signifikanz ( $p=0,05$ ) nachweisen, daß die Prognose umso schlechter ist, je undifferenzierter das Karzinom ist. So betrug bei G3 die 5-Jahresüberlebensrate 30%, bei G2 bereits 40 % und bei G1 50%.

5. Bezuglich der Karzinomausbreitung waren häufiger niedrige T-Stadien (T1 36%, T2 48%) als höhere T-Stadien (T3 18%, T4 4%) nachweisbar.

Die kumulierte 5-Jahresüberlebensrate nach der pTNM - Stadieneinteilung betrug im Stadium T1 60%, im Stadium T2 50% und im Stadium T3 20%. Im Stadium T4 überlebte keine der Patientinnen die ersten 5 Jahre. Diese Werte wiesen eine hohe statistische Signifikanz auf.

Eine besonderes Augenmerk ist auch auf den statistisch hoch signifikanten ( $p<0,0001$ ) Zusammenhang von T-Stadien und dem Auftreten von positiven Lymphknoten zu richten.

So bestand im Stadium T1 eine Inzidenz des Lymphknotenbefalles von 11%, im Stadium T2 verdoppelte sich die Inzidenz bereits auf 38%, im Stadium T3 lag die Inzidenz bei 50% und im Stadium T4 bei 100%.

Je früher das Karzinom also erkannt wird und je geringer somit die Tumorausbreitung ist, desto seltener kommt es zum Lymphknotenbefall, wodurch die Prognose deutlich verbessert wird. Dies wird im folgenden Punkt verdeutlicht.

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung von T-Stadium und Lymphknotenbefall konnten bei Vorhandensein positiver Lymphknoten ( $n=35$ ) für das Stadium T1 eine 5-Jahresüberlebensrate von 25%, für das Stadium T2 von 30 %, für das Stadium T3 von 35 % und das Stadium T4 von 0% ermittelt werden. Hierbei zeigte sich jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl keine statistische Signifikanz.

Waren keine Lymphknoten befallen lag mit statistischer Signifikanz die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium T1 bei 65%, im Stadium T2 ebenfalls bei 65% und im Stadium T3 bei 15%. Im Stadium T4 waren immer positive Lymphknoten vorhanden.

Allgemein betrachtet lag die 5-Jahresüberlebensrate bei vorhandenen Lymphknoten bei 25%, während sie bei Abwesenheit positiver Lymphknoten auf 60% anstieg.

6. Die kumulierte 5-Jahresüberlebensrate nach der FIGO-Stadieneinteilung betrug im Stadium 1 60%, im Stadium 2 50% und im Stadium 3 35%. Im Stadium 4 überlebte keine der Patientinnen die ersten 5 Jahre. Es ergab sich dabei eine hohe statistische Signifikanz.

7. Es besteht eine statistisch hoch signifikante Korrelation ( $p=0,000$ ) zwischen den T-Stadien und der jeweils angewandten OP-Methode. Invasivere Verfahren wie Vulvektomie, auch in Kombination mit einer hinteren Exenteration, wurden deutlich häufiger bei höheren T-Stadien angewandt, während weniger invasive Verfahren (Elektroresektion, CO<sub>2</sub>-Laserung, lokale Herdexcision) eher bei niedrigeren T-Stadien angewandt wurden.

Da Karzinome mit höheren T-Stadien prinzipiell eine schlechtere Prognose aufweisen, erreichen auch die Patientinnen, welche vulvektomiert wurden eine geringere 5-Jahresüberlebensrate als die Patientinnen, bei denen eine der anderen Methoden angewandt wurden.

8. Der Zusammenhang zwischen Tumorlokalisation und OP-Methode zeigte hingegen einen statistisch signifikante Korrelation.

Während bei beidseitigem Labienbefall beinahe ausschließlich Vulvektomien durchgeführt wurden, kamen bereits bei einseitigem Labienbefall sowie dem Befall der Klitorisregion und der Region der hinteren Kommissur Hemivulvektomien, Elektroresektionen, Co<sub>2</sub>-Laserungen sowie lokale Herdexcisionen zum Einsatz. Auch bei Kombinationen mit einseitigem Labienbefall wurden gehäuft letztere Methoden angewandt.

Die Vulvektomie war jedoch bei allen Lokalisationen die Methode der Wahl.

9. Patientinnen, welche postoperativ nachbestrahlt wurden, hatten eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als die, die nicht nachbestrahlt wurden.

Da jedoch bevorzugt Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall nachbestrahlt wurden, ist die geringere Überlebensrate eher mit der größeren Ausbreitung des Karzinoms in Verbindung zu bringen.

Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten wurden nicht prinzipiell nachbestrahlt. Diese Vorgehensweise wird auch in der Literatur beschrieben.

10. Wir konnten herausfinden, daß sich die Überlebensrate bei vorhandener Lymphangiosis carcinomatosa deutlich verschlechterte (von 50% auf 20%). Aufgrund der geringen Fallzahl von Patientinnen mit Lymphangiose konnte hier jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden.

11. Auch wenn kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen T-Stadium und Lichen sclerosus zu erkennen war, so konnte dennoch gezeigt werden, daß die meisten Patientinnen, bei denen ein Lichen sclerosus als Vorerkrankung bekannt war, an einem Tumor niedrigeren Stadiums (T1-T2) litten. Ähnliche Zusammenhänge wurden bereits in der Literatur erwähnt.

## Literatur:

1. Andersen, W.A., Franquemont, D.W., Williams, J., Taylor, P.T. and Crum, C.P., Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: two separate entities? *Am J Obstet Gynecol*, **165**, 329-35; discussion 335-6. (1991).
2. Andreasson, B. and Nyboe, J., Predictive factors with reference to low-risk of metastases in squamous cell carcinoma in the vulvar region. *Gynecol Oncol*, **21**, 196-206. (1985).
3. Ansink, A.C., Krul, M.R., De Weger, R.A., Kleyne, J.A.F.W., Pupers, H., Van Tineren, H., De Kraker, E.W., Helmerhorst, T.J.M. and Heintz, A.P.M., Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance. *Gynecologic Oncology*, **52**, 180-184 (1994).
4. Bloss, J.D., Liao, S.Y., Wilczynski, S.P., Macri, C., Walker, J., Peake, M. and Berman, M.L., Clinical and histologic features of vulvar carcinomas analyzed for human papillomavirus status: evidence that squamous cell carcinoma of the vulva has more than one etiology. *Hum Pathol*, **22**, 711-8. (1991).
5. Brinton, L.A., Nasca, P.C., Mallin, K., Baptiste, M.S., Wilbanks, G.D. and Richart, R.M., Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol*, **75**, 859-66. (1990).
6. Buscema, J., Naghashfar, Z., Sawada, E., Daniel, R., Woodruff, J.D. and Shah, K., The predominance of human papillomavirus type 16 in vulvar neoplasia. *Obstet Gynecol*, **71**, 601-6. (1988).
7. Carson, L.F., Twiggs, L.B., Okagaki, T., Clark, B.A., Ostrow, R.S. and Faras, A.J., Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*, **72**, 63-7. (1988).
8. Crook, T., Wrede, D. and Vousden, K.H., p53 point mutation in HPV negative human cervical carcinoma cell lines. *Oncogene*, **6**, 873-5. (1991).
9. Crum, C.P., Liskow, A., Petras, P., Keng, W.C. and Frick, H.C., Vulvar intraepithelial neoplasia (severe atypia and carcinoma in situ). *Cancer*, **54**, 1429-1435 (1984).
10. Duffy, M.J., Cellular oncogenes and suppressor genes as prognostic markers in cancer. *Clin Biochem*, **26**, 439-47. (1993).
11. Ebeling, K. and Sarembe, B., [Principles of prevention, early detection, diagnosis, treatment and after-care of malignant neoplasms of the vulva]. *Zentralbl Gynakol*, **109**, 1337-44. (1987).

12. Figge, D.C., Tamimi, H.K. and Greer, B.E., Lymphatic spread in carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*, **152**, 387-94. (1985).
13. Gerstner, G.J., Gredler, B. and Friedl, H.P., [Epidemiology of vulvar cancer in Austria]. *Gynakol Rundsch*, **28**, 190-2. (1988).
14. Gitsch, G., -Therapy of vulvar carcinoma in the early stages. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, **56**, 63-9. (1996).
15. Green, T.H., Jr., Carcinoma of the vulva. A reassessment. *Obstet Gynecol*, **52**, 462-9. (1978).
16. Hacker, N.F., Nieberg, R.K., Berek, J.S., Leuchter, R.S., Lucas, W.E., Tamimi, H.K., Nolan, J.F., Moore, J.G. and Lagasse, L.D., Superficially invasive vulvar cancer with nodal metastases. *Gynecol Oncol*, **15**, 65-77. (1983).
17. Hepp, Gynäkologische Standardoperationen. In: Hepp (ed.), Enke, Stuttgart (1991).
18. Hietanen, S.H., Kurvinen, K., Syrjanen, K., Grenman, S., Carey, T., McClatchey, K. and Syrjanen, S., Mutation of tumor suppressor gene p53 is frequently found in vulvar carcinoma cells. *Am J Obstet Gynecol*, **173**, 1477-82. (1995).
19. Hillemanns, Präneoplasien und Neoplasien der Vulva, *Spezielle Gynäkologische Onkologie*. Vol. 1, pp. 49-104, Schmidt-Mathiesen (1991).
20. Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B. and Harris, C.C., p53 mutations in human cancers. *Science*, **253**, 49-53. (1991).
21. Hording, U., Junge, J., Daugaard, S., Lundvall, F., Poulsen, H. and Bock, J.E., Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies. *Gynecologic Oncology*, **52**, 241-246 (1994).
22. Karram, M., Tabor, B., Smotkin, D., Wettstein, F., Bhatia, N. and Micha, J., Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid from vulvar dystrophies and vulvar intraepithelial neoplastic lesions. *Am J Obstet Gynecol*, **159**, 22-3. (1988).
23. Kaufman, R.H., Bornstein, J., Adam, E., Burek, J., Tessin, B. and Adler-Storthz, K., Human papillomavirus and herpes simplex virus in vulvar squamous cell carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*, **158**, 862-71. (1988).
24. Küppers, Präneoplasien und Neoplasien der Vulva. In: H.G. Bender (ed.), *Spezielle gynäkologische Onkologie*, pp. 49-92, Urban & Schwarzenberg (2001).

25. Küppers, H.G.B., Praeneoplasien und Neoplasien der Vulva, *Vorsorgeuntersuchung der weiblichen Genitalorgane, der Haut und des Darmes*, H.G. Schnürch (2001).
26. Kurman, R.J., Toki, T. and Schiffman, M.H., Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol*, **17**, 133-45. (1993).
27. Kurman, R.J., Trimble, C.L. and Shah, K.V., Human papillomavirus and the pathogenesis of vulvar carcinoma., **4**, 582-585 (1992).
28. Levine, A.J., Momand, J. and Finlay, C.A., The p53 tumour suppressor gene. *Nature*, **351**, 453-6. (1991).
29. Rosen, C. and Malmstrom, H., Invasive cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*, **65**, 213-7. (1997).
30. Rutledge, F.N., Mitchell, M.F., Munsell, M.F., Atkinson, E.N., Bass, S., McGuffee, V. and Silva, E., Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, **42**, 239-44. (1991).
31. Scheffner, M., Werness, B.A., Huibregtse, J.M., Levine, A.J. and Howley, P.M., The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*, **63**, 1129-1136 (1990).
32. Schrage, R. and Schmid, H., [Epidemiology of vulvar cancer]. *Arch Gynecol*, **228**, 442-3. (1979).
33. Shimm, D.S., Fuller, A.F., Orlow, E.L., Dosoretz, D.E. and Aristizabal, S.A., Prognostic variables in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, **24**, 343-58. (1986).
34. Toki, T., Kurman, R.J., Park, J.S., Kessis, T., Daniel, R.W. and Shah, K.V., Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinicopathologic study using *in situ* hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol*, **10**, 107-25. (1991).
35. Trimble, E.L., Melanomas of the vulva and vagina. *Oncology (Huntingt)*, **10**, 1017-23; discussion 1024. (1996).
36. Tumorzentrum München, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge/Vulvakarzinom. *Manual*, (2001)

Werness, B.A., Levine, A.J. and Howley, P.M., Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*, **248**, 76-79 (1990).

## Tabellarischer Lebenslauf

Geboren am:	22.11.1972 in Straubing
Schulausbildung:	1983-1992 Besuch des St.-Michaels-Gymnasiums der Benediktinerabtei Metten 1992 Abschluß der Allgemeinen Hochschulreife
Studium:	Im WS 1992/93 an der Georg-August-Universität in Göttingen Vom SS 1993 bis zum WS 1995/96 an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg Vom SS 1996 bis zum WS 1999/2000 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Ärztliche Vorprüfung: Frühjahr 1995 in Würzburg Erstes Staatsexamen: Frühjahr 1996 in Würzburg Zweites Staatsexamen: Herbst 1998 in München Drittes Staatsexamen: Herbst 1999 in München
<b>PJ:</b>	Oktober 1998 bis Februar 1999 Chirurgische Universitätsklinik Innenstadt/München (Chirurgie) Februar 1999 bis April 1999 Hospital Militar/Santa Fe de Bogota/Kolumbien (Innere Medizin) April 1999 bis Juni 1999 Städtisches Krankenhaus Neuperlach/München (Innere Medizin) Juni 1999 bis Oktober 1999 am Institut für Radiologische Diagnostik Innenstadt/München (Radiologie)
Weiterbildung:	<b>AiP:</b> 1. Februar 2000 bis 31. Januar 2001 chirurgische Abteilung des Krankenhauses Weilheim. 15. September 2001 bis 15. März 2002 Praxisklinik West, München. (Prof. Krueger, Dr. Kreuzer, Dr. Neumann) <b>Weiterbildungsassistent Orthopädie:</b> 16. März 2002 bis 31. Dezember 2002 Praxisklinik West, München (Prof. Krueger, Dr. Kreuzer, Dr. Neumann) 1. Februar 2003 bis 30. September 2003 orthopädischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Amberg.  1. April 2001 bis 16. Juni 2001 Laborpraktikum im Department of Surgery der Yale University/USA.