

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

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

**Zusammenhang zwischen Anzahl sowie Art entfernter Lymphknoten und dem
Überleben von Patientinnen mit Vulvakarzinom**

Dissertation

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

vorgelegt von
Wolfgang Karl Schiller

aus Regensburg

Jahr 2023

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

Berichterstatter: PD Dr. med. Julia Jückstock

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jakob Linseisen

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2023

Eidesstattliche Versicherung

Schiller, Wolfgang Karl

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Zusammenhang zwischen Anzahl sowie Art entfernter Lymphknoten und dem Überleben von Patientinnen mit Vulvakarzinom

selbständig angefertigt, mich außer den angegebenen keiner weiterer Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftlichen ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft und Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Es gibt keine durch mich früher bestandene oder nicht bestandene Doktorprüfung.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.05.2023

Ort, Datum

Wolfgang Schiller

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

A. Widmung	I
B. Abkürzungsverzeichnis.....	II
1. Einleitung	1
2. Hintergründe des Vulvakarzinoms.....	2
a. Epidemiologie des Vulvakarzinoms	2
b. Pathomorphologie des Vulvakarzinoms	3
c. Risikofaktoren und Präkanzerosen	8
d. Diagnostik.....	9
e. Therapie des Vulvakarzinoms	10
f. Rezidive.....	16
g. Nachsorge.....	16
3. Zielsetzung und Fragestellung	17
4. Patientinnen.....	17
a. Allgemeines	17
b. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie AGO-CaRE-1	18
c. Datenerhebung.....	19
5. Methodik.....	19
a. Statistische Analyse.....	19
I) Bias-Analysen mittels Chi Quadrat.....	21
II) Univariate Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Logrank-Test).....	21
III) Multivariate Analyse (Cox-Regressionsanalyse).....	21
IV) Subgruppenanalysen.....	22
b. Patienten- und Tumorcharakteristika	22
c. operative Therapie	22
d. (Neo-)adjuvante Behandlung	23
e. Rezidive.....	23
f. Überleben.....	23
6. Ergebnisse	24
a. Bias-Analyse der Faktoren mit Chi-Quadrat.....	27
b. Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier (Logrank-Test)	27
I) rezidivfreies Überleben.....	28

II) Gesamtüberleben	39
c. Multivariate Überlebensanalysen mittels Cox-Regression.....	49
I) Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens (DFS).....	51
II) Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens (OS).....	52
d. Subgruppenanalysen: Gegenüberstellung der Multivariaten Analyse des DFS und OS spezieller Patientinnengruppen	53
Subgruppenanalyse 1: Gegenüberstellung Status N0 gegen N1/N2.....	55
Subgruppenanalyse 2: Gegenüberstellung Resektionsstatus Primärtumor R0 gegen R1/R2.....	58
Subgruppenanalyse 3: Gegenüberstellung uni- und bilaterale Lymphonodektomie	60
Subgruppenanalyse 4: Gegenüberstellung Durchmesser Primärtumor $\leq 4\text{cm}$ gegen Durchmesser Primärtumor $> 4\text{cm}$	62
7. Diskussion	65
8. Fazit	69
9. Stärken und Schwächen dieser Arbeit	69
10. Zusammenfassung	71
11. Danksagung	73
12. Anhänge und Tabellen	74
Abbildungsverzeichnis.....	83
Tabellenverzeichnis.....	84
Literaturverzeichnis.....	84

A. Widmung

Meine Dissertation ist allen Frauen gewidmet, die sich den Herausforderungen einer Krebstherapie stellen und auch ihren Familien, aus deren Unterstützung sie in dieser Zeit Kraft und Mut schöpfen.

B. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	= Abbildung
AGO	= Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AWMF	= Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
Begleiterkr.	= Begleiterkrankungen
BMI	= Body-Mass-Index (Formel: = $\frac{\text{Körpergewicht in [kg]}}{\text{Körpergröße in [m]}^2}$)
Ca	= Primärtumor (Carcinoma)
CaRE	= Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer
CI	= Konfidenzintervall
CIN	= Zervikale intraepitheliale Neoplasien
d.F.	= der Fälle
DCF	= Data Clarification Forms
DFS	= rezidivfreies Überleben (disease free survival)
DSS	= Überlebenszeitraum OP bis Tod (disease specific survival)
e-CRF	= electronic Case Report Form
EDC	= Electronic Data Capture
DGGG	= Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Kooperation mit AWMF)
FIGO	= Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HIV	= Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	= Humane Papilloma Viren
HSIL	= High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
IARC	= International Agency for Research on Cancer
ILND	= Komplettentfernung der Leistenlymphknoten (inguinofemoral lymph node dissection)
KI	= Kontraindikation
KKS	= Koordinierungszentrum für klinische Studien
LNE	= Lymphonodektomie (lymphadenectomy)
LSIL	= Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
mi	= Mikrometastasen
NII.	= Nodi lymphoidei (Lymphknoten)

OP	= Operation
OS	= Gesamtüberleben (overall survival)
p.a.	= pro Jahr (per anno)
PFS	= Überleben ohne Verschlechterung des Krankheitsbildes (progression free survival)
R/C	= Radio- und/oder Chemotherapie
RKI	= Robert Koch Institut
SCC	= Plattenepithel-Karzinom (squamous cell carcinoma)
SLN	= Wächterlymphknoten (sentinel lymph node)
S(N)LE	= operative Entfernung des Wächterlymphknotens (sentinel lymph node ectomy)
SLNB	= Biopsie der/des Wächterlymphknoten (sentinel lymph node biopsy)
SPSS	= Statistik-Software von IBM, verwendet in den Versionen 22, 23 und 24 (statistical Package for the social sciences)
Tis	= Karzinoma in Situ nach TNM-Klassifikation
TNM	= Einteilung des Tumors (Tumor, Nodes, Metastases)
UICC	= Union for International Cancer Control ²
VIN	= Vulväre intraepitheliale Neoplasien
WHO	= World Health Organization
WLE	= Systematische Lymphknotenentfernung über den Wächterlymphknoten hinaus (betrifft insb. Leiste und/oder Becken)

1. Einleitung

Die Diagnose Krebs ist ein schwerer Schicksalsschlag für betroffene Menschen. Umso größer ist die Erwartungshaltung der Gesellschaft an die Wissenschaft, im Bereich der Onkologie Fortschritte zu erzielen, deren Resultate betroffenen Patientinnen und Patienten helfen, die Tumorerkrankung zu heilen oder zumindest zu stabilisieren und einer Chronifizierung entgegenzuwirken, gleichzeitig jedoch die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Unabhängig davon gilt es, die aus der Erkrankung resultierenden Symptome möglichst nebenwirkungsarm zu lindern.

Das Plattenepithelkarzinom der Vulva ist zwar mit 3-8% aller Karzinome des weiblichen Genitaltrakts^{30, 45} eine vergleichsweise seltene Erkrankung, dabei jedoch nach Brustdrüsen-, Gebärmutter- sowie Ovarialtumoren die vierthäufigste gynäkologische Krebsform insgesamt^{1, 23} und stellt im Bereich der Vulva mit über 90% die dort häufigste maligne Entartung dar^{4, 14, 45}.

Zwischen 1999 und 2011 wurde in Deutschland eine altersstandardisierte jährliche Inzidenzzunahme des Krankheitsbildes um 6,7% verzeichnet¹⁴ sowie auf gleicher Basis fortgekalkuliert um 5,0% von 1999 bis 2017⁷ jeweils in der Altersgruppe 30-69.

Frauen, die im Vulvabereich Veränderungen feststellen, wird empfohlen, diese zeitnah gynäkologisch untersuchen zu lassen. Falls sich dabei der Verdacht auf eine maligne Entartung ergibt, kann die Vorstellung der Patientin in einer so genannten Dysplasiesprechstunde sinnvoll sein, die von vielen gynäkologischen Zentren Deutschlands angeboten wird. Kolposkopisch und ggf. histopathologisch anhand von Probeexzisionen aus suspekten Bereichen kann hier die Diagnose der Tumorerkrankung gestellt oder ausgeschlossen werden. Die histopathologische Untersuchung dient dazu, prämaligene- von malignen Veränderungen abzugrenzen, deren Stadium zu bestimmen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Im Vordergrund steht dabei aus wissenschaftlicher Sicht die Erfassung und Dokumentation jedes Falls mit langjähriger Verlaufsbeobachtung möglichst in einem Tumorregister, um eine hohe Datenmenge für aussagekräftige statistische Analysen generieren zu können.²⁷

Die chirurgische Tumorexzision gilt nach wie vor als Therapie der Wahl und im fortgeschrittenen Stadium wird den meisten Patientinnen die radikale Vulvektomie mit bilateraler inguinaler und ggf. pelviner Lymphonodektomie empfohlen.^{23, 53} Jüngere Studien weisen darauf hin, dass eine systematische Lymphknotenentfernung gegenüber der reinen (radikalen) Vulvektomie mit einer signifikant erhöhten Morbiditätsrate einhergeht, vor allem aufgrund von Wundheilungsstörungen und Lymphomen, sowie die Lebensqualität der Patientinnen deutlich einschränkt²³. De Hullu et al. konnten 2002 zeigen, dass die weniger invasive Drei-Schnitt-Technik zur Vulvektomie in Verbindung mit Lymphonodektomie im Überlebensergebnis der en-bloc Resektion gleichwertig ist. Bezüglich Entfernung von Leistenlymphknoten verweist der Cochrane-Bericht 2011 dabei auf eine unzureichende Studienlage, empfiehlt jedoch anhand bislang gewonnener Studienergebnisse keine operative Zurückhaltung aufgrund einer daraus resultierend höheren Rezidivrate. Allerdings bedeutet, zumindest im Vergleich der eben erwähnten Operationstechniken, eine erhöhte Rezidivrate nicht zwangsläufig eine geringere Überlebenschance.

8, 18

2. Hintergründe des Vulvakarzinoms

a. Epidemiologie des Vulvakarzinoms

Das Vulvakarzinom kann bei erwachsenen Frauen jeden Alters auftreten. Die Inzidenzraten für ein Vulvakarzinom liegen bei Patientinnen unter 20 Jahren in Deutschland unter 0,2 (Höchstwert zwischen 2003 und 2012: 0,19 (2003), in 6 Jahren des Zeitraums jeweils 0,00) pro 100.000 Einwohner³.

Weltweit wurden 2020 durch die IARC über 45.240 Neuerkrankungen eines Vulvakarzinoms verzeichnet - verglichen mit 14.000 im Jahr 2008 -, womit die Erkrankung zwar weiterhin formal zu den seltenen Krebsformen (IARC-Kriterium hierfür: Inzidenz unter 50.000 p.a.) gehört, in diese Grenzzahl-Berechnung jedoch auch Männer mit einfließen^{6, 15}.

In Deutschland lag die Inzidenz des Vulva-Karzinoms im Jahr 2012 bei durchschnittlich 6,82 (von 100.000 Frauen), was 2.804 belegten Fällen entspricht, wobei Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. zufolge (ausgehend von Zahlen des RKI für 2008-2010) eine Inzidenz von sogar 4000 in Deutschland vermutet wird. Dabei zeigte sich eine kontinuierliche Inzidenzzunahme mit steigendem Alter bis zu einem Altersgipfel von über 85 Jahren mit 30,24 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen³. Darunter sind mehr als 55% der Vulva-Karzinome bei über 70-jährigen^{3, 14} und 73%³ bzw. über 80%⁵³ im Altersbereich 50-84 zu finden^{13, 39}.

2017 entfielen auf Deutschland 943 Vulvakarzinom-bezogene Todesfälle, was einer Mortalität von 1,0/100.000 Einwohnern entspricht³.

Eine Lymphknotenbeteiligung liegt bei 17 – 35,8% aller Vulvakarzinome vor^{12, 37}.

Bezüglich der Entwicklung des Vulvakarzinoms lässt sich im Zeitraum 1999 – 2017 eine jährliche Inzidenzzunahme von 5,0% beobachten^{7, 14}, eine Verschiebung zu jüngerem Erkrankungsalter zeichnet sich ebenfalls ab⁴⁸.

b. Pathomorphologie des Vulvakarzinoms

Die Vulva ist der Überbegriff für den sichtbaren Bereich des weiblichen Geschlechtsorgans. Dazu zählen Schamhügel, große, sowie kleine Schamlippen, Klitoris und der Scheidenvorhof (Vestibulum vaginae)⁴⁵. Die Vagina selbst gehört mit Ausnahme des vaginalen Introitus³⁰ nicht dazu, die Grenze bildet hierbei der äußere Anteil des Hymenalrings⁴⁵.

Das Perineum (Damm) grenzt direkt an die Vulva, ist jedoch ebenfalls kein Bestandteil davon. Allerdings lässt sich im Falle einer Gewebeeränderung im Übergangsbereich der beiden Strukturen oft keine exakte Zugehörigkeit festlegen, weshalb häufig Neoplasien der Dammregion als Vulvakarzinom beschrieben werden⁴⁵.

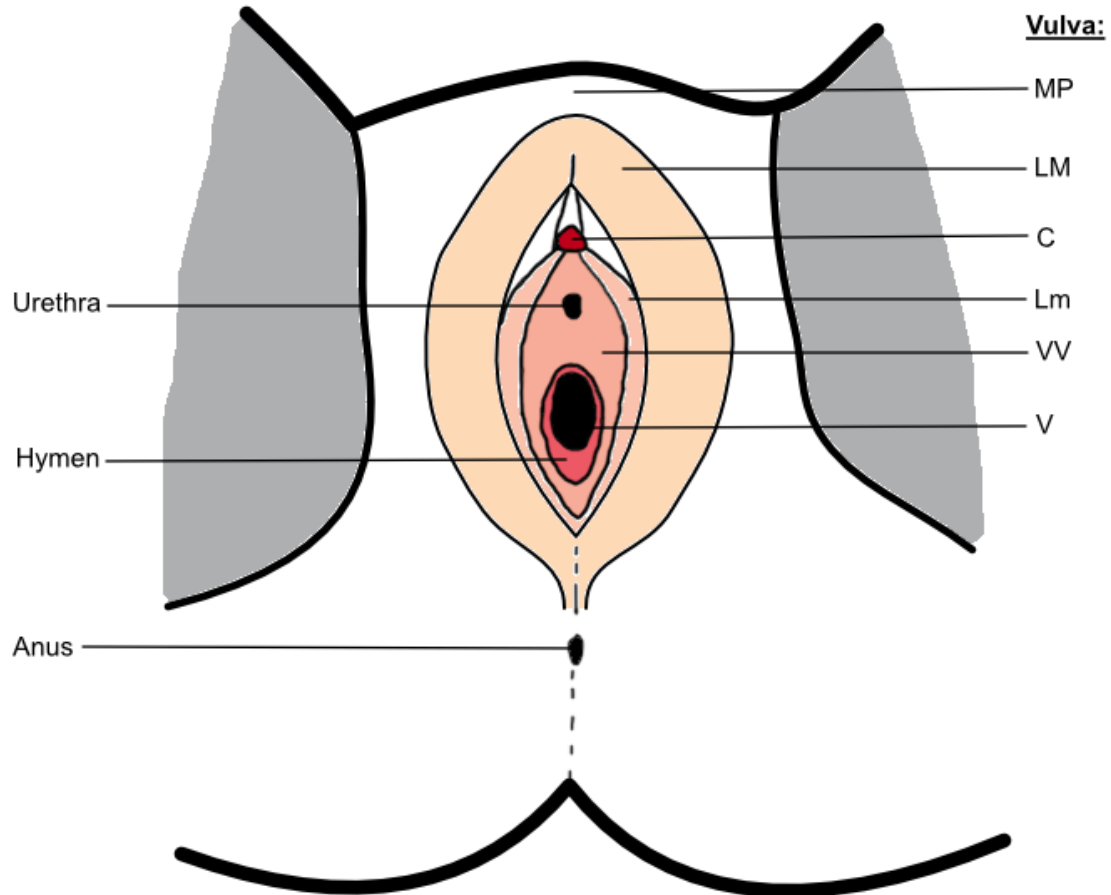


Abbildung 1: Topografie der Vulva

- MP** = Mons pubis (Schamhügel)
- LM** = Labia majora (große Schamlippen)
- Lm** = Labia minora (kleine Schamlippen)
- C** = Klitoris
- V** = Vagina
- VV** = Vestibulum vaginae (Scheidenvorhof)

Am häufigsten in absteigender Reihenfolge ist das Plattenepithel-Karzinom (SCC) der Vulva lokalisiert an den äußeren und inneren Schamlippen, dem Perineum, der hinteren Fourchette (=hintere Kommissur der kleinen Schamlippen), sowie der Klitoris⁴⁵.

Der lymphogene Ausbreitungsweg des Vulva-Abflussgebietes wird im nachfolgenden Bild illustriert. Zu beachten ist dabei, dass sämtliche Strukturen der Vulva jeweils ipsilateral über inguinale bzw. femorale Lymphbahnen abfließen. Die Klitoris stellt

insofern eine Ausnahme dar, als dass sie über die Lymphwege der Urethra bilateral zu den Lymphknoten der Harnblase drainiert, danach in die inguinalen Lymphabflusswege^{9, 28, 30}. Ebenfalls bilateral, dabei jedoch direkt über die Leistenlymphknoten, fließen auch die Mittellinie (bis je 1 cm lateral zu beiden Seiten von der absoluten Mittellinie aus) und der Introitus vaginae ab. Bei einer radikalen Entfernung der oberflächlichen und inguinalen Lymphabflusswege, wie sie aktuell ab einer Primärtumorinvasionstiefe von >1mm empfohlen wird, kann auch der komplette Lymphabfluss einer oder beider unteren Extremitäten unterbrochen sein und damit zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität führen^{20, 23, 33, 53, 58}.

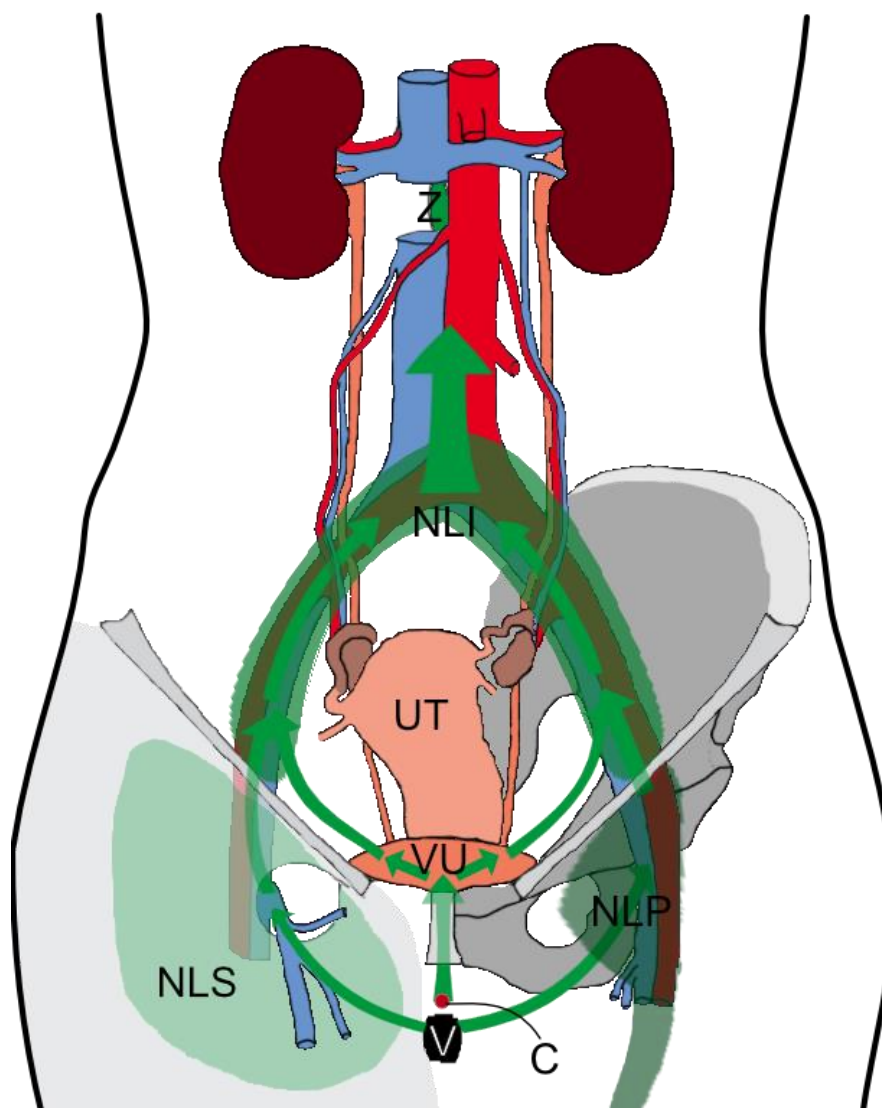


Abbildung 2: Lymphabflusswege beim Vulvakarzinom

V = Vulva ohne Klitoris

- C** = Klitoris
NLS = Nll. inguinales superficiales (oberflächliche Leistenlymphknoten)
NLP = Nll. inguinales profundi (tiefe Leistenlymphknoten)
NLI = Nll. iliaci (Beckenlymphknoten / pelvine Lymphknoten)
Z = Zisterna chyli
VU = Vesica urinaria (Harnblase)
UT = Uterus

Der hämatogene Ausbreitungsweg des Tumors kommt selten und eher im Spätstadium vor. Gleiches gilt für direkt infiltratives Wachstum in Nachbarstrukturen, dennoch wurden der Befall von Vagina, Urethra, Anus, Rektum und Schambein beschrieben⁵⁰.

Pathomorphologie des Vulvakarzinoms:

Nach dem Endometrium-, Ovar- und Zervixkarzinom handelt es sich beim Vulvakarzinom um das am vierthäufigsten auftretende gynäkologische Malignom^{4, 58}. Weiterhin muss bei den vulvären Tumorentitäten zwischen Plattenepithel-Karzinomen (90%), Malignem Melanomen (7%), Adenokarzinomen (inklusive extramammärem Morbus Paget), Basaliomen und Sarkomen (zusammen 3%) unterschieden werden. Weitere Krebsformen kommen histopathologisch vor, jedoch nur als seltene Sonderformen⁵³.

Da nicht-Plattenepithel-Karzinome selten sind, beschäftigt sich diese Arbeit lediglich mit Neoplasien des Plattenepithels der Vulva, wobei im Folgenden nicht zwischen verhorntem und unverhorntem Epithel unterschieden wird.

Das SCC der Vulva zeichnet sich durch langsames, jedoch infiltrierendes, sowie destruierendes Wachstum aus. Aufgrund der umfangreichen Lymphversorgung kommt es häufig zu lymphogener Metastasierung²⁶.

Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) ist als Präkanzerose definiert. Ihre schwerste Form (VIN 3) ist gleichbedeutend mit dem Stadium Tis des Vulvakarzinoms, die im Rahmen weiterer Dysplasiegeschehen in das invasive Stadium T1 des Vulva-Karzinoms übergehen kann.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des vulvären Plattenepithelkarzinoms im Überblick ⁵⁸

Zusammenfassende Übersicht über die TNM-/FIGO-Einteilung des Vulvakarzinoms. (Nach ^{21, 42})		
TNM-Kategorien	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom), VIN III
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva und Perineum
T1a	IA	Tumor <2 cm und Stromainvasion <1 mm
T1b	IB	Tumor >2 cm oder Stromainvasion >1 mm
T2	II	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, unteres Drittel der Vagina, Anus
T3	IVA	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, obere zwei Drittel der Vagina, Blasen- oder Rektumschleimhaut oder ist an Beckenknochen fixiert
N – Regionäre Lymphknoten^a		
N0		Regionäre Lymphknoten nicht befallen
N1a	IIIA(ii)	1-2 Lymphknotenmetastasen je <5mm
N1b	IIIA(i)	Eine Lymphknotenmetastase ≥5mm
N2a	IIIB(ii)	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen <5mm
N2b	IIIB(i)	2 oder mehr Lymphknotenmetastasen, mindestens eine ≥5mm
N2c	IIIC	Extrakapsuläre Ausbreitung
N3	IVA(ii)	Fixierte/ulzerierte Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen		
M0		Keine Fernmetastasen
M1	IVB	Ferntastasen (einschließlich Beckenlymphknotenmetastasen)

^aFIGO III beschreibt alle Tumoren entsprechend FIGO I und II, jedoch *mit Lymphknotenbefall*

c. Risikofaktoren und Präkanzerosen

Zu den Risikofaktoren des SCC zählen sämtliche Einflussfaktoren, die nicht neoplastisch sind, darunter Plattenepithelhyperplasie, Lichen sclerosus, Dermatosen, Nikotinabusus, Genitalwarzen, HPV-Nachweis, Immunsuppression (insb. HIV) und vorangegangene VIN bzw. CIN^{44, 53}.

Das Plattenepithelkarzinom der Vulva kann je nach Kanzerogenese in zwei Subtypen unterteilt werden:

Typ I - HPV-abhängige Form: Dazu zählen alle Vulvakarzinome, denen eine Viruserkrankung mit den anogenitalen HPV-Subtypen 16, 18 und 33 vorangeht, von einer Entstehung über die klassische VIN ist dabei auszugehen. Sie ist im inneren Bereich der Vulva zu finden, da sie histologisch nicht verhornendem Plattenepithel entspringt. Auch wenn Typ I 20-35% ausmacht, ist hier die Inzidenzzunahme zu verzeichnen, die bereits in der Einleitung erwähnt wurde. Das Patientinnenalter beträgt bei Diagnosestellung im Mittel 55 Jahre^{52, 53}.

Typ II – HPV-unabhängige Form: Meist nach chronischer Entzündung, Autoimmungeschehen, differenzierter VIN, häufig in Zusammenhang mit Lichen sclerosus. (Epi-)genetisch findet sich eine Mutation oder Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens. Sie betrifft das verhornende Plattenepithel des Scheidenvorhofs und der Klitoris und stellt mit 65-80% den häufigeren Subtyp dar. Im Mittel erkranken Frauen um das 70. Lebensjahr am HPV-unabhängigen Typ^{52, 53}.

Eine VIN ist gekennzeichnet dadurch, dass sie sich auf das Plattenepithel beschränkt und wurde bis 2014 in 3 Stadien eingeteilt:

- VIN I: leichte Dysplasien im unteren Epitheldrittel
- VIN II: mäßige Dysplasien bis in die mittlere Epithelschicht
- VIN III: alle Epithelschichten sind betroffen, Zellen und deren Kerne sind stark atypisch verändert (=Karzinoma in Situ, Stage Tis des Vulva-Karzinoms)

Eine Therapie ist nur bei VIN III anzustreben und besteht neben lokaler Imiquimod-Applikation aus Ablation/Vaporisation mit Hilfe eines Lasers und ggf. hinterher Einbringung eines Spalthauttransplantates^{4, 11, 50, 55}.

Seit 2014 teilt die WHO Präkanzerosen der Vulva, Zervix und Vagina neu ein. Dies dient der Vereinfachung und führt als neue Begriffe ein²²:

1. LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion), zu der VIN 1 zählen sowie

2. HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion), zu der VIN 2 und 3 gehören

d. Diagnostik

Es existieren zwar bisher weder eine effektive Screeningmethode noch ein zielgerichteter Präventionsansatz, auch da die Erkrankung zu selten ist, jedoch gehört die Inspektion der Vulva zu jeder gynäkologischen Standarduntersuchung^{49, 50, 53}.

Die Symptome des Vulva-Karzinoms können umfassen^{50, 53, 58}:

- Pruritus des äußeren Genitals (häufigster, aber unspezifischer Parameter)
- Schmerzen oder Brennen im Vulvabereich
- Dysurie
- Dyspareunie
- Tastbar vergrößerte Leistenlymphknoten, meist indolent
- übelriechender Fluor genitalis durch Tumorzerfall
- Exulzerierte oder blutende Schwellungen der Schamlippenregion
- Lymphödem oder Bein-/Beckenvenenthrombose bei großem Tumor

Die Diagnostik umfasst zuerst die bereits erwähnte einfache Inspektion der Vulva zusammen mit Vulvo-/Kolposkopie, hierbei lassen sich grob Hautveränderungen (Farbe, Pigmentierung, Oberflächenrelief) und deren Lage beurteilen. Eine genaue Untersuchung ist hierbei sehr wichtig, da bis zu 50% der Neoplasien multifokal auftreten. Zur besseren Darstellung der Neoplasiebereiche kann auch mit einem Wattebausch 3%ige Essigsäure aufgetragen werden. Bei dem Verdacht auf eine Gewebsveränderung sollte eine Stanzbiopsie (ggf. ist eine Knips- oder Exzisionsbiopsie auch möglich) durchgeführt werden – die Indikation hierfür ist großzügig zu stellen^{24, 50, 53}.

Im Rahmen der bereits erwähnten Dysplasiesprechstunde werden auffällige Befunde besprochen. Unbedingt muss im Rahmen der Untersuchung wie eben ausgeführt auch eine Kolposkopie und aus der Biopsie eine Zytologie der Vagina sowie Zervix durchgeführt werden, denn auch wenn infiltratives Wachstum eines Vulva-Karzinoms dorthin selten ist, sind die Untersuchungen obligat.

Bei Diagnose Vulvakarzinom erfolgt die weitere Therapie mit deren Planung in spezialisierten Zentren. Eine Prokto-/Rektoskopie bzw. Urethrozystoskopie dagegen ist zumindest für die Tumorgöße T1-2 fakultativ und eher bei klinischem Verdacht auf Tumorbefall dieser Strukturen zu veranlassen.

Speziell beim Stadium T3 dagegen sind auch Untersuchungen zu Fernmetastasen (Röntgen-Thorax, Leber-sonographie und Skelett-Szintigramm) und die eben erwähnte Zysto- und Rektoskopie durchzuführen.

Ergänzend zur Diagnostik des Nodalstatus ist auch unbedingt die Leiste zu palpieren, bei Verdacht können darüber hinaus im Rahmen der Tastuntersuchung kleine Knoten des Rektums gesucht werden ^{50, 53}.

Neben der somatischen Therapie ist es bei Krebserkrankungen sehr wichtig, betroffene Frauen auch psychosozial zu betreuen. Die operative Therapie geht in der Regel mit einer nicht geringfügigen Veränderung des Körperbildes und der Sexualität einher. Mehrere Vereinigungen haben sich hierzu gebildet, was vermutlich auch mit der wachsenden Bedeutung der Erkrankung zu tun hat, zum Beispiel die Arbeitsgemeinschaft der VulvaKarzinom-SHG ⁵. Diese bietet umfangreiches Fachwissen sowie viele Kontaktadressen und Bezugspersonen unterstützend als Hilfe zur Selbsthilfe. Darüber hinaus ist den Patientinnen unbedingt auch psychoonkologische Hilfestellung anzubieten ⁵⁸.

e. Therapie des Vulvakarzinoms

Die operative Therapie umfasste bis 2000 eine radikale Vulvektomie mit systematischer Lymphknotenentfernung schon bei Karzinomen im Frühstadium (T1-2, N0, M0). Erst in den letzten gut 20 Jahren wurde dieses radikale Vorgehen in verschiedenen Studien kritisch überprüft, um zukünftig die Therapie schonender gestalten zu können ⁸. Aktuelle Informationen zur Behandlung des Vulvakarzinoms findet man auch in der S2k-Leitlinie der DGGG und AWMF ²⁴, welche sich seit 2020 in Überarbeitung und aktuell als S3-Leitlinie im Anmeldeverfahren befindet (Stand 02/2022).

Das therapeutische Konzept gliedert sich heute in 4 Teile:

- operative Entfernung des Primärtumors

- Entfernung von Lymphknoten/-bahnen als übliche Metastasierungswege
- ggf. Radio-/Chemotherapie
- Nachsorge (s.S. 16)

Operativ richtet sich die Sanierung gemäß derzeitigem Stand der Wissenschaft nach der TNM-/FIGO-Klassifikation und der Histopathologie des Tumors.

Tabelle 2: Therapie Vulvakarzinom nach histopathologischem Befund

TNM / FIGO	Operationsmethode	Behandlung Lymphabflusswege	Radio-/ Chemotherapie
T1a / IA		keine, da seltenst nicht N0 ³⁵	keine
T1b / IB (bzw. FIGO III bei N>0)	<p><i>unifokal:</i> radikale lokale Exzision</p> <p><i>multifokal:</i> Erwägung radikale Vulvektomie</p>	<p><i>bei streng einseitiger Ca-Lokalisation (Abstand >1cm zur Mittellinie) und N0-Status:</i> ipsilaterale inguinofemorale LNE</p> <p><i>bei nicht streng ipsilateraler Ca-Lokalisation und/oder N1, N2b-Status:</i> bilaterale inguinofemorale LNE</p> <p><i>bei N2a,c oder N3-Status:</i> ipsilateral pelvine LNE bilaterale inguinofemorale LNE</p>	<p><i>Resektatränder < 3mm und KI für Nachresektion:</i> adjuvante Radiatio des Tumorbettes</p> <p><i>N>0 (außer N1a mit nur einer LK-Metastase) od. T>2 od. LNE-Verzicht wegen schlechter Operabilität:</i> adjuvante transkutane inguinofemorale Radiatio</p>
T2 / II (bzw. FIGO III bei N>0)	<p><i>wie T1, zusätzlich je nach Lokalisation:</i> partielle</p>	<p><i>bei N0, N1 oder N2b-Status:</i> bilaterale inguinofemorale LNE</p> <p><i>bei N2a,c oder N3-Status:</i></p>	<p>primäre R/C, wenn durch OP Inkontinenz droht</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Vaginektomie - Urethrektomie - Resektion des Anus 	ipsilateral pelvine LNE bilaterale inguinofemorale LNE	
T3 / IVA	Bei Einbruch in Nachbarorgane oder Fistelbildung: Exenteration (auch palliativ) Sekundäre Tumorsektion im Gesunden (nach neoadjuvanter R/C) bei inkompletter Remission	radikale inguinofemorale und ggf. pelvine LNE	primäre R/C neoadjuvante R/C soll als Alternative diskutiert werden
TxNxM1 / IVB	Operation nach palliativen Gesichtspunkten		Als Alternative zu einer Operation möglich

Tabelle: 10, 24, 42, 53

Bei radikaler Vulvektomie mit inguinofemoraler Lymphonodektomie wird heutzutage die sog. Drei-Schnitt-Technik statt der früheren En-bloc-Resektion angewendet, da sie gewebesparender ist und mit weniger Wundheilungsstörungen einhergeht^{47, 53, 58}. Generell ist das von der AGO formulierte Ziel die R0-Resektion mit 1cm freiem Randsaum, um das Rezidivrisiko möglichst weit zu reduzieren. Jüngere Studienergebnisse stellen diese großzügige Gewebsentfernung allerdings in Frage und lassen darauf hindeuten, dass ggf. 3-5mm tumorfeier Resektionsrand eine ähnliche onkologische Sicherheit mit sich bringen könnte¹⁶.

Zum Erhalt der Lebensqualität sollen Funktion (Introitusweite) und äußeres Erscheinungsbild der Vulva möglichst erhalten bleiben sowie die Entfernung der Klitoris aufgrund daraus resultierender Orgasmusstörungen nur bei unbedingter Notwendigkeit erfolgen^{10, 24}.

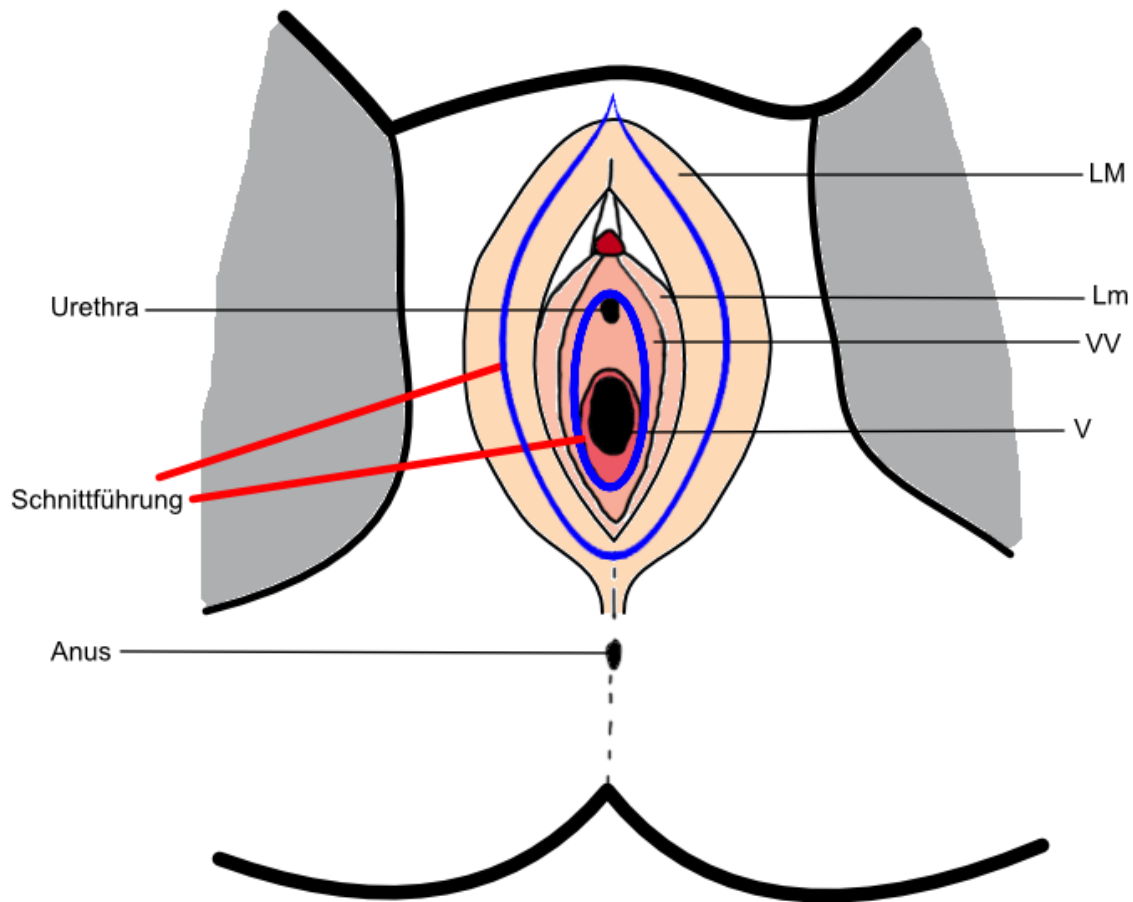


Abbildung 3: Schnittführung bei einfacher Vulvektomie im Rahmen der Drei-Schnitt-Technik

- LM** = Labia majora (große Schamlippen)
- Lm** = Labia minora (kleine Schamlippen)
- V** = Vagina
- VV** = Vestibulum vaginae (Scheidenvorhof)

Im Stadium T2 kann bei absehbarer Inkontinenz, z.B. durch weitreichende partielle Urethrektomie, auch eine Radio(chemo)therapie erwogen werden²⁴. Allerdings muss für eine systemische Chemotherapie berücksichtigt werden, dass die Remissionsrate abhängig vom T-Stadium des Primärtumors für Lokalrezidive und N-Status für Lymphknotenrezidive ist, und die Indikation sollte in Anbetracht der teils erheblichen Toxizität insbesondere bei niedrigen Rezidivraten (T2) streng gestellt werden,¹⁰, ab T3 wird generell eine Radiochemotherapie empfohlen²⁴.

Bezüglich der Lymphknoten ist die aktuelle Empfehlung, bei entsprechender Indikation sowohl oberflächliche (=inguinale), als auch tiefe (=femorale) Lymphknoten zu entfernen – als Richtwert werden 6 Stück pro Seite angegeben. Vor der Indikationsstellung kann neben der Palpation auch eine bildgebende Untersuchung der Leistenlymphknoten erfolgen³⁸.

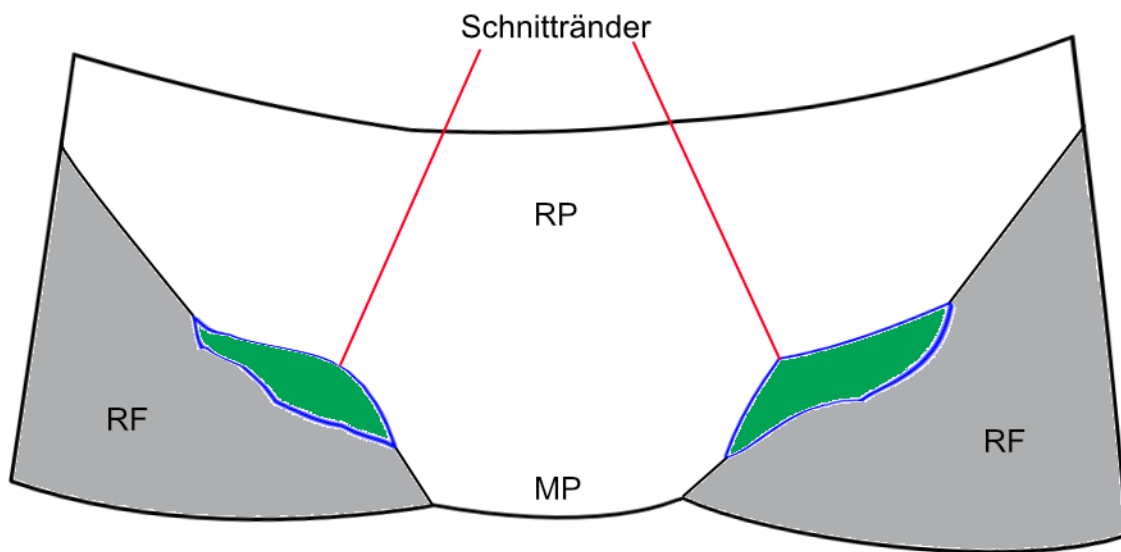


Abbildung 4: Schnittführung bei inguinofemoraler Lymphonodektomie (LNE) im Rahmen der Drei-Schnitt-Technik

- RP** = Regio pubica
MP = Mons pubis
RF = Regio femoralis

Sehr häufige Komplikationen der inguinofemoralen Lymphonodektomie sind u.a.²⁴:

- Wundheilungsstörungen
- Lymphozelen
- therapiepflichtiges Lymphödem des ipsilateralen Beines (>20% der Fälle!)

Eine weniger invasive Methode ist die Sentinel-Lymphonodektomie. Die Voraussetzungen hierfür sind^{24, 50} :

- Maximaler Durchmesser Primärtumor in der Hautebene < 4cm
- Unifokaler Tumor
- Klinisch unauffällige Lymphknoten (ggf. bildgebend verifiziert)
- Erfahrung im Team mit dem Sentinel-Markierungsverfahren („Mapping“)
- Pathologisch-immunhistochemische Zusatzuntersuchung mit Ultrastaging der Lymphknoten
- Nuklearmedizinische Kooperationsmöglichkeit
- Eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile sowie Risiken der Methode
- Absehbar gute Compliance der Patientin für die Nachsorge
- Qualitätskontrolle

Auch wenn alle Voraussetzungen erfüllt sind, muss bei einem positiven Befund des Wächterlymphknotens eine komplette inguinofemorale Lymphonodektomie, bzw. im Falle von Inoperabilität des Primärtumors eine Radio(chemo)therapie, durchgeführt werden⁵⁰.

Als Sentinel-Lymphknoten werden grundsätzlich oberflächliche Leistenlymphknoten betrachtet (s. Abbildung 2: Lymphabflusswege beim Vulvakarzinom auf S. 5), was sich einerseits durch die Anatomie der Lymphabflusswege erklärt und andererseits durch Publikationen z.B. von DiSaia et al.¹⁹ bestätigt wird. Daraus ergibt sich, dass tiefe Leistenlymphknoten lediglich dann von Lymphknotenmetastasen betroffen sind, wenn dies auch für die oberflächlichen Leistenlymphknoten gilt. Die Identifizierung erfolgt beispielsweise mittels intradermaler „blue dye injection“ und anschließend intraoperativ-explorativer Kartierung („mapping“). Zum Teil werden dabei zusätzlich Radiokolloide injiziert, die bei Akkumulation in Lymphknoten mit einem Geigerzähler lokalisiert werden können³².

Bezüglich Radio-/Chemotherapie lassen sich die Empfehlungen wie nachfolgend zusammenfassen²⁴.

Tumorbett: Adjuvante Radiotherapie bei Wundrändern $\leq 3\text{mm}$, wenn Nachresektion von der Patientin abgelehnt wird oder unmöglich bzw. funktionell nicht sinnvoll

erscheint.

Inguinale Lymphabflusswege: Adjuvante Radiatio immer, wenn ein Lymphknoten exulzeriert/fixiert ist, extrakapsuläres Wachstum aufweist, dessen Metastase ≥ 5 mm Durchmesser beträgt oder mindestens 2 Lymphknoten betroffen sind.

Für pelvine Lymphknoten gelten die gleichen Kriterien, sie müssen jedoch separat für diesen Bereich nachgewiesen werden.

Radiochemotherapie: Als primäre Therapie nur bei Inoperabilität sowie auf Patientenwunsch zum Organerhalt. Neoadjuvant kann die Therapieform zur möglichen Vermeidung einer drohenden Exenteration aufgrund des Befalls benachbarter Strukturen und bei lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinomen erwägt werden.

Für eine alleinige Chemotherapie gibt es derzeit keine allgemeine Empfehlung. Dies wird in der aktuell gültigen Leitlinie der AGO mit nicht ausreichender Studienlage beschrieben²⁴.

Die verwendeten Zytostatika sind 5-FU/Cisplatin/Mitomycin^{24, 47}.

f. Rezidive

Rezidive werden unterteilt in

- a) Lokalrezidive: Sie finden sich in der Vulva selbst
- b) Lymphknotenrezidive: Sie entstehen im Lymph-Abflussgebiet der Vulva (s.S. 5)
- c) Fernmetastasierung

Lokalrezidive treten abhängig vom ursprünglichen Tumorstadium auf und reichen postoperativ von 14% bei T1 bis zu einer Remissionsrate von 71% bei T4⁵⁰. Lymphknotenrezidive sind deutlich seltener mit unter 20% inguinal und ca. 5% im Becken, verschlechtern jedoch die Prognose erheblich (5-Jahres Überlebensrate von 15-27%)^{34, 58}.

g. Nachsorge

Die Nachsorge beginnt direkt nach Abschluss der Primärbehandlung. Ihre Bestandteile sind Anamnese, körperliche Untersuchung und ärztliche Beratung sowie

Begleitung. Dabei sind die gleichen Diagnosekriterien und Methoden anzuwenden, wie bei Erstdiagnose der Krankheit^{24, 53}. Die Nachsorge sollte lebenslange Kontrollen umfassen und auch parallel, insbesondere zu Beginn, psychosoziale und psychoonkologische Betreuung beinhalten.

Ein operiertes Vulvakarzinom hat innerhalb der ersten 3 Jahre die höchste Rezidivrate, deshalb sollte die Nachsorge während dieser Zeit in 3-Monats-Abständen erfolgen, danach bis zum 5. postoperativen Jahr halbjährlich, anschließend jährlich.²⁴

3. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war, retrospektiv die Auswirkung des Umfangs der Lymphonodektomie auf das Überleben und die Krankheitsprogredienz von Patientinnen mit Vulvakarzinom zu überprüfen. Insbesondere galt das Interesse der Prognose nach primärer SLE und ob konsekutiv das Rezidivrisiko tatsächlich erhöht ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde folgende Frage untersucht:

Beeinflusst eine systematische gegenüber einer zurückhaltenden Entfernung von Lymphknoten im Rahmen der Primäroperation (Tumorexzision bzw. Vulvektomie) das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben der Patientinnen?

4. Patientinnen

a. Allgemeines

Als Grundlage für diese Arbeit stand der Datensatz der Studie AGO-CaRE 1 zur Verfügung³⁷.

Das Ziel der CaRE-1 Studie war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Wie viele Patientinnen mit Vulvakarzinom weisen zusätzlich Lymphknotenmetastasen auf?

2. Wie beeinflussen die Anzahl positiver Lymphknoten und das Tumorstadium die Krankheitsprognose?
3. Welches Radio-/Chemotherapie-Schema zeigt die größte Effektivität beim Vulvakarzinom?

Die Datenerhebung wurde retrospektiv in 29 deutschen gynäko-onkologischen, nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten, Zentren durchgeführt. Ausgewertet wurden alle Fälle mit Erst- oder Rezidivdiagnose „Vulvakarzinom“ im Zeitraum von 1998 – 2008. Das Patientenkollektiv der Studie umfasst die Krankheitsdaten von insgesamt 1618 Patientinnen.^{36, 37}

b. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie AGO-CaRE-1

Eingeschlossen wurden lediglich Fälle, die folgende Bedingungen erfüllten³⁶ :

- Primäres Plattenepithelkarzinom der Vulva (ohne Stadium Ia) unabhängig von der Art der Therapie
- Patientinnen mit Rezidiv des Vulvakarzinoms, sofern nicht ausschließlich operativ therapiert
- *Alternativ*: Patientinnen mit primärem oder rezidivierendem Vulvakarzinom, die unabhängig vom Nodalstatus Radio-/Chemotherapie erhielten
- Diagnosezeitpunkt des Vulvakarzinoms (Ersterkrankung oder Rezidiv) zwischen 1998 und 2008
- Alter über 18 Jahre

Ausschlusskriterien waren folgende Parameter³⁶ :

- Lediglich benigne oder präkanzeröse Erkrankungen (z.B. VIN)
- Nicht-Plattenepithelkarzinome der Vulva
- Variante verruköses Vulvakarzinom, das sich als sehr seltene Form stets mit Grading 1 durch keine nennenswerten Kernatypien und dem Fehlen von Koilozyten auszeichnet⁴⁵
- Patientinnen mit Rezidiven, die ausschließlich lokal chirurgisch exzidiert wurden
- Das Vorhandensein weiterer Krebserkrankungen, die sich auf die Therapie des Vulvakarzinoms auswirken

c. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert unter 128bit-SSL-Verschlüsselung mit dem EDC-System MACRO bei KKS Marburg.

Das Hauptuntersuchungszentrum ‚University Medical Center Hamburg-Eppendorf‘ nahm zusammen mit dem ‚study office‘ bei jedem Datensatz eine Plausibilitäts- und Vollständigkeitsprüfung vor.

Die Zustimmung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg wurde erteilt (Referenznummer PV3658) und die Studie registriert (clinicaltrials.gov NCT01304667)³⁷.

Die Datensammlung erfolgte zwischen Februar und Dezember 2011. Alle bis dahin bekannten und relevanten Informationen zu den einzelnen Fällen wurden jeweils durch die einzelnen Studienzentren erfasst.

5. Methodik

a. Statistische Analyse

Sämtliche Tests, diese umfassen Chi Quadrat nach Pearson, den exakten Test nach Fisher, Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Logrank-Test) und die Cox-Regressionsanalyse, wurden zweiseitig durchgeführt. P-Werte unter 0,05 galten dabei als statistisch signifikant, unter 0,01 als hoch signifikant und unter 0,001 als höchst signifikant. Jede Rundung von Prozentzahlen wurde kaufmännisch-summenerhaltend durchgeführt. Die Darstellung der Überlebenskurven erfolgte nach der Kaplan-Meier Methode und basiert auf bivariaten Berechnungen.

Als Zielgrößen für alle Berechnungen dienten:

- Overall Survival (=OS bzw. Gesamtüberleben): Definiert den Zeitraum zwischen Operation des Vulvakarzinoms und dem Tag des Todes, unabhängig von dessen Ursache
- Disease-Free-Survival (=DFS bzw. Überleben): Definiert den Zeitraum zwischen der Primäroperation und Diagnose eines Rezidivs bzw. Tod der Patientinnen

Die Patientinnen wurden in 6 Behandlungsgruppen eingeteilt:

1. keine Operation durchgeführt (n = 62)
Betroffene Patientinnen erhielten entweder eine Radio- und/oder Chemotherapie oder eine rein symptomatische Therapie mit palliativer Zielsetzung.
2. Operation ohne Lymphknotenentfernung (LNE) und ohne anschließende Radio- und/oder Chemotherapie (n = 185)
3. Operation ohne Lymphknotenentfernung (LNE) mit anschließender Radio- und/oder Chemotherapie (n = 50)
4. OP nur mit Sentinel-Lymphknotenentfernung (SLE) unabhängig von der Behandlung mit Radio-/Chemotherapie (n = 84)
5. OP mit systematischer Lymphknotenentfernung (wide lymph node excision bzw. WLE) unabhängig von der Behandlung mit Radio-/Chemotherapie (n = 781)
6. OP mit Sentinel- und konsekutiv systematischer Lymphknotenentfernung unabhängig von der Behandlung mit Radio-/Chemotherapie (n = 261)

Bei Berechnungen, die sich auf das Gesamtüberleben beziehen, ist als Ereignis im Sinne eines statistischen Endpunktes „Tod der Patientin“ definiert. Hierbei wurde nicht zwischen tumorbezogenem Tod oder Tod aus anderer Ursache unterschieden, da dies ohne Obduktion nicht in jedem Einzelfall zweifelsfrei möglich war.

Ereignisse im Rahmen der DFS-Berechnungen sind definiert als „überlebend mit Erkrankung“ oder „Tod“.

Auf eine weitere Unterteilung bezüglich der Covariable ‚R/C‘ (begleitende Radio- und/oder Chemotherapie erhalten) in den Behandlungsgruppen mit Lymphonodektomie wurde verzichtet, da der erwartete Einfluss bereits in einer vorherigen Publikation auf Basis der Studie AGO-CaRE I beschrieben wurde³⁷. Die dort vorgenommenen Analysen ergaben vielversprechende Hinweise für den Vorteil einer kombinierten adjuvanten Radio- und Chemotherapie²⁵, die sich aufgrund der

geringen Fallzahlen der Subgruppen statistisch jedoch nicht vollständig belegen lässt. Eine kurze Zusammenfassung derer Ergebnisse findet sich im Diskussionsteil.

Alle Analysen wurden mit SPSS in den Versionen 22, 23, 24, 25 und 26 durchgeführt (IBM Corp. New Orchard Road, Armonk, New York 10504, USA, 2014-2018). Alle grafischen Aufbereitungen erfolgten sowohl mit SPSS als auch mit Microsoft Excel 2010, 2011 und 365 (Microsoft Corp. One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) und mit Affinity Photo in den Versionen 1.3 bis 1.9 (Serif (Europe) Ltd. The Software Centre, Wilford Industrial Estate Nottingham NG11 7EP, UK).

I) Bias-Analysen mittels Chi Quadrat

Um falsche Zusammenhänge zwischen Gesamtüberleben (OS) sowie rezidivfreiem Überleben (DFS) und den zugrundeliegenden Faktoren auszuschließen, wurde eine Analyse möglicher Confounder bzw. Bias durchgeführt.

Für die jeweiligen Analysen fand der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie der exakte Test nach Fisher Anwendung.

II) Univariate Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Logrank-Test)

Die univariate Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Logrank-Test) diente dem Zweck, Faktoren, die vollständig unabhängig vom Gesamt- und rezidivfreiem Überleben sind ($p > 0,1$), aus der nachfolgenden multivariaten Überlebensanalyse auszuschließen und um herauszufinden, welche Parameter der Einzelfaktoren sich protektiv auf das OS/DFS auswirken.

III) Multivariate Analyse (Cox-Regressionsanalyse)

Die Auswertungen im Rahmen der Multivariaten Analyse wurden mittels Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und die Ergebnisse auf Basis der Statistik-Literatur von Schendera et al. sowie Weiß et al. interpretiert^{46, 56}.

IV) Subgruppenanalysen

In den vier Subgruppenanalysen (s.S. 53) wurde die Multivariate Analyse aufgeteilt nach jeweils zwei Gruppen separat voneinander durchgeführt, um herauszufinden, ob bei den jeweiligen Subgruppen besondere Einflüsse in der Therapie – insbesondere in Hinblick auf den Umfang der Lymphonodektomie – berücksichtigt werden müssen.

b. Patienten- und Tumorcharakteristika

Für sämtliche Berechnungen wurden zuzüglich zur Operationsmethode 13 weitere Parameter ausgewählt, von denen ein denkbarer Einfluss auf das Überleben der Patientinnen ausgeht und die auch überwiegend in der Literatur beschrieben sind. Eine genaue Darstellung mit Fallzahlen ist der Deskriptiven Statistik (Tabelle 15 auf S. 74) zu entnehmen.

Der Nodalstatus N3 wurde im Rahmen der Datenerhebung nicht dokumentiert und findet somit im Rahmen der Arbeit keine Erwähnung.

Unter Multimorbidität versteht die DEGAM das Vorliegen mindestens dreier chronischer Erkrankungen, somit trifft für jede Patientin das Kriterium Multimorbidität zu, wenn neben dem Vulvakarzinom zwei weitere Diagnosen gemäß dieser Definition vorlagen.

Der Tumordurchmesser bezieht sich rein auf das histopathologische Maß des Primärtumors und unterscheidet sich somit von der Tumorgroße nach TNM-Klassifikation (s. Tabelle 1 auf S. 7). Da die Grenze 4cm des Primärtumors im wissenschaftlichen Umfeld bedeutend ist und durch die TNM-Klassifikation nicht abgebildet wird, fand der Tumordurchmesser als separater Faktor Einschluss in die Berechnungen.

c. operative Therapie

Eine R0-Resektion bezeichnet beim Vulvakarzinom eine Gewebsentfernung mit mindestens 10mm tumorfreiem Randsaum in alle Richtungen⁴¹.

Die Lymphknotenentfernung wurde im Rahmen der Studie unterteilt in

- SLE
- Unilaterale inguinofemorale LNE

- Bilaterale inguinofemorale LNE
- Unilaterale pelvine LNE
- Bilaterale pelvine LNE

Zusätzlich wurde die Anzahl entfernter und von Tumorzellen befallener Lymphknoten registriert. Die WLE schließt im Rahmen der hier durchgeführten Berechnungen sämtliche Fälle mit inguinofemoraler und/oder pelviner Lymphonodektomie ein, unabhängig davon, ob sie bi- oder unilateral durchgeführt wurde.

d. (Neo-)adjuvante Behandlung

In der Studie AGO-CaRE-1 wurden die Behandlungsintentionen unterteilt nach neoadjuvant, adjuvant, eine Kombination aus beidem und palliativ. Im Hinblick auf die Fragestellung fanden Fälle mit palliativer Behandlungsintention in den vorliegenden Berechnungen bei fehlender operativer Therapie keine Berücksichtigung. Zudem erfolgte die eben erwähnte Unterscheidung der Radio-/Chemotherapie-Behandlungsintention nicht, da diese bereits Gegenstand anderer Auswertungen auf Basis der genannten Studie ist.³⁷

Darüber hinaus wurde im Rahmen dieser Auswertungen - aufgrund der sonst jeweils geringen Fallzahlen - bei Anwendung einer Radio-/Chemotherapie nicht weiter separiert, ob es sich jeweils um eine Radio-, Chemotherapie oder eine Kombination beider Verfahren handelt.

Eine Übersicht über die unterschiedlichen Therapiearten findet sich in Tabelle 24 auf S.81.

e. Rezidive

Operationsmethode, Art der Lymphknotenentfernung und Radio-/Chemotherapie im Rezidivfall wurden gleichermaßen erfasst wie bei den Primärtumoren. Zusätzliche Angaben stellten lediglich die Lokalisation des Rezidivs (Vulva, Leiste, Becken oder Fernmetastasen), dar und ob zudem noch weitere Rezidive beobachtet wurden.

f. Überleben

Untersucht wurde sowohl der Zeitraum ab Diagnose Vulvakarzinom bis zum Tod (OS) als auch bis zum Eintreten eines Rezidivereignisses bzw. des Todes (DFS).

Jeweils zum letzten aufgezeichneten Patientenkontakt wurde der Überlebensstatus der Patientinnen erfasst.

6. Ergebnisse

Die klinisch pathologischen Parameter der vorliegenden Berechnungen waren: Patientinnenalter, BMI, Tumorgröße, Multimorbidität⁴⁰, ECOG-Status, Resektionsstatus, Grading, Gefäßbeteiligung, Lymphgefäßbeteiligung, Fernmetastasenstatus, Nodalstatus, (Neo-)adjuvante Therapie, Primärtumordurchmesser.

Die nachfolgenden beiden Diagramme beziehen sich auf die Gesamtkohorte der Studie AGO-CaRE1 und geben einen Überblick über die Aufteilung der durchgeführten Behandlung (Abbildung 5) sowie den Status der Patientinnen hinsichtlich der Endpunkte Tod und Rezidiv (Abbildung 6).

In den Diagrammen werden die Patientinnen aufgeteilt nach:

1. Gewählter Operationsmethode
2. Überlebens-/Erkrankungsstatus bei dem jeweils letzten Follow-up im Rahmen der Studie

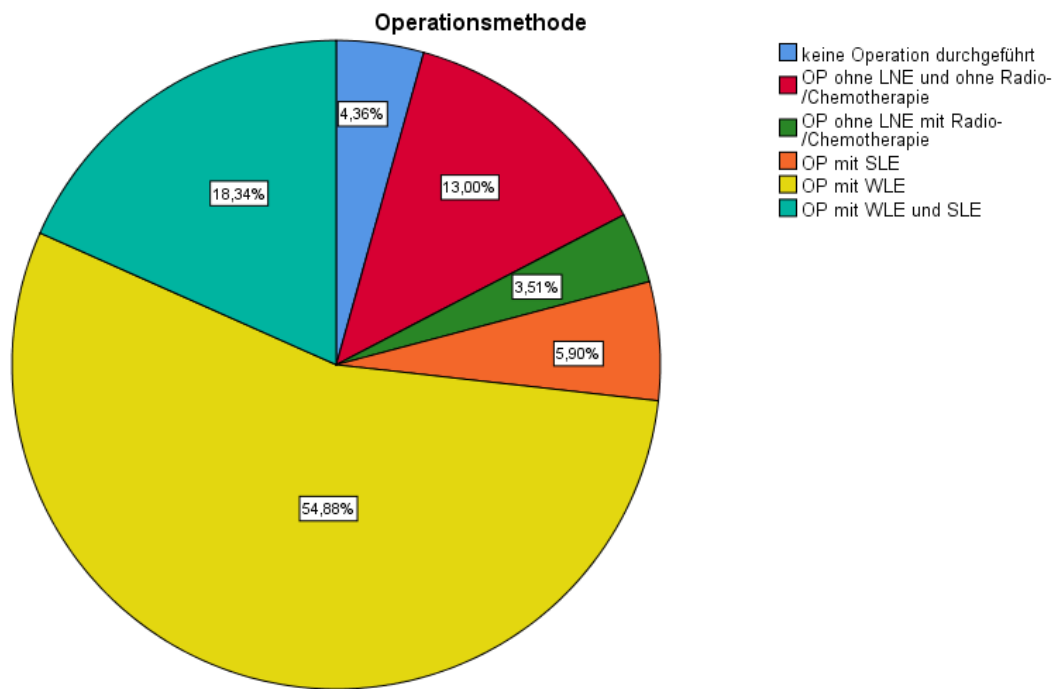


Abbildung 5: Behandlungsgruppen 1-6 (n = 1423) zzgl. 82 Fällen mit unbekannter Operationsmethode

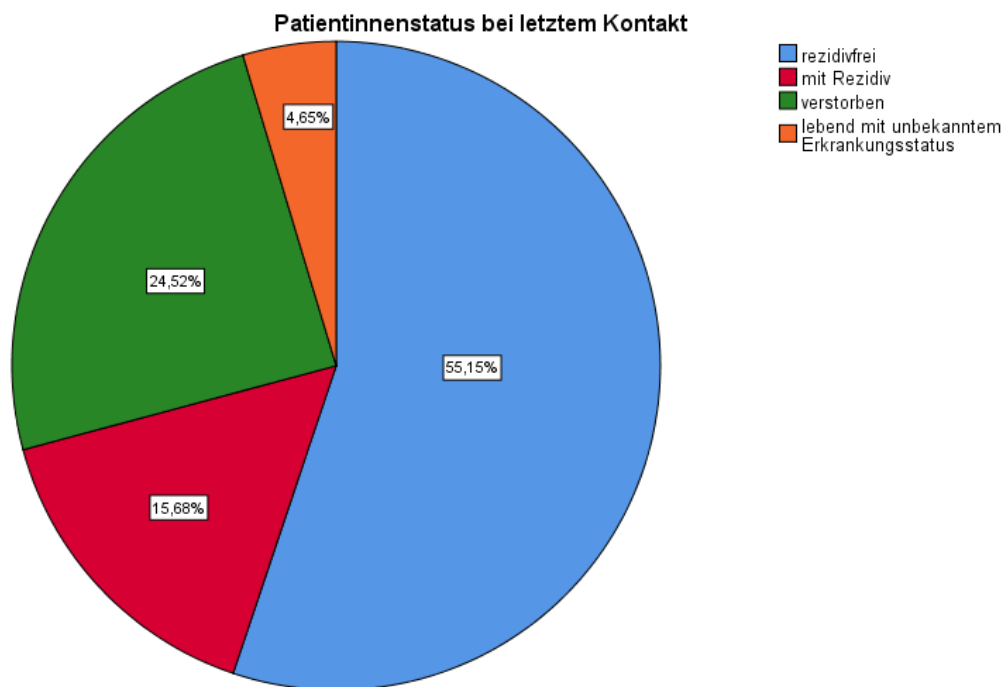


Abbildung 6: Erkrankungsstatus zum Aufzeichnungsende (n = 1505)

Von allen 1.618 Patientinnen der Studie existierten bei 63 keine ausreichenden Angaben zu Diagnosedatum oder Beobachtungszeitraum, somit waren dafür keine Überlebensanalysen durchführbar und die Fälle wurden nicht in die Berechnungen eingeschlossen.

Bei den übrigen 1.555 Fällen liegt der mediane Nachbeobachtungszeitraum ab Diagnose bei 24 Monaten, der längste Nachbeobachtungszeitraum bei 492 Monaten und der kürzeste bei 24 Tagen. Zeiträume von über 120 Monaten ergeben sich daraus, dass einige Erstdiagnosen bereits vor 1998 gestellt wurden und diese somit als Rezidivdiagnose in die Studie eingeschlossen wurden.

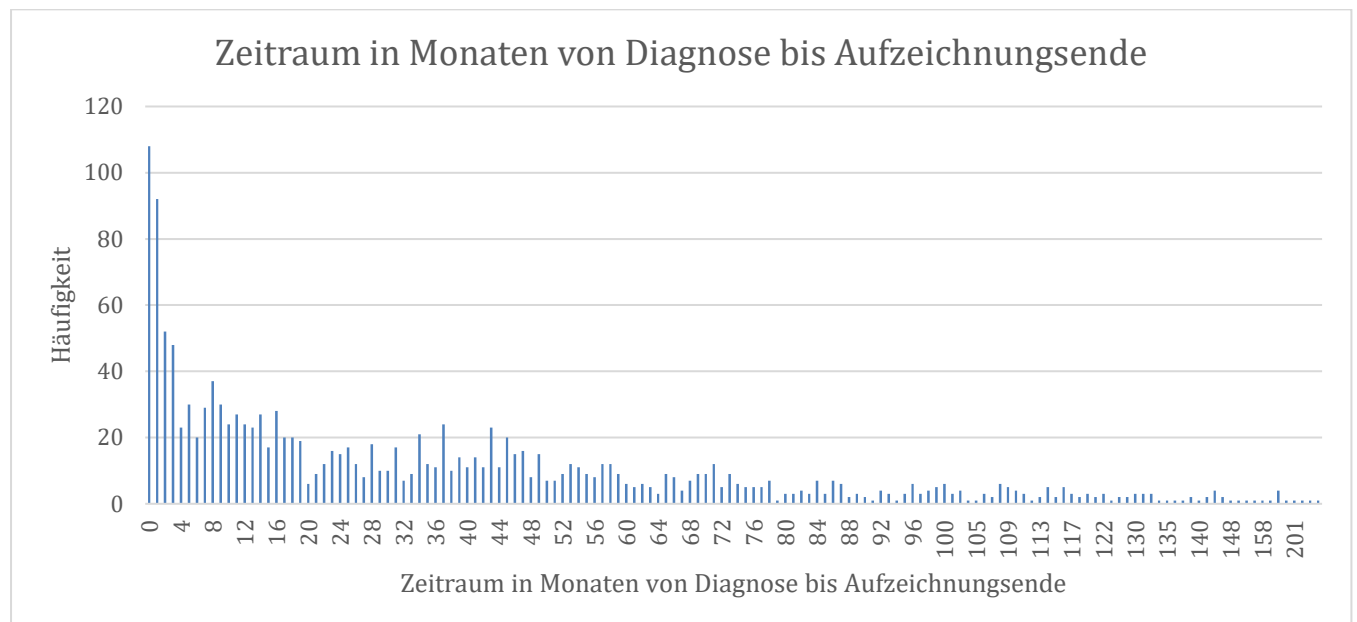


Abbildung 7: Nachbeobachtungszeit in Monaten, n=1505

Von diesen 1.555 Fällen war bei 1.505 zum jeweiligen Ende der Fallaufzeichnung der Überlebensstatus bekannt, die übrigen 50 Fälle wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Der Operationsumfang wurde in 1.423 Fällen ausreichend erfasst, wobei 62 Fälle nicht-operativ versorgt und somit nicht mitberechnet wurden. 235 Operationen erfolgten ohne Lymphonodektomie.

Die übrigen Fälle teilten sich auf in 84 mit reiner SLE, 781 Patientinnen erhielten eine systematische Lymphknotenentfernung der Leisten- und z.T. Beckenlymphknoten

ohne vorangehende SLE und in 261 Fällen wurde sowohl eine Sentinel-, als auch eine systematische Lymphonodektomie durchgeführt.

Aufgrund der im Erhebungszeitraum gültigen Therapieleitlinien für Vulvakarzinome erhielten deutlich mehr Patientinnen (69,4%) eine primäre WLE im Vergleich zu Patientinnen, die primär mit einer SLE behandelt wurden (30,6%) (s. Tabelle 15 auf S. 74).

Aus dem Patientinnenkollektiv (s. Tabelle 15 auf S. 74) wurden zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine systematische der Sentinellymphknotenentfernung überlegen ist, zwei Gruppen selektiert: Einerseits 345 Patientinnen, die eine primäre SLE erhalten haben und nur bei positivem Nodalstatus auch eine WLE (30,6%), daneben 781 Patientinnen mit WLE ohne vorherige SLE (69,4%).

Die beobachteten Patientinnencharakteristika sind in der deskriptiven Statistik im Anhang (s. Tabelle 15 auf S. 74) dargestellt.

a. Bias-Analyse der Faktoren mit Chi-Quadrat

Eine umfangreiche Bias-Analyse der untersuchten Parameter wurde durchgeführt. Die vollständigen Ergebnisse der Berechnungen mit Chi Quadrat und exaktem Test nach Fisher - noch ohne Berücksichtigung der Zusammenhänge mit dem Überleben - sind Tabelle 25 auf S. 82 zu entnehmen.

b. Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier (Logrank-Test)

Für die Überlebensanalysen im Rahmen dieser Arbeit wurden somit 1.126 Patientinnen (s. Tabelle 15 auf S. 74) ausgewertet, die aus den Behandlungsgruppen 4-6 (s. Abbildung 5 auf S.25) stammen und zu denen eindeutige Daten bezüglich gewählter Operationsmethode existierten.

Diese teilen sich auf in 705 (62,6%) rezidivfreie Fälle, 117 (10,4%) mit Rezidiv, 255 (22,6%) verstorbene und 49 (4,4%) lebendige mit unbekanntem Erkrankungsstatus. Letztere Gruppe wurde im Rahmen der Berechnungen für das Gesamtüberleben berücksichtigt, für das rezidivfreie Überleben jedoch zensiert.

I) rezidivfreies Überleben

In 49 Fällen (4,4%) gibt es keine Angaben bezüglich Rezidiven, dem stehen 705 rezidivfreie Fälle (62,6%) gegenüber, in 372 Fällen sind die Patientinnen verstorben oder es wurde ein Rezidiv diagnostiziert (33,0%).

Patientinnenstatus	Fallzahl	Prozent
rezidivfrei	705	62,6%
mit Rezidiv	117	10,4%
verstorben	255	22,6%
lebend mit unbekanntem Erkrankungsstatus	49	4,4%
Gesamt	1.126	100,0%

Tabelle 3: Fallzahlen mit Prozentangabe

Insgesamt konnte für alle Patientencharakteristika - abgesehen von BMI ($p = 0,251$) und ECOG-Status ($p = 0,246$) - ein signifikanter Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben nachgewiesen werden. Eine DFS-Berechnung hinsichtlich Fernmetastasenstatus fand nicht statt, da das Vorliegen von Fernmetastasen (M1) bereits bei Erstdiagnose ein anschließend rezidivfreies Überleben ausschließt.

Somit zeigt sich im jeweiligen Einzelvergleich der Parameter ein längeres rezidivfreies Überleben für Patientinnen unter 65 Lebensjahren ($p < 0,001$), Tumoren der Größe T1b ($p < 0,001$), nicht diagnostizierter Multimorbidität ($p = 0,001$), einem postoperativen Resektionsstatus R0 ($p < 0,001$), Grading G1-2 ($p < 0,001$), fehlender Blut- ($p = 0,038$) und Lymphgefäßbeteiligung ($p < 0,001$) sowie bei geringerem Tumordurchmesser ($p < 0,001$).

Eine nicht vorgenommene Radio- oder Chemotherapie ($p < 0,001$) und eine primär durchgeführte Sentinellymphonodektomie ($p = 0,021$) gehen ebenfalls mit längerem rezidivfreiem Überleben einher, jedoch oft auch mit früherem Tumorstadium, somit soll daraus keine Kausalität abgeleitet werden. Dennoch ist hinsichtlich der SLE zu beachten, dass die Patientinnen trotz Verzicht auf die WLE kein kürzeres rezidivfreies Überleben zeigten.

Eine Übersicht aller p-Werte, Mediane, Confidenzintervalle und zugehörigen Fallzahlen finden sich für das rezidivfreie Überleben in den Tabellen 18, 19 und 20 auf S. 75f.

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

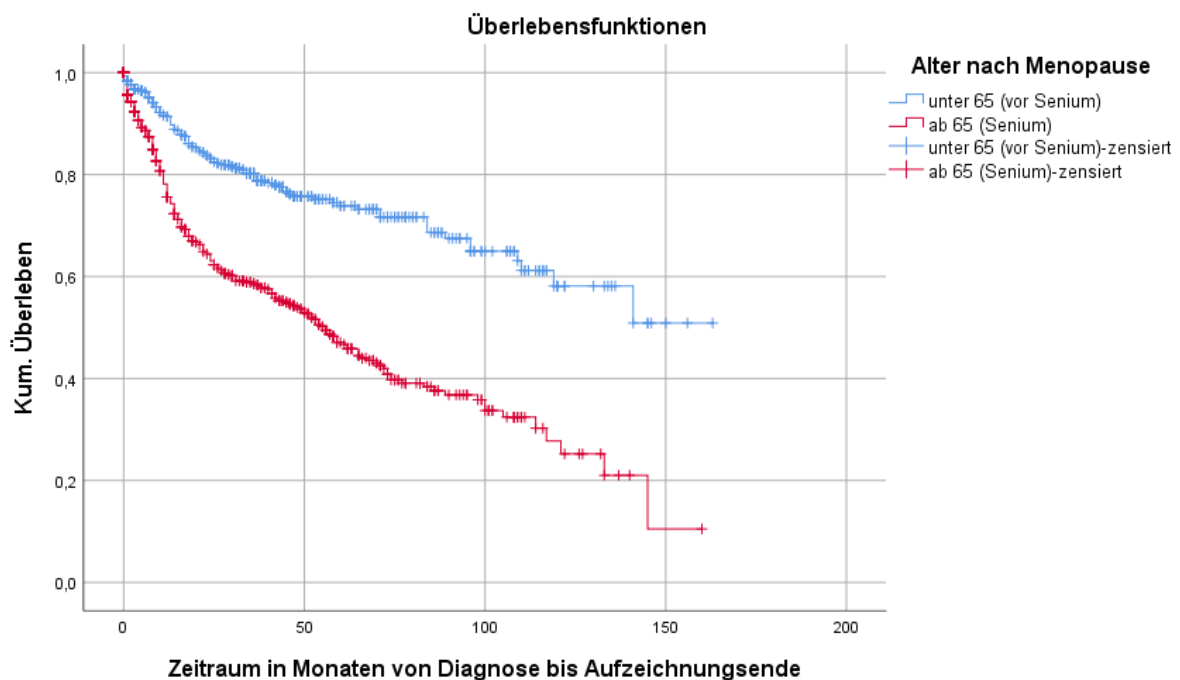


Abbildung 8: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Alter

In Abbildung 8 stellt sich das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von deren Alter zum Diagnosezeitpunkt dar und weist dabei ein längeres DFS für jüngere Patientinnen aus.

Der statistische Unterschied ist dabei hoch signifikant ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen, die mindestens 65 Jahre alt sind (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 56 Monate [46-66, 95%CI]) gegenüber den Patientinnen unter 65 Jahren (mittlere rezidivfreie Überlebenszeit: 114 Monate [106-123, 95%CI]).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit von der Tumorgröße (TNM)

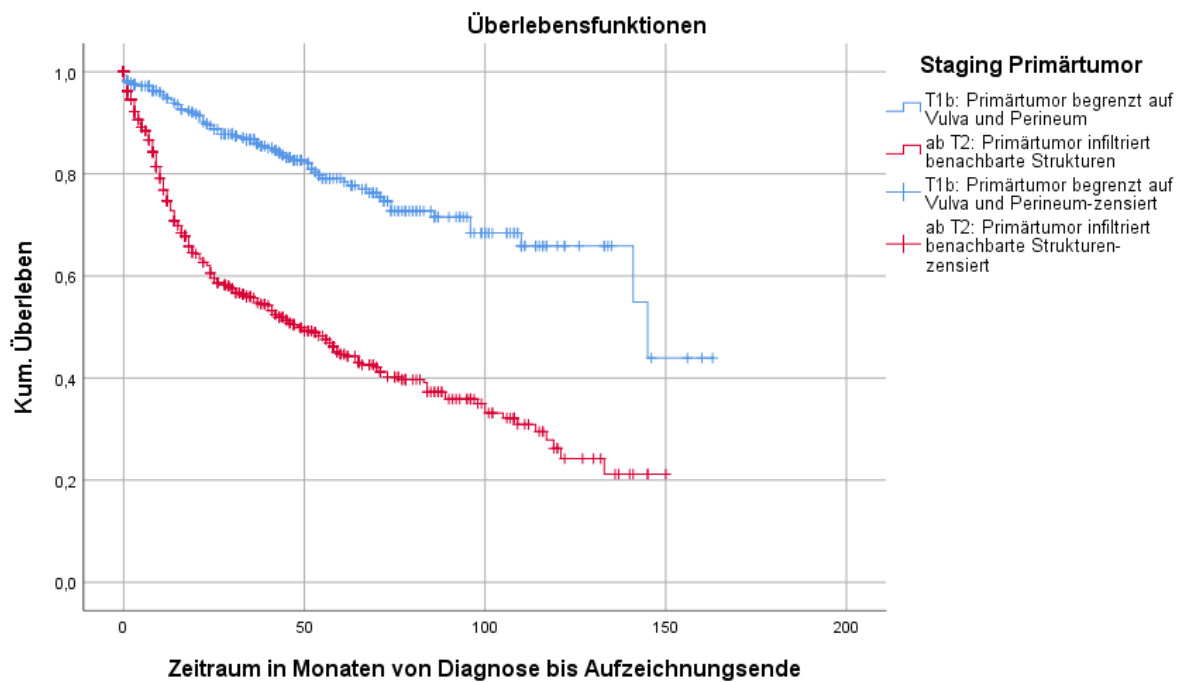


Abbildung 9: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Abbildung 9 gibt das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von deren Tumorgröße (TNM-Klassifikation) zum Diagnosezeitpunkt an und weist ein längeres DFS bei Tumorgröße T1b aus.

Erwartungsgemäß findet sich dabei erneut ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen mit Tumorgröße T1b (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 145 Monate [104-186, 95%CI]) gegenüber denen mit T2 bis T4 (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 49 Monate [39-59, 95%CI]).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit von Multimorbidität

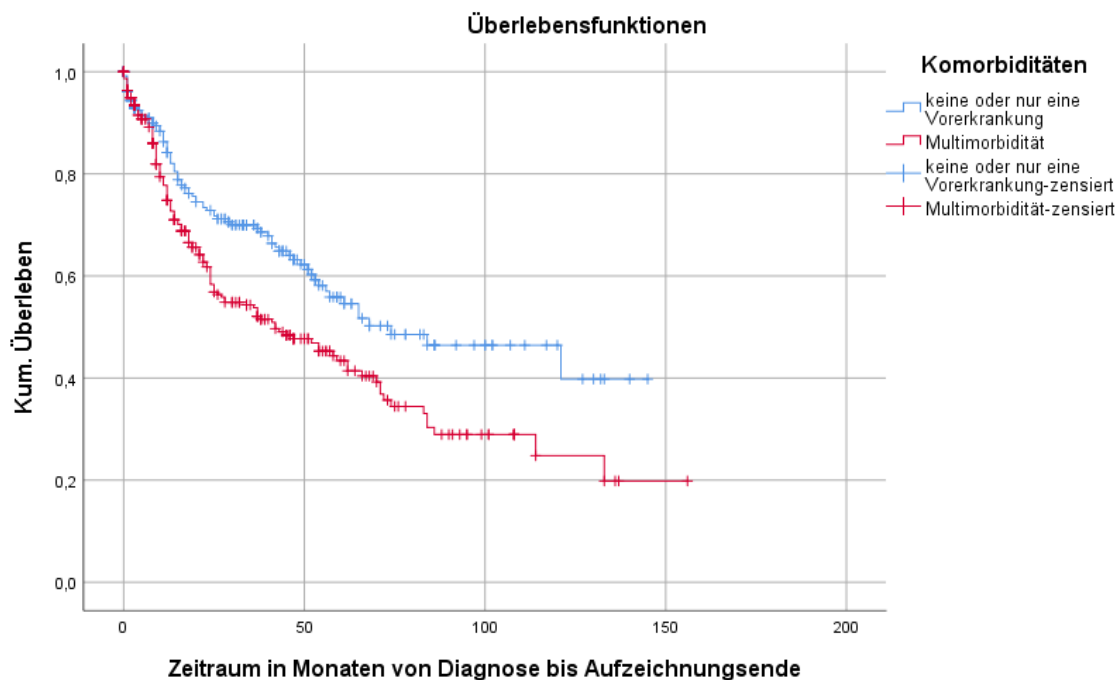


Abbildung 10: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit von Multimorbidität

Abbildung 10 stellt das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von deren Anzahl an Begleiterkrankungen (s.S. 22) dar, jeweils bestehend zum Zeitpunkt der Diagnose Vulvakarzinom. Ein längeres DFS ergibt sich für Patientinnen mit weniger Komorbiditäten.

Der Unterschied ist hierbei höchst signifikant ($p = 0,001$) zwischen den Patientinnen mit höchstens einer Begleiterkrankung (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 74 Monate [37-111, 95%CI]) gegenüber denen mit mindestens zwei Zusatzdiagnosen³⁶ (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 42 Monate [24-60, 95%CI]).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

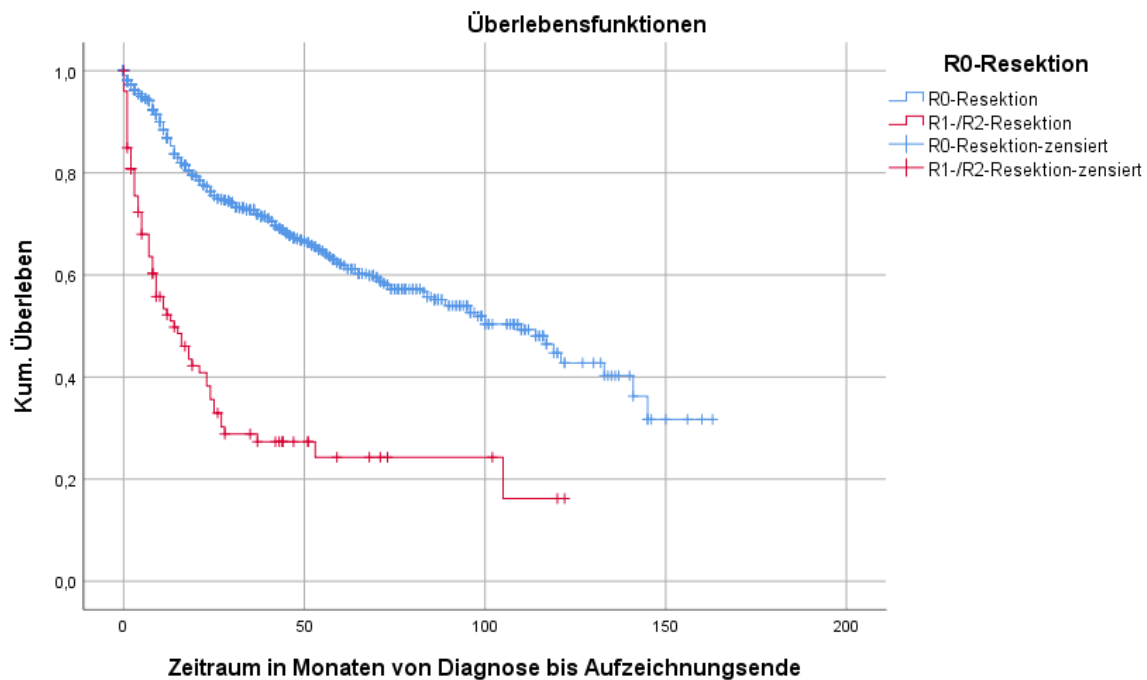


Abbildung 11: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Die Kurven der Abbildung 11 stellen das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von deren Resektionsstatus dar. Wie erwartet zeigt sich bei vollständiger Resektion ein längeres DFS.

Zwischen den Patientinnen, bei denen eine R0-Resektion erreicht werden konnte (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 110 Monate [92-128, 95%CI]) gegenüber denen mit R1-R2 resezierten Karzinomen (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 14 Monate [6-22, 95%CI]) zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Grading (Gx)

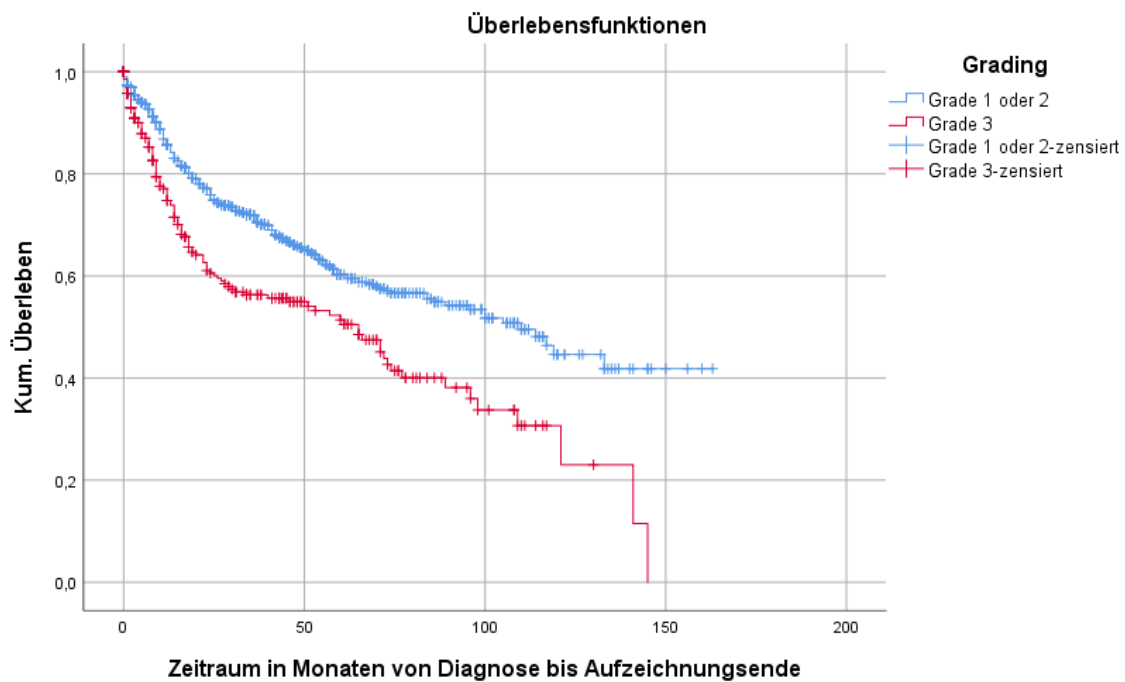


Abbildung 12: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Grading

Abbildung 12 zeigt das rezidivfreie Überleben der Patientinnen in Abhängigkeit vom Status histopathologischer Zelldifferenzierung des Vulvakarzinoms. Ein erhöhtes Grading geht erwartungsgemäß mit verkürztem DFS einher.

Dabei kann wiederum ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen mit Grade 1-2 (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 110 Monate [90-130, 95%CI]) gegenüber denen mit Grade 3 (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 65 Monate [45-85, 95%CI]) dargestellt werden.

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit von der Blutgefäßbeteiligung

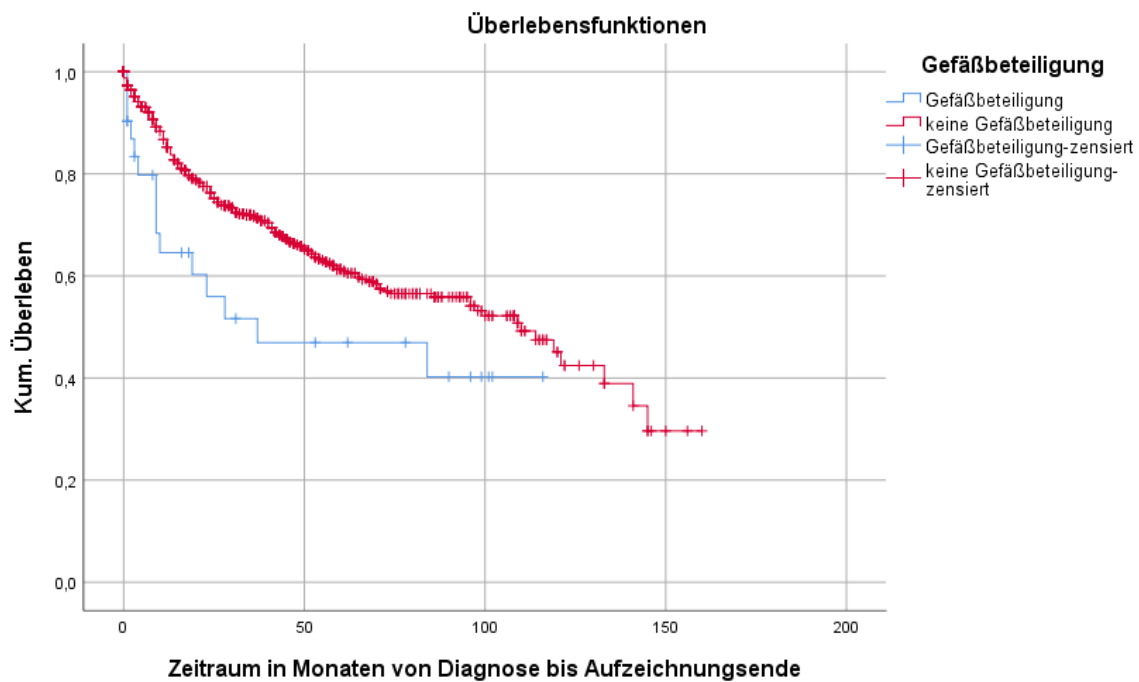


Abbildung 13: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit von der Blutgefäßbeteiligung

Abbildung 13 zeigt das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorzell-Nachweis in Blutgefäßen. Erwartungsgemäß haben Patientinnen mit fehlender Blutgefäßinvasion (mediane Überlebenszeit: 110 Monate [92-128, 95%CI]) ein längeres DFS als diejenigen mit Gefäßbeteiligung (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 37 Monate [0-113, 95%CI]).

Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,038$) bei jedoch geringer Fallzahl der Patientinnen mit nachgewiesener Blutgefäßinvasion ($n = 15$).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit von der Lymphgefäßbeteiligung

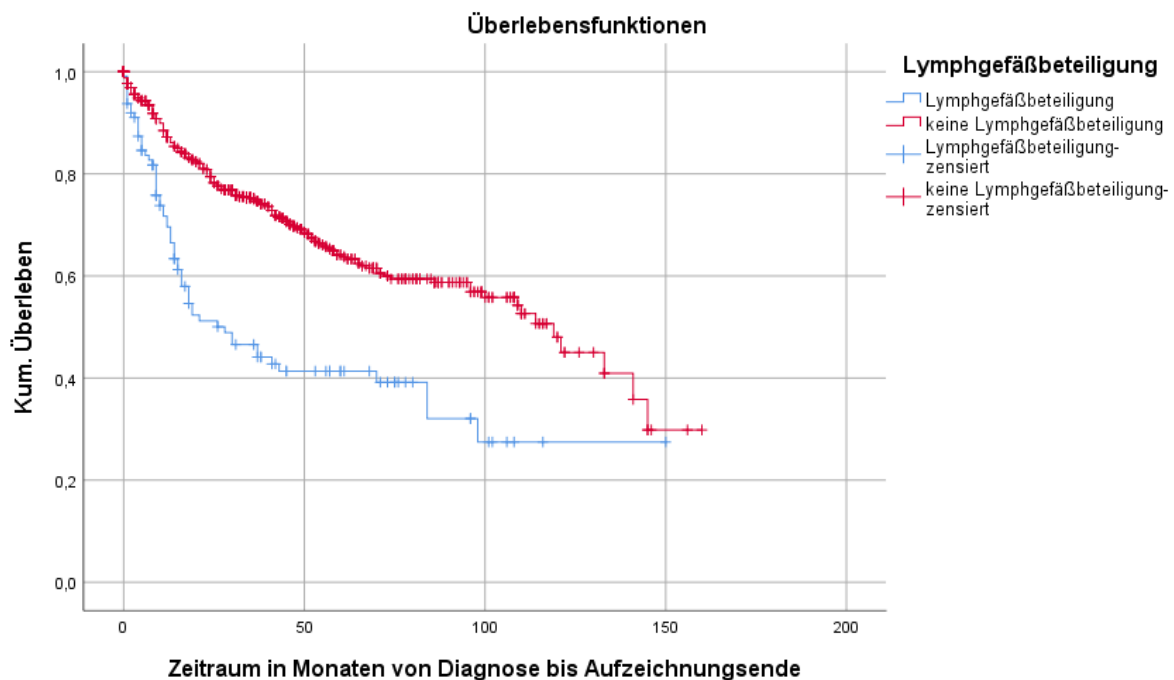


Abbildung 14: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit von der Lymphgefäßbeteiligung

In Abbildung 14 zeigt sich das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von einer Tumorzell-Invasion ihrer Lymphgefäße. Wie vermutet stellt sich dar, dass das DFS bei fehlender Lymphgefäßinvasion verlängert ist.

Es zeigt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen mit Lymphgefäßbeteiligung (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 28 Monate [13-43, 95%CI]) verglichen mit denen, die keine Lymphgefäßinvasion aufweisen (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 119 Monate [99-139, 95%CI]).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Nodalstatus

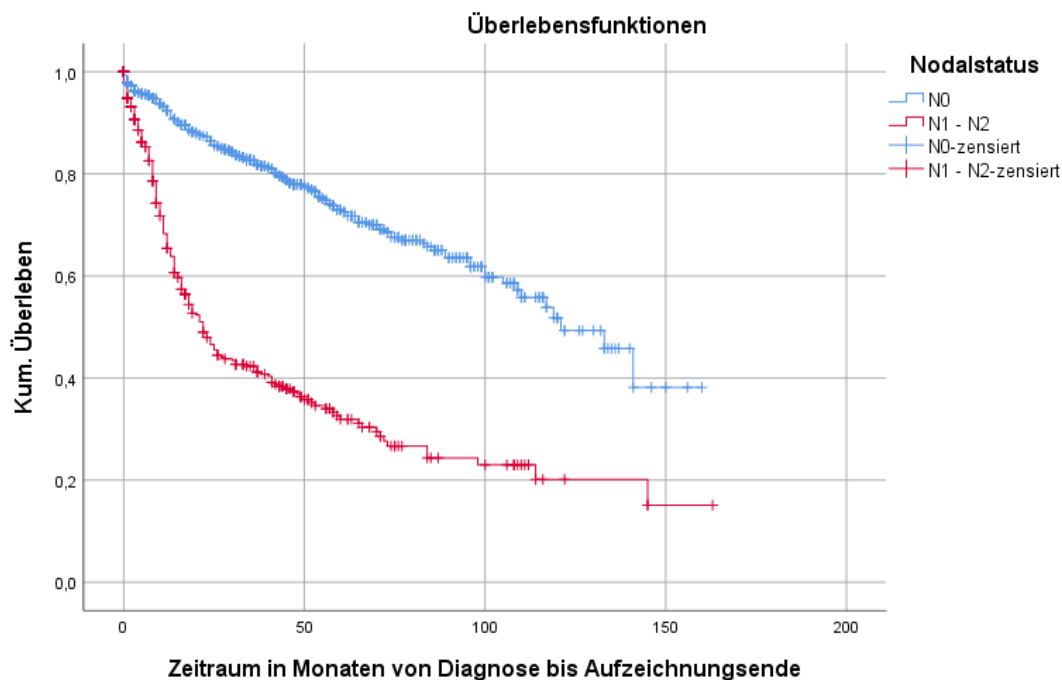


Abbildung 15: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Abbildung 15 visualisiert das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von deren Nodalstatus zum Diagnosezeitpunkt. Auch hier ist ein fehlender Nachweis von Lymphknotenmetastasen mit einem längeren DFS verbunden.

Es errechnet sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen ohne (N0) (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 121 Monate [104-138, 95%CI]) gegenüber denen mit (N1-N2) Lymphknotenmetastasen (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 22 Monate [18-26, 95%CI]).

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit von applizierter Radio-/Chemotherapie

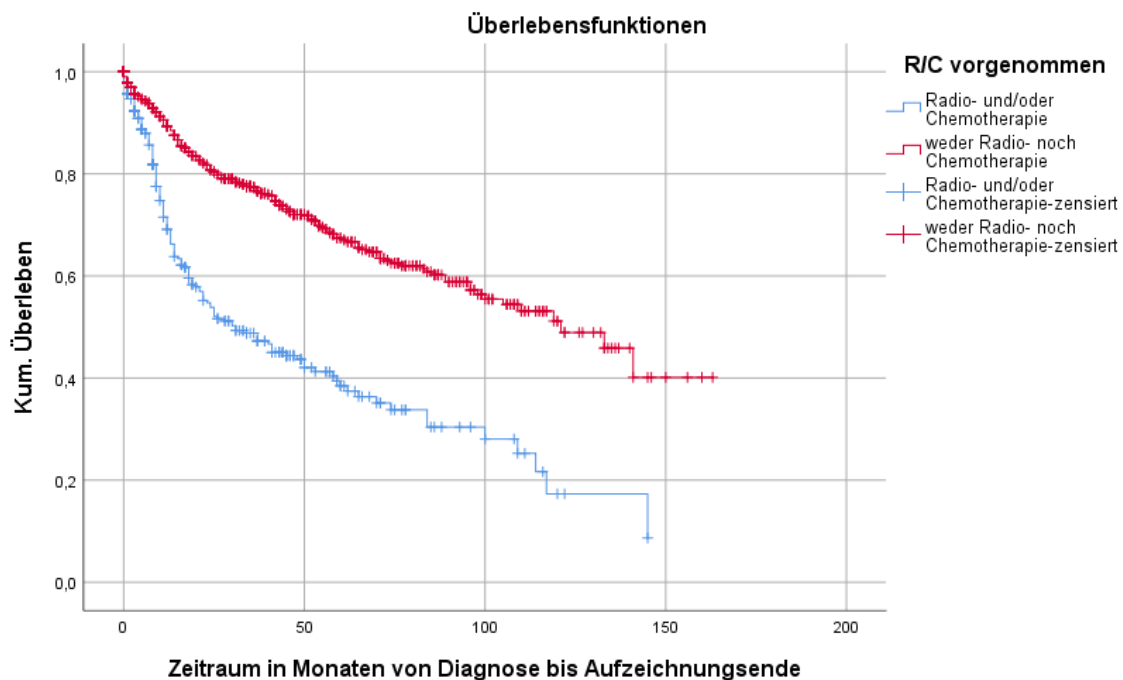


Abbildung 16: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit von applizierter Radio-/Chemotherapie

Die Kurven der Abbildung 16 zeigen das rezidivfreie Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von einer (neo-)adjuvant applizierten Radio- und/oder Chemotherapie (R/C). Man kann daraus ablesen, dass der Verzicht auf eine R/C mit längerem DFS einhergeht.

Der Unterschied stellt sich höchst signifikant ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen mit (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 31 Monate [18-44, 95%CI]) und denen ohne R/C (mediane rezidivfreie Überlebenszeit: 121 Monate [99-143, 95%CI]) dar.

Aus dieser Beobachtung darf dabei nicht abgeleitet werden, dass (neo-)adjuvante Behandlungen kausal eine negative Auswirkung auf das Überleben haben. Ebenfalls berücksichtigt werden muss hierbei, dass Patientinnen mit applizierter R/C z.B. initial eine meist umfangreichere Tumorgößenausdehnung (Tx) aufwiesen, wie sich in der nachfolgenden Tabelle 4 erkennen lässt.

Tabelle 4: Fallzahlen Tumorgröße mit R/C (n = 1.126, davon unbekannt = 43)

	Tumorgröße T1b	Tumorgröße T2-T4
R/C appliziert	51	257
Keine R/C appliziert	381	394

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit von primärer Operationsmethode

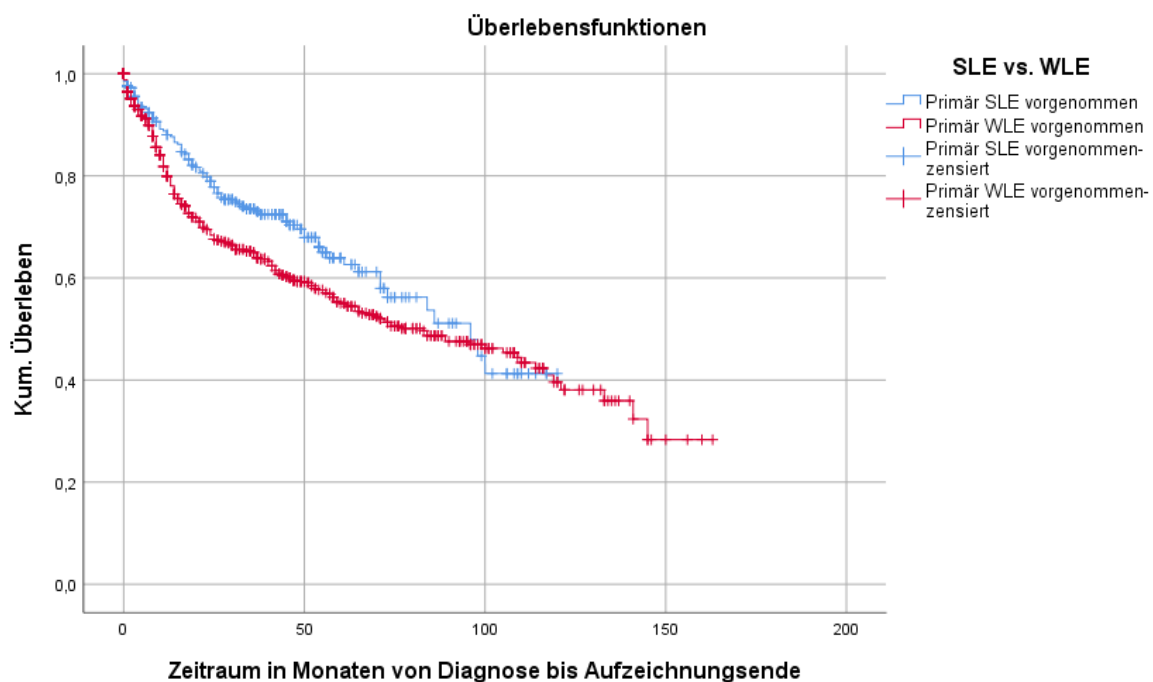


Abbildung 17: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit von der gewählten Operationsmethode

Abbildung 17 visualisiert in Anlehnung an die Fragestellung dieser Arbeit das Überleben von Patientinnen abhängig von der primär gewählten Operationsmethode. Dabei errechnet sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,021$) mit längerem DFS für die Anwendung primärer SLE (mediane Überlebenszeit: 96 Monate [71-121, 95%CI]) gegenüber primär durchgeführter WLE (mediane Überlebenszeit: 83 Monate [61-105, 95%CI]).

Die Graphen schneiden sich hierbei im späteren Verlauf zweimal, was daran liegt, dass bis zum Jahr 2000 fast ausschließlich eine WLE zur Anwendung kam und somit im Verhältnis deutlich weniger Fallzahlen der primär angewendeten SLE mit mehr als

96 Monaten Nachbeobachtungszeitraum existieren. Dies führte zu vorwiegend zensierten Fällen der blauen Linie und konsekutiv zu erwähnter Überschneidung.

DFS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Primärtumordurchmesser

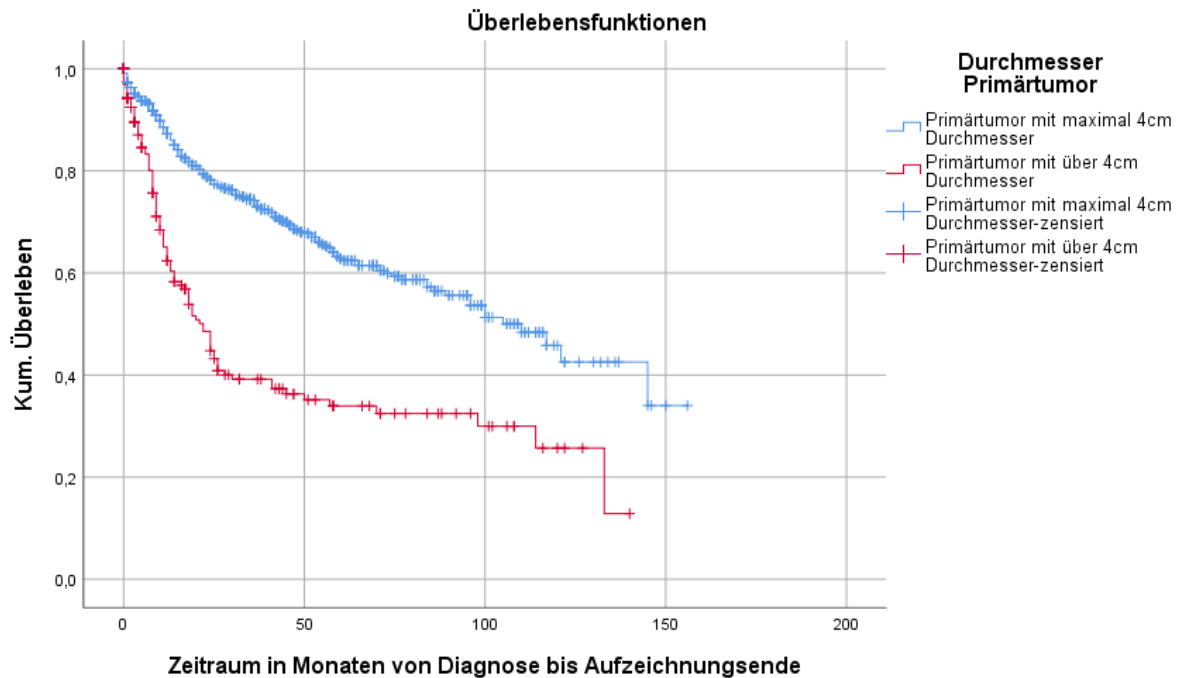


Abbildung 18: Kaplan Meier Kurve für das rezidivfreie Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Durchmesser des Primärtumors

In Abbildung 18 stellt sich das rezidivfreie Überleben der Patientinnen abhängig vom Durchmesser ihres Primärtumors dar. Naheliegenderweise ergibt sich für einen geringeren Tumordurchmesser tendenziell ein längeres DFS.

Hier lässt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patientinnen mit Tumordurchmesser von höchstens 4 cm (mediane Überlebenszeit: 110 Monate [92-128, 95%CI]) und denen mit Primärtumordurchmesser über 4 cm (mediane Überlebenszeit: 22 Monate [17-27, 95%CI]) errechnen.

II) Gesamtüberleben

Bezüglich des Gesamtüberlebens bestand ein signifikanter Zusammenhang mit allen Patientencharakteristika außer BMI ($p = 0,155$) und ECOG-Status ($p = 0,197$) – wie

beim rezidivfreien Überleben – sowie Gefäßbeteiligung und Umfang der Lymphknotenentfernung.

Eine Übersicht für das Gesamtüberleben ist in den Tabellen 21, 22 und 23 auf S. 77f. zusammengefasst. Sofern aufgrund vom Eintreten statistischer Endpunkte in weniger als 50% der Fälle kein Median errechnet werden konnte, ist der Mittelwert angegeben.

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Alter

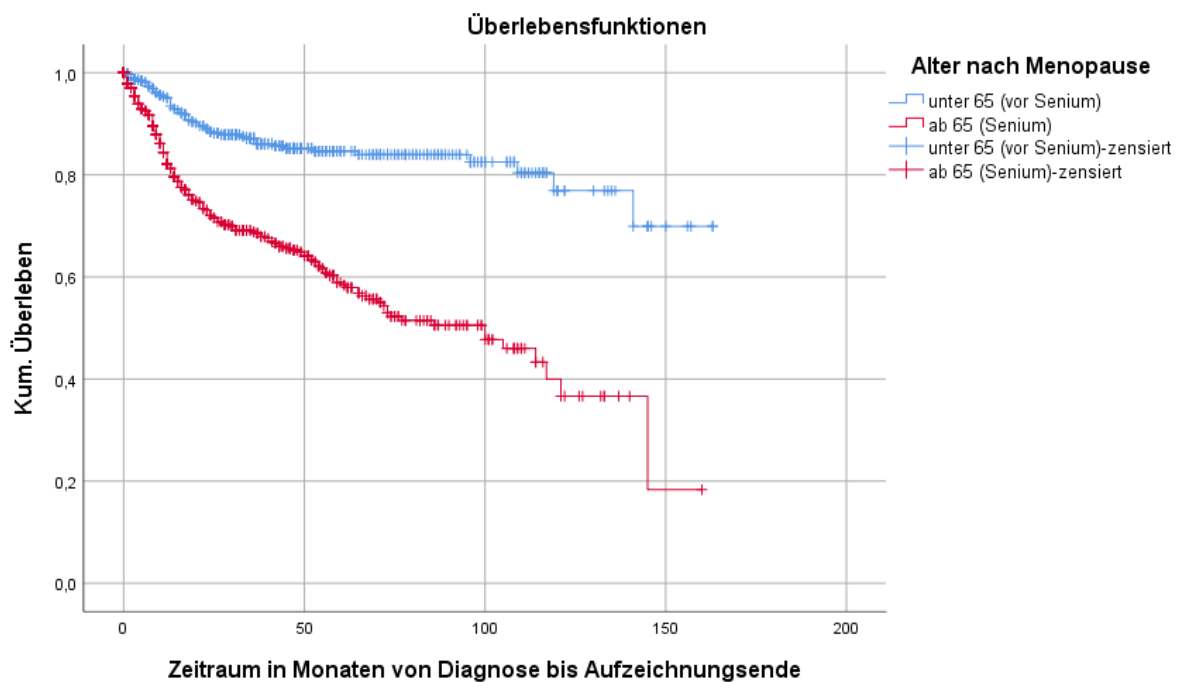


Abbildung 19: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 19 visualisiert das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter zur Diagnosestellung. Es zeigt, dass jüngere Patientinnen eine höhere Gesamtlebenserwartung haben als ältere. Bei den Berechnungen muss man jedoch berücksichtigen, dass ältere Frauen auch ohne Erkrankung eine kürzere Lebenserwartung als jüngere aufweisen.

Statistisch besteht hierbei ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden Parametern Lebensalter mindestens 65 (mediane Überlebenszeit: 100 Monate [74-126, 95%CI]) bzw. unter 65 Jahre (mittlere Überlebenszeit: 135 Monate [128-142, 95%CI]).

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Tumorgröße (TNM)

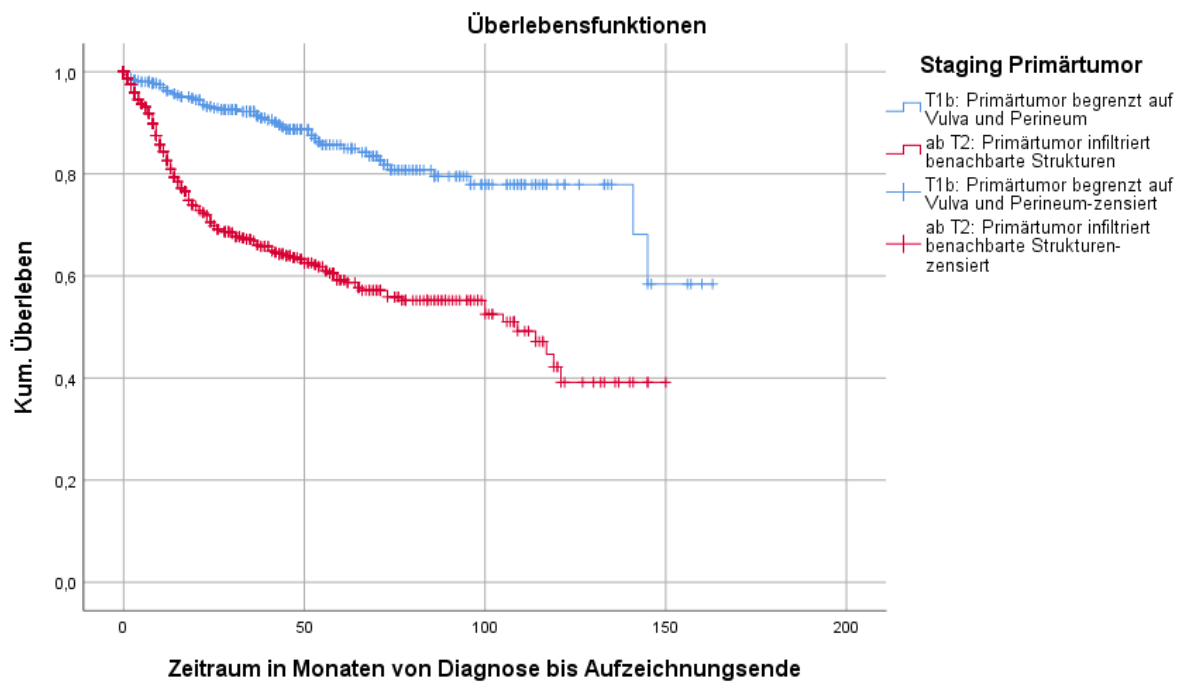


Abbildung 20: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Tumorgröße

In Abbildung 20 lässt sich das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren Tumorgröße bei Diagnosestellung erkennen. Eine geringere Tumorgröße ist meist verbunden mit längerem OS.

Auch hier besteht ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden Parametern T1b (mittlere Überlebenszeit: 133 Monate [125-141, 95%CI]) bzw. T2 bis T4 (mediane Überlebenszeit: 109 Monate [81-137, 95%CI]).

OS der Patientinnen in Abhängigkeit von Multimorbidität

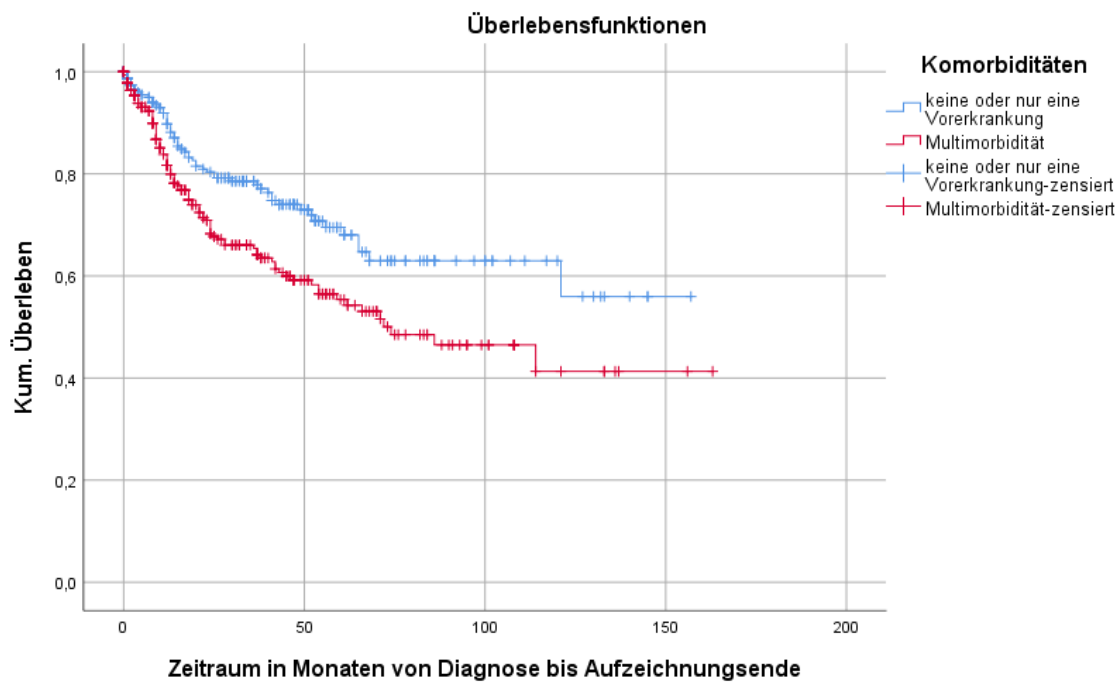


Abbildung 21: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von Multimorbidität

Abbildung 21 stellt das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren Multimorbiditätsstatus bei Diagnosestellung dar. Das Vorliegen von Multimorbidität geht auch mit einem verkürzten Gesamtüberleben einher. Dies ist allerdings auch für Frauen ohne Tumorerkrankung anzunehmen.

Der Unterschied berechnet sich sehr signifikant ($p = 0,003$) zwischen den beiden Parametern mit höchstens einer (mittlere Überlebenszeit: 108 Monate [96-119, 95%CI]) und mehr als einer Begleiterkrankung (mediane Überlebenszeit: 74 Monate [40-108, 95%CI]).

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

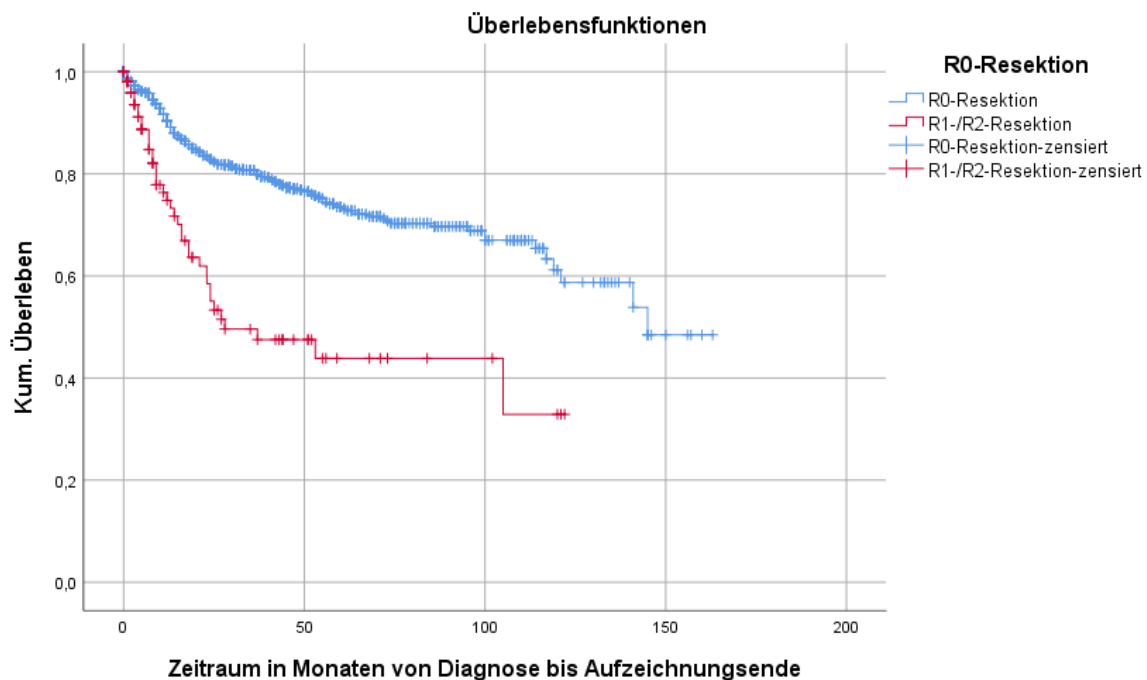


Abbildung 22: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Abbildung 22 zeigt das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren postoperativen Resektionsstatus. Eine komplette Tumorentfernung mit R0-Resektionsrand geht nachvollziehbar auch mit einem längerem Gesamtüberleben einher.

Der Unterschied stellt sich höchst signifikant ($p < 0,001$) dar zwischen den beiden Status R0- (mittlere Überlebenszeit: 115 Monate [108-121, 95%CI]) und R1-R2-reseziert (mediane Überlebenszeit: 28 Monate [0-60, 95%CI]).

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Grading (Gx)

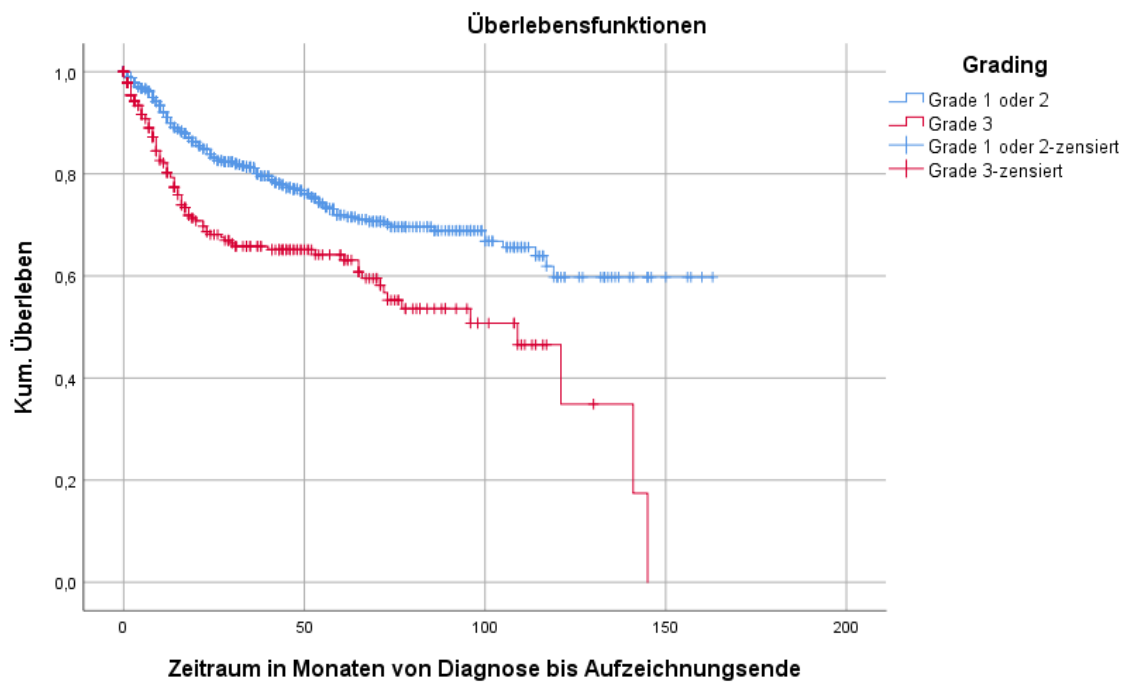


Abbildung 23: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Grading

Mit Abbildung 23 wird das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren Tumor-Grading dargestellt. Grading G1-2 zeigt dabei eine bessere OS-Prognose an.

Auch hier lässt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Patientinnen mit Grading 1-2 (mittlere Überlebenszeit: 117 Monate [110-124, 95%CI]) gegenüber denen mit Grading 3 (mediane Überlebenszeit: 109 Monate [81-137, 95%CI]) errechnen.

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Lymphgefäßbeteiligung

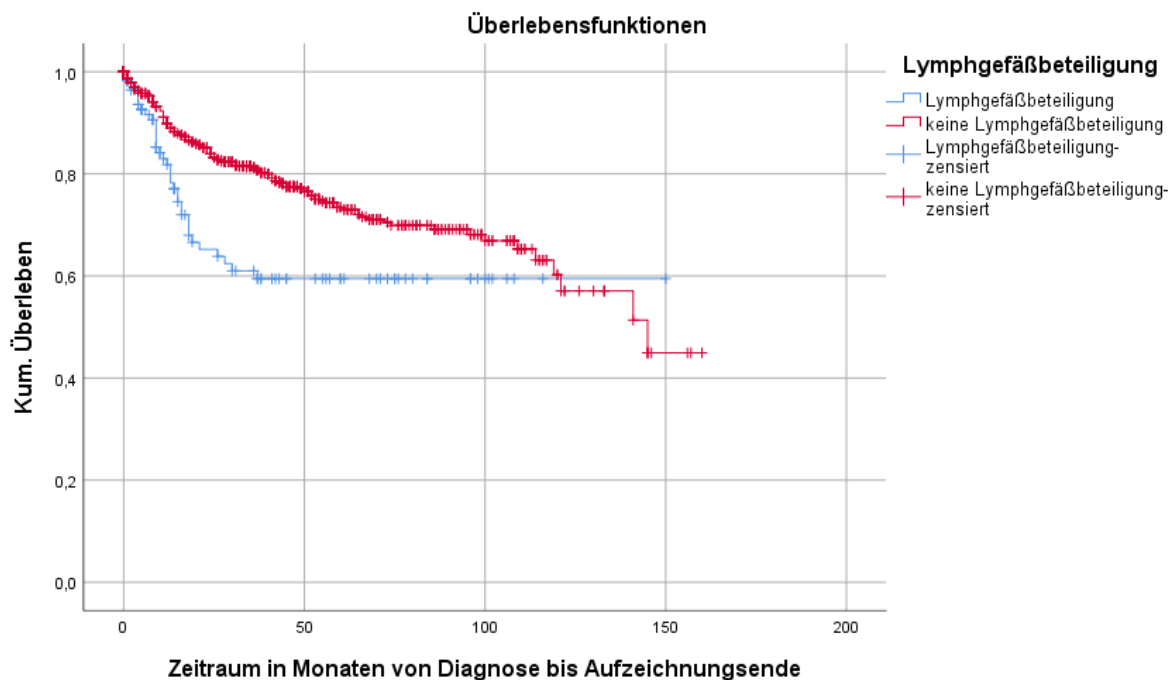


Abbildung 24: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Lymphgefäßbeteiligung

Abbildung 24 stellt das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren Lymphgefäßbeteiligung durch den Tumor dar. Das Fehlen von Lymphgefäßbeteiligung geht mit einem längeren OS einher.

Dafür ergibt sich ein sehr signifikanter Unterschied ($p = 0,002$) zwischen Patientinnen mit (mittlere Überlebenszeit: 95 Monate [80-109, 95%CI]) gegenüber denen ohne Lymphgefäßinvasion (mediane Überlebenszeit: 145 Monate [111-179, 95%CI]).

Die Überkreuzung der beiden Graphen im Verlauf ergibt sich, da alle Tode bei Patientinnen mit Lymphgefäßbeteiligung ($n = 35$) innerhalb von weniger als 50 Monaten Follow Up aufgetreten sind und alle 80 weiteren Fälle mit Lymphgefäßbeteiligungen - ohne eingetretenen Tod - im Beobachtungszeitraum zensiert werden mussten. Dies führt zu dem oben dargestellten langstreckig horizontalen Verlauf der blauen Linie in Abbildung 24 bei regulär deszendierendem Verlauf der roten Kurve und der daraus resultierenden Überschneidung.

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Fernmetastasenstatus

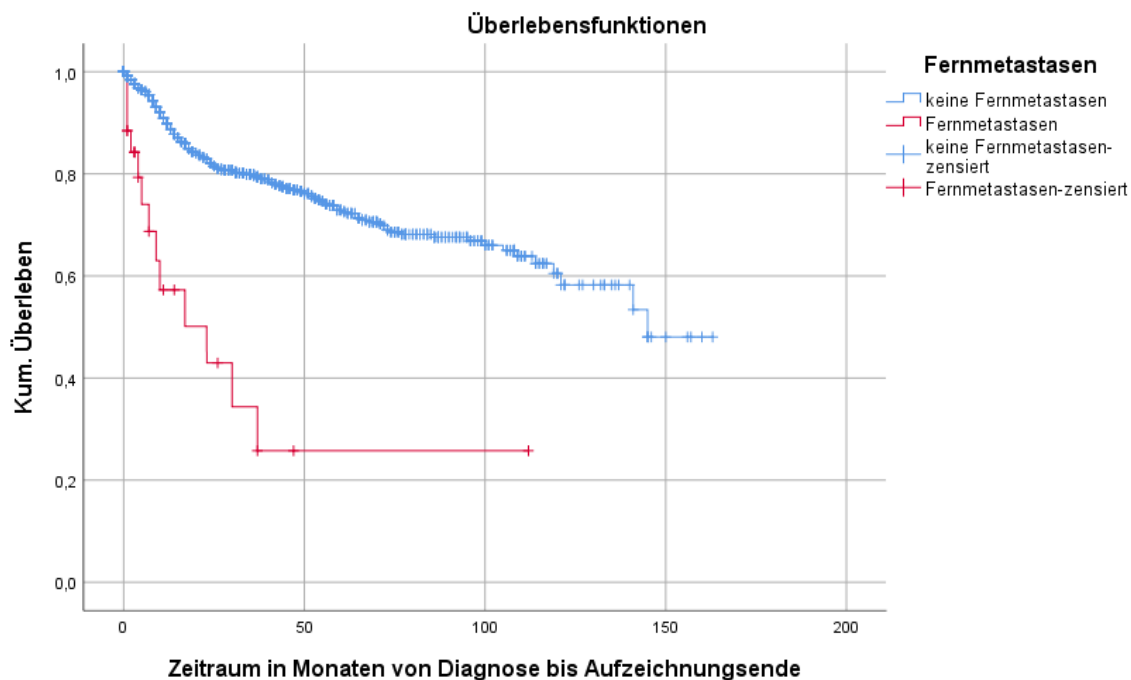


Abbildung 25: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Fernmetastasenstatus

In Abbildung 25 präsentiert sich das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren Fernmetastasenstatus. Wie anzunehmen, ergibt sich ein deutlich verkürztes OS beim Vorliegen von Fernmetastasen.

Es lässt sich dabei ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Patientinnen ohne (mittlere Überlebenszeit: 113 Monate [107-120, 95%CI]) und denen mit Fernmetastasen (mediane Überlebenszeit: 23 Monate [1-45, 95%CI]) nachweisen.

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Nodalstatus

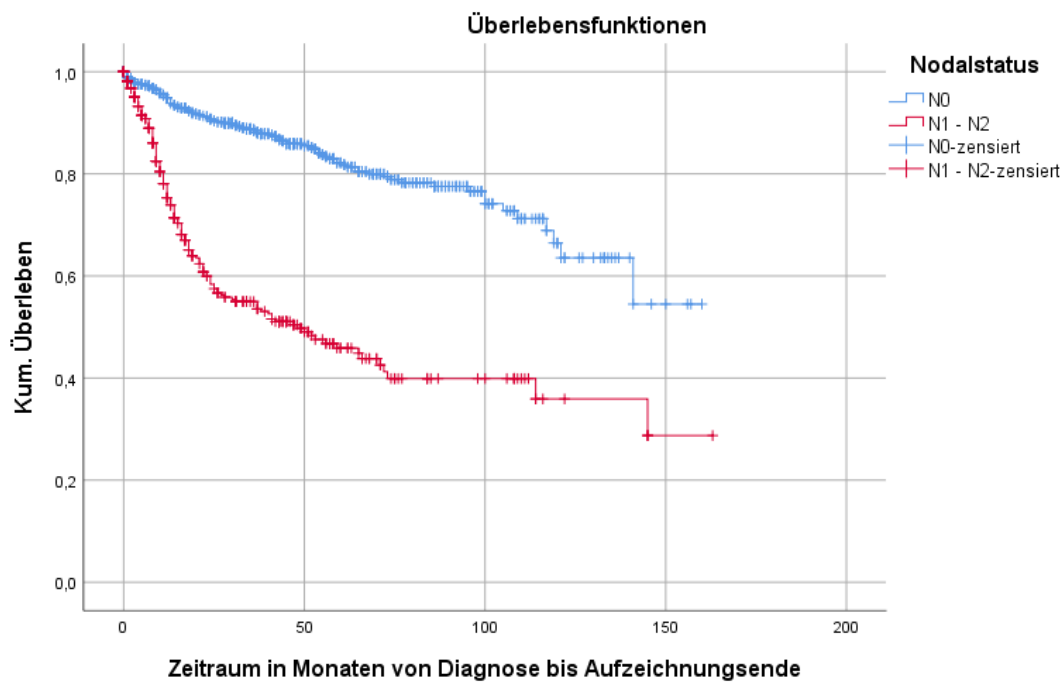


Abbildung 26: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Im Graphen der Abbildung 26 ist das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von deren Nodalstatus dargestellt. Wie auch bei der Betroffenheit von Lymphgefäßen ergibt sich ebenfalls für Lymphknotenmetastasen bei deren Vorliegen ein verringertes OS.

Der Unterschied errechnet sich höchst signifikant ($p < 0,001$) zwischen Patientinnen ohne (mittlere Überlebenszeit: 124 Monate [117-131, 95%CI]) zu denen mit Lymphknotenmetastasen (mediane Überlebenszeit: 49 Monate [29-69, 95%CI]).

OS der Patientinnen in Abhängigkeit von applizierten Radio-/Chemotherapie

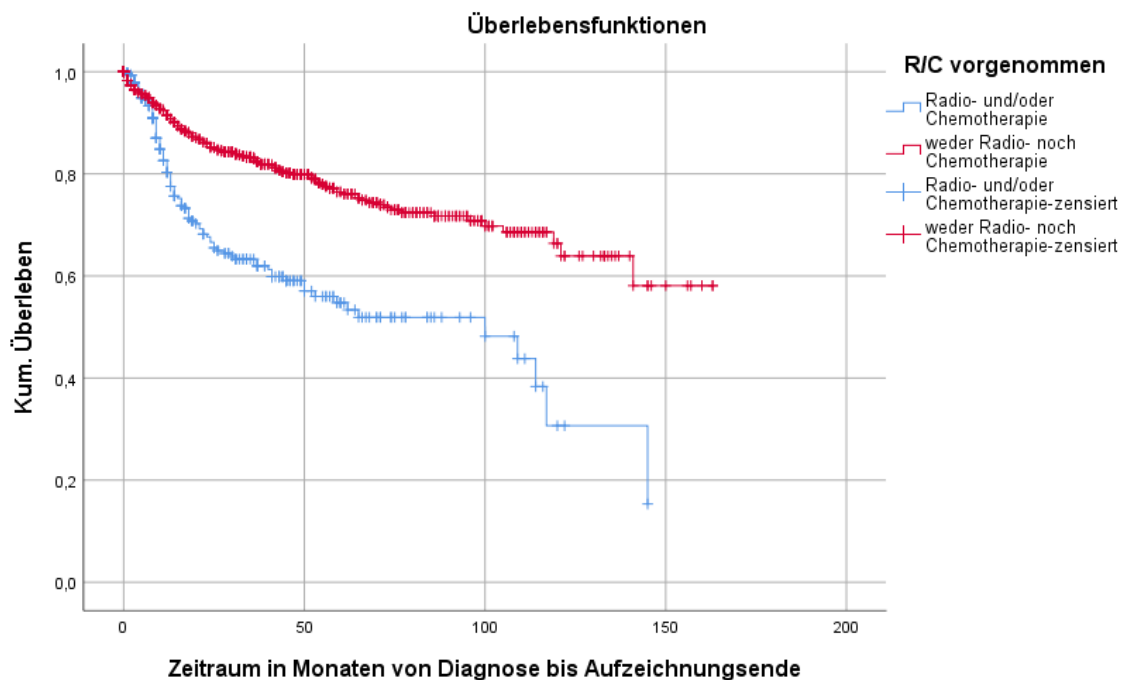


Abbildung 27: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von einer applizierten Radio-/Chemotherapie

In der Abbildung 27 ist das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von einer applizierten R/C-Behandlung aufgezeigt. Wie beim DFS besteht auch für das OS eine verbesserte Prognose, wenn keine Anwendung einer R/C erfolgte. Der Unterschied liegt auch hier vermutlich in einem zum Diagnosezeitpunkt schwereren Krankheitsstadium der Patientinnen, die eine (neo-)adjuvante R/C erhielten gegenüber derer, bei denen man auf diese Therapiemodalität verzichtete (s. Tabelle 4 auf S. 38).

Es berechnet sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Patientinnen mit (mediane Überlebenszeit: 100 Monate [53-147, 95%CI]) zu denen ohne R/C (mittlere Überlebenszeit: 121 Monate [114-127, 95%CI]).

OS der Patientinnen in Abhängigkeit vom Primärtumordurchmesser

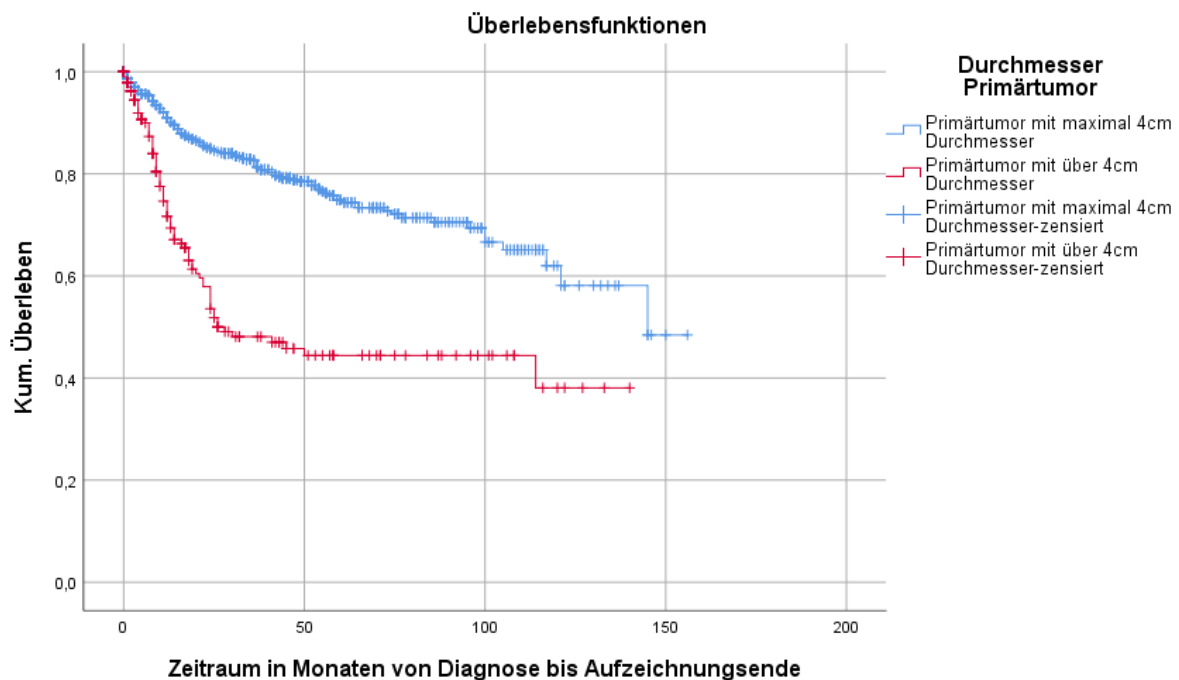


Abbildung 28: Kaplan Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Durchmesser des Primärtumors

Abbildung 28 stellt das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Primärtumordurchmesser dar. Die OS-Prognose für kleinere Tumoren ist dabei deutlich besser gegenüber größeren.

Der Unterschied berechnet sich höchst signifikant ($p < 0,001$) zwischen Patientinnen mit Primärtumordurchmesser von maximal 4 cm (mittlere Überlebenszeit: 113 Monate [106-120, 95%CI]) gegenüber denen mit über 4 cm (mediane Überlebenszeit: 28 Monate [10-46, 95%CI]).

c. Multivariate Überlebensanalysen mittels Cox-Regression

Als signifikant protektive Einflüsse auf das Gesamt- sowie rezidivfreie Überleben errechnen sich im Rahmen der multivariaten Analysen die fünf Parameter

- Lebensalter < 65 Jahre ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$)
- Tumorgöße T1b ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$)
- Resektionsstatus R0 ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} = 0,019$)
- Nodalstatus N0 ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$)

Im Falle des Gesamtüberlebens kommt noch Grading G1-2 ($p_{\text{os}} = 0,007$) und Fernmetastasenstatus M0 ($p_{\text{os}} = 0,002$) als signifikanter Einflussfaktor hinzu.

Alle anderen Faktoren – dazu zählen Multimorbiditätsstatus, Gefäß- sowie Lymphgefäßbeteiligung, eine applizierte Radio- und/oder Chemotherapie, Tumordurchmesser und (wie zur Beantwortung der Fragestellung bereits erwähnt) der Umfang der Lymphknotenentfernung – ergaben im Rahmen der Multivariaten Überlebensanalysen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Für den BMI und ECOG-Status konnte bereits in der Logrank-Analyse bei $p > 0,1$ kein Hinweis auf einen signifikanten Einfluss betreffend das rezidivfreie- und Gesamtüberleben gezeigt werden, damit fand keine Berücksichtigung dieser beiden Faktoren im Rahmen der multivariaten Analyse statt⁴⁶. Eine manuelle Adjustierung wurde nicht durchgeführt.

Darüber hinaus errechnet sich in den Subgruppenanalysen 1-4 auf den Seiten 53 – 65 kein Einfluss der primären Lymphonodektomiemethode (WLE oder SLE) auf das Überleben (DFS und OS) unabhängig vom initialen Lymphknotenstatus, Resektionsstatus, uni- oder bilateral durchgeführter Lymphonodektomie und dem Tumordurchmesser.

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit wurde eine multivariate Überlebensanalyse mittels Cox-Regression nach Cox-Modell 1 durchgeführt. Weder für das rezidivfreie Überleben noch für das Gesamtüberleben lässt sich im Rahmen der Multivariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang mit dem Umfang der Lymphonodektomie darstellen. Die Ergebnisse stellen sich wie folgt dar.

I) Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens (DFS)

Tabelle 5: Multivariate Analyse für das rezidivfreie Überleben der Patientinnen (DFS)

	p-Wert	Wald-Statistik	RR	95% CI (RR)	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Alter	< 0,001	32,123	1,993	1,570	2,530
< 65 Jahre (Referenz)					
≥ 65 Jahre					
Tumorgröße	< 0,001	33,677	2,205	1,688	2,880
T1b (Referenz)					
T2 - T4					
Resektionsstatus	< 0,001	28,004	2,143	1,616	2,843
R0 (Referenz)					
R1 - R2					
Fernmetastasen	0,002	9,928	2,174	1,341	3,523
M0 (Referenz)					
M1					
Nodalstatus	< 0,001	65,475	2,495	1,999	3,113
N0 (Referenz)					
N1 - N2					
LNE	0,608				
Primär SLE (Referenz)					
Primär WLE					

Die Faktoren Multimorbidität, Grading, Gefäßbeteiligung, Lymphgefäßbeteiligung, applizierte Radio-/Chemotherapie, Umfang der Lymphknotenentfernung (LNE) und Tumordurchmesser wiesen im Rahmen der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p > 0,05$) auf und sind somit in Tabelle 5 nicht enthalten.

Dies bestätigt die Hypothese, dass sich für das weniger invasive Verfahren – die primäre SLE – gegenüber der invasiveren Operationsmethode WLE keine signifikante Risikoerhöhung hinsichtlich rezidivfreiem Überleben ergibt.

Von einem prognostisch günstigen signifikanten Einfluss auf das DFS ist auszugehen bei den Faktoren Alter von Patientinnen unter 65 Lebensjahren ($p < 0,001$),

Tumorgröße T1b ($p < 0,001$), Resektionsstatus R0 ($p < 0,001$), fehlenden Fernmetastasen ($p = 0,002$) und Nodalstatus N0 ($p < 0,001$).

II) Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens (OS)

Tabelle 6: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben der Patientinnen (OS)

	p-Wert	Wald-Statistik	RR	95% CI (RR)	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Alter	< 0,001	35,994	2,519	1,863	3,406
< 65 Jahre (Referenz)					
≥ 65 Jahre					
Tumorgröße	< 0,001	22,643	2,186	1,584	3,017
T1b (Referenz)					
T2 - T4					
Resektionsstatus	0,019	5,521	1,548	1,075	2,228
R0 (Referenz)					
R1 - R2					
Grading	0,007	7,313	1,442	1,106	1,879
G1 - G2 (Referenz)					
G3					
Fernmetastasen	0,002	9,791	2,533	1,415	4,534
M0 (Referenz)					
M1					
Nodalstatus	< 0,001	51,748	2,697	2,058	3,534
N0 (Referenz)					
N1 - N2					
LNE	0,062				
Primär SLE (Referenz)					
Primär WLE					

Das Ergebnis präsentiert sich ähnlich den Berechnungen zum rezidivfreien Überleben. Hinzu kommt ein signifikanter Einfluss der Variable Grading ($p = 0,006$), der sich für das DFS nicht darstellt.

Wiederum errechnet sich für die Faktoren Multimorbidität, Gefäßbeteiligung, Lymphgefäßbeteiligung, applizierte Radio-/Chemotherapie, Umfang der

Lymphknotenentfernung (LNE) und Tumordurchmesser kein signifikanter Einfluss ($p > 0,05$) auf das Gesamtüberleben.

Anders stellt sich ein Zusammenhang für längeres Gesamtüberleben dar bei den in Tabelle 6 dargestellten Variablen Alter < 65 Lebensjahre ($p < 0,001$), Tumorgöße T1b ($p < 0,001$), Resektionsstatus R0 ($p = 0,019$), Grading G < 3 ($p = 0,007$), Fernmetastasenstatus M0 ($p = 0,002$) und Nodalstatus N0 ($p < 0,001$).

Die Fragestellung dieser Arbeit kann abschließend damit beantwortet werden, dass sich weder für das rezidivfreie Überleben noch für das Gesamtüberleben im Rahmen der Multivariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang mit dem Umfang der Lymphonodektomie darstellen lässt.

Sowohl für kleine als auch größere Tumore ergibt sich kein Hinweis darauf, dass eine primäre WLE eine günstigere Prognose hinsichtlich Rezidivrisiko oder Gesamtüberleben im Vergleich zu einer primären SLE erzielt.

d. Subgruppenanalysen: Gegenüberstellung der Multivariaten Analyse des DFS und OS spezieller Patientinnengruppen

Im Folgenden finden sich ergänzend zur Beantwortung der Fragestellung vier weitere multivariate Überlebensanalysen nach dem Cox-Regressionsmodell. Hierbei werden die 1.126 Patientinnen jeweils in zwei Gruppen unterteilt und diese darauf untersucht, ob sie unterschiedliche Faktoren aufweisen, die das rezidivfreie oder Gesamtüberleben beeinflussen.

Im Falle eines Unterschiedes könnte dies bedeutsam sein, insbesondere wenn es sich um Faktoren handelt, die sich im Rahmen eines Therapiekonzeptes – über den Umfang der Lymphonodektomie hinaus – beeinflussen lassen.

Die vier Analysen umfassen dabei folgende Unterteilungen:

Tabelle 7: Zusätzliche Multivariate Überlebensanalysen mit Fallzahlen

Analyse Nr.	Gruppe 1		Gruppe 2		Unbekannt	
	Parameter	Fälle	Parameter	Fälle		
1	DFS	Status N0	701 (62,3%)	Status N1-N2	375 (33,3%)	50 (4,4%)
	OS		737 (65,5%)		387 (34,4%)	2 (0,2%)
2	DFS	Resektionsstatus	900 (79,9%)	Resektionsstatus	100 (8,9%)	126 (11,2%)
	OS	Primärtumor R0	937 (83,2%)	Primärtumor R1-R2	107 (9,5%)	84 (7,3%)
3	DFS	Lymphonodektomie unilateral	191 (17,0%)	Lymphonodektomie bilateral	804 (71,4%)	131 (11,6%)
	OS		206 (18,3%)		836 (74,2%)	82 (7,5%)
4	DFS	Durchmesser Primärtumor ≤ 4cm	695 (61,7%)	Durchmesser Primärtumor > 4cm	193 (17,1%)	238 (21,1%)
	OS	Primärtumor ≤ 4cm	727 (64,6%)	Primärtumor > 4cm	201 (17,9%)	198 (17,6%)

Hinzugekommen sind zu den signifikanten Faktoren (s. Tabelle 5 auf S. 51 und Tabelle 6 auf S. 52) der multivariaten Gesamtanalyse:

Tabelle 8: Weitere protektive Faktoren der Subgruppenanalysen

Überlebensform	Selektionskriterium	Faktoren mit zusätzlich protektivem signifikantem Einfluss im Vergleich zur multivariaten Gesamtanalyse	p-Wert
DFS	R0-Sesektion	• Keine Multimorbidität	0,019
	R1-R2-Resektion	• Keine Gefäßbeteiligung	0,041
OS	R0-Resektion	• Keine Multimorbidität	0,038
	R1-R2-Resektion	• Durchmesser Primärtumor max. 4cm	0,001
	Tumordurchmesser bis 4cm	• Keine R/C appliziert	0,002

Weggefallen sind signifikante Einflüsse aus der Gesamtanalyse wie folgt:

Tabelle 9: Weggefallene signifikante Einflüsse in den Subgruppenanalysen

Überlebensform	Selektionskriterium	Faktoren ohne signifikanten Einfluss im Vergleich zur multivariaten Gesamtanalyse
DFS	R0-Sesektion	• Fernmetastasenstatus
	R1-R2-Resektion	• Patientinnenalter • T-Klassifikation

		<ul style="list-style-type: none"> • Fernmetastasenstatus
	Unilaterale Lymphonodektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnenalter • Resektionsstatus
	Tumordurchmesser über 4cm	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnenalter • T-Klassifikation • Fernmetastasenstatus
OS	N0-Status	<ul style="list-style-type: none"> • Resektionsstatus • Fernmetastasenstatus • Grading
	N1-2-Status	<ul style="list-style-type: none"> • Resektionsstatus
	R0-Resektion	<ul style="list-style-type: none"> • Grading
	Unilaterale Lymphonodektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnenalter • T-Klassifikation • Fernmetastasenstatus • Nodalstatus • Grading
	Bilaterale Lymphonodektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Resektionsstatus
	Tumordurchmesser bis 4cm	<ul style="list-style-type: none"> • Grading • Resektionsstatus
	Tumordurchmesser über 4 cm	<ul style="list-style-type: none"> • T-Klassifikation • Grading • Fernmetastasenstatus • Nodalstatus

Die genauen Ergebnisse der Tabelle 8 und Tabelle 9 finden sich nachfolgend auf den Seiten 55 bis 65, die zugehörige Ergebnisinterpretation im Kapitel „Diskussion“ auf S. 65.

In den nachfolgenden Subgruppenanalysen 1-4 stellt sich dar, dass der im Rahmen der multivariaten Gesamtanalyse fehlende Einfluss des Umfangs der Lymphonodektomie auf das Überleben auch unabhängig vom initialen Lymphknotenstatus, Nodalstatus, unilateral- bzw. bilateral vorgenommener Lymphonodektomie und dem Tumordurchmesser ist. Bei letzterem wird in Anlehnung an den derzeitigen Stand der Wissenschaft die Grenze von 4cm verwendet (s. Subgruppenanalyse 4 auf S. 62)^{29, 31}.

Subgruppenanalyse 1: Gegenüberstellung Status N0 gegen N1/N2

In Subgruppenanalyse 1 soll eine Gegenüberstellung der beiden Nodalstatus-Subgruppen in Bezug auf deren Überleben (DFS und OS) erfolgen. Einerseits für alle

Patientinnen mit N0, andererseits für diejenigen mit Status N1-2. Auch hier wird das Ergebnis für das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben separat dargestellt.

Der Nodalstatus selbst findet als Variable bei den Berechnungen keine Verwendung, da dieser das Zuordnungskriterium der Gruppen darstellt. Die Ergebnisse sind zur Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Multivariate Überlebensanalyse getrennt nach Nodalstatus

Art Überleben	Parameter	Faktoren mit signifikantem Einfluss	p-Wert	Wald-Statistik	RR	95% CI (RR)	
						Untere Grenze	Obere Grenze
DFS	N0	Alter	< 0,001	16,929	2,148	1,492	3,091
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße	< 0,001	18,920	2,197	1,541	3,132
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Resektionsstatus	< 0,001	18,372	2,880	1,776	4,672
		R0 (Referenz)					
		R1 - R2					
		Fernmetastasen	0,001	11,533	12,000	2,860	50,352
		M0 (Referenz)					
		M1					
	LNE	0,819					
	Primär SLE (Referenz)						
	Primär WLE						
	N1 - N2	Alter	< 0,001	13,901	1,842	1,336	2,540
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße	0,001	11,142	2,032	1,340	3,081
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Resektionsstatus	< 0,001	13,424	1,904	1,349	2,688
		R0 (Referenz)					
		R1 - R2					
Fernmetastasen		0,009	6,863	1,986	1,189	3,318	
M0 (Referenz)							
M1							
LNE	0,570						
Primär SLE (Referenz)							
Primär WLE							

OS	N0	Alter					
		< 65 Jahre (Referenz)	< 0,001	27,927	3,738	2,292	6,095
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße					
		T1b (Referenz)	< 0,001	17,631	2,605	1,666	4,073
		T2 - T4					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,391				
		Primär WLE					
	N1 - N2	Alter					
		< 65 Jahre (Referenz)	< 0,001	12,498	1,981	1,356	2,895
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße					
		T1b (Referenz)	0,009	6,800	1,841	1,164	2,912
		T2 - T4					
		Grading					
		G1 - G2 (Referenz)	0,002	9,598	1,678	1,209	2,328
		G3					
		Fernmetastasen					
		M0 (Referenz)	0,001	10,728	2,635	1,476	4,704
		M1					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,154				
		Primär WLE					

Die prognostisch günstigen signifikanten Einflussgrößen der Patientinnen mit Status N0 auf das DFS sowie OS umfassen Patientinnenalter < 65 Jahre ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} < 0,001$), Tumorgröße T1b ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} < 0,001$), und nur für das rezidivfreie Überleben zusätzlich Resektionsstatus R0 ($p_{\text{DFS}} < 0,001$) sowie Fernmetastasenstatus M0 ($p_{\text{DFS}} = 0,001$).

Für diejenigen mit Nodalstatus N1-2 errechnet sich ein signifikanter Zusammenhang mit verbesserter Prognose des DFS wie auch OS für die Parameter Alter < 65 Lebensjahre ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} < 0,001$), Tumorgröße T1b ($p_{\text{DFS}} = 0,001$; $p_{\text{OS}} = 0,009$), sowie für das rezidivfreie Überleben zusätzlich der Resektionsstatus R0 ($p_{\text{DFS}} < 0,001$) und für das Gesamtüberleben Grading G1-2 ($p_{\text{OS}} = 0,002$).

Subgruppenanalyse 2: Gegenüberstellung Resektionsstatus Primärtumor R0 gegen R1/R2

Subgruppenanalyse 2 stellt vergleichend das Überleben der beiden Patientinnengruppen mit Resektionsstatus R0 und R1-2 getrennt voneinander dar. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 11 dargestellt.

Der Nodalstatus wurde bei den Berechnungen neben allen bisher verwendeten Variablen wieder inkludiert, allerdings unter Ausschluss der Variable Resektionsstatus, da dies in Subgruppenanalyse 2 das Zuordnungskriterium darstellt.

Tabelle 11: Multivariate Überlebensanalyse getrennt nach Resektionsstatus

Art Überleben	Parameter	Faktoren mit signifikantem Einfluss	p-Wert	Wald-Statistik	RR	95% CI (RR)	
						Untere Grenze	Obere Grenze
DFS	R0	Alter	< 0,001	37,612	2,423	1,826	3,215
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße	< 0,001	24,323	2,059	1,545	2,744
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Multimorbidität	0,019	5,514	1,471	1,066	2,030
		< 2 Begleiterkr. (Referenz)					
		≥ 2 Begleiterkr.					
		Nodalstatus	< 0,001	63,620	2,770	2,156	3,558
	N0 (Referenz)						
	N1 - N2						
	LNE	0,732					
	Primär SLE (Referenz)						
	Primär WLE						
R1 - R2	Gefäßbeteiligung	0,041	4,192	0,368	0,141	0,958	
	Ja (Referenz)						
	Nein						
	Nodalstatus	0,036	4,391	1,798	1,039	3,111	
	N0 (Referenz)						
	N1 - N2						
LNE	0,225						
Primär SLE (Referenz)							
Primär WLE							
OS	R0	Alter	< 0,001	43,956	3,614	2,472	5,284
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße	0,002	12,272	1,854	1,313	2,619

		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Multimorbidität					
		< 2 Begleiterkr. (Referenz)	0,038	4,284	1,509	1,022	2,227
		≥ 2 Begleiterkr.					
		Fernmetastasen					
		M0 (Referenz)	0,039	4,281	2,412	1,048	5,555
		M1					
		Nodalstatus					
		N0 (Referenz)	< 0,001	41,128	2,743	2,015	3,734
		N1 - N2					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,139				
		Primär WLE					
	R1 - R2	Durchmesser Tumor					
		≤ 4cm (Referenz)	0,001	11,270	3,590	1,702	7,571
		> 4cm					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,437				
		Primär WLE					

Für den Vergleich zwischen R0 und R1-2 muss berücksichtigt werden, dass aufgrund einer Fallzahl 100 (DFS) bzw. 107 (OS) (s. Tabelle 7 auf S. 54) die Test-Power der Gruppe R1-2 geringer ist als bei allen anderen Einteilungen der multivariaten Analysen.

Für den Status R0 ergeben sich ähnliche Werte wie in den vorangegangenen multivariaten Analysen mit signifikant positiven Überlebenseinflüssen (OS und DFS) der Faktoren Alter < 65 Lebensjahre ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$), Tumorgöße T1b ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} = 0,002$), höchstens einer weiteren Begleiterkrankung ($p_{DFS} = 0,019$; $p_{OS} = 0,038$) und Nodalstatus N0 ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$), sowie zusätzlich für das Gesamtüberleben Fernmetastasenstatus M0 ($p_{OS} = 0,039$).

Beim Status R1-2 ergibt sich prognostisch günstig für das rezidivfreie Überleben ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit fehlender Blutgefäßbeteiligung (V0-Status) ($p_{DFS} = 0,041$) und Nodalstatus N0 ($p_{DFS} = 0,036$), für das Gesamtüberleben dagegen mit Tumordurchmesser von höchstens 4 cm ($p_{OS} = 0,001$).

Subgruppenanalyse 3: Gegenüberstellung uni- und bilaterale Lymphonodektomie

Mittels Subgruppenanalyse 3 wird der statistische Zusammenhang aller bislang verwendeten Variablen auf das Überleben der beiden Patientinnengruppen einerseits mit erfolgter unilateraler- gegenüber andererseits bilateraler Lymphonodektomie verglichen.

Die Ergebnisse sind ebenfalls in nachfolgender Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Multivariate Überlebensanalyse getrennt nach uni- und bilateraler Lymphonodektomie

Art Überleben	Parameter	Faktoren mit signifikantem Einfluss	p-Wert	Wald- Statistik	RR	95% CI (RR)	
						Untere Grenze	Obere Grenze
DFS	unilateral	TumorgroÙe	0,009	6,748	1,909	1,172	3,109
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Fernmetastasen	0,014	6,057	2,974	1,248	7,085
		M0 (Referenz)					
		M1					
		Nodalstatus	< 0,001	34,208	4,103	2,556	6,584
		N0 (Referenz)					
		N1 - N2					
		LNE	0,693				
	Primär SLE (Referenz)						
	Primär WLE						
	bilateral	Alter	< 0,001	28,389	2,173	1,633	2,891
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		TumorgroÙe	< 0,001	27,356	2,487	1,768	3,498
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Resektionsstatus	< 0,001	14,928	2,021	1,414	2,888
		R0 (Referenz)					
		R1 - R2					
		Fernmetastasen	0,012	6,297	2,105	1,177	3,764
		M0 (Referenz)					
		M1					
Nodalstatus		< 0,001	37,920	2,257	1,742	2,925	
N0 (Referenz)							
N1 - N2							
LNE	0,147						
Primär SLE (Referenz)							
Primär WLE							

OS	unilateral	Fernmetastasen					
		M0 (Referenz)	0,015	5,912	3,697	1,289	10,605
		M1					
		Nodalstatus					
		N0 (Referenz)	< 0,001	33,194	5,472	3,069	9,756
		N1 - N2					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,129				
	Primär WLE						
	bilateral	Alter					
		< 65 Jahre (Referenz)	< 0,001	29,537	2,691	1,883	3,846
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgröße					
		T1b (Referenz)	< 0,001	20,696	2,615	1,728	3,956
		T2 - T4					
		Grading					
		G1 - G2 (Referenz)	0,012	6,323	1,493	1,092	2,041
		G3					
		Fernmetastasen					
		M0 (Referenz)	0,010	6,687	2,485	1,246	4,952
		M1					
		Nodalstatus					
		N0 (Referenz)	< 0,001	33,209	2,531	1,846	3,472
		N1 - N2					
LNE							
Primär SLE (Referenz)	0,948						
Primär WLE							

Bei der unilateralen Lymphonodektomie stellt sich verlängernd für beide Überlebensarten (DFS und OS) ein signifikanter Zusammenhang dar mit Fernmetastasenstatus M0 ($p_{DFS} = 0,014$; $p_{OS} = 0,015$) und Nodalstatus N0 ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$) sowie zusätzlich für das DFS Tumorgröße T1b ($p_{DFS} = 0,009$).

In der Gruppe der bilateral durchgeführten Lymphonodektomien ergeben sich verlängernd sowohl für das gesamte als auch das rezidivfreie Überleben signifikante Zusammenhänge mit dem Lebensalter < 65 Jahren ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$), Tumorgröße T1b ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$), fehlendem Fernmetastasenstatus ($p_{DFS} = 0,012$, $p_{OS} = 0,010$) und Nodalstatus N0 ($p_{DFS} < 0,001$; $p_{OS} < 0,001$). Zudem

errechnet sich ein protektiver Einfluss auf das DFS für Resektionsstatus R0 ($p_{\text{DFS}} < 0,001$) sowie auf das OS für Grading G1-2 ($p_{\text{OS}} = 0,012$).

Bezüglich der weggefallenen Einflussfaktoren (s. Tabelle 9 auf S. 54) in Gegenüberstellung zur multivariaten Gesamtanalyse (s. Tabelle 5 auf S. 51 und Tabelle 6 auf S. 52) ist erwähnenswert, dass bei unilateraler Lymphonodektomie sowohl für das Gesamt- als auch rezidivfreie Überleben weder das initiale Patientinnenalter noch der Resektionsstatus eine signifikante Einflussgröße darstellt. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass eine unilaterale Lymphonodektomie in zukünftigen Therapieplanungen nicht angestrebt werden sollte, da innerhalb dieser Gruppe der natürliche Überlebenseinfluss „Patientinnenalter“ keine signifikante Rolle spielt und auch der mittels Gesamtanalyse nachgewiesene protektive Faktor R0-Resektion zu keiner signifikanten OS- und DFS-Verlängerung führt.

Subgruppenanalyse 4: Gegenüberstellung Durchmesser Primärtumor $\leq 4\text{cm}$ gegen Durchmesser Primärtumor $> 4\text{cm}$

Für die Analyse nach Tumordurchmesser standen im Datensatz 201 Fälle mit Primärtumor über 4 cm sowie 727 Fälle mit Primärtumor bis zu 4 cm zur Verfügung. Die Aufteilung ergibt sich wie folgt:

Tabelle 13: Fallzahlen zum Tumordurchmesser abhängig von der primären OP-Methode

	primär SLE	primär WLE	Gesamt
Primärtumor $\leq 4\text{cm}$	248 (34,1%)	479 (65,9%)	727 (100,0%)
Primärtumor $> 4\text{cm}$	45 (22,4%)	156 (77,6%)	201 (100,0%)
Gesamt	293 (31,6%)	635 (68,4%)	928 (100,0%)

Die in Tabelle 14 dargestellte multivariate Überlebensanalyse wurde getrennt nach Patientinnen mit Primärtumordurchmesser $\leq 4\text{cm}$ und über 4cm durchgeführt.

Tabelle 14: Multivariate Überlebensanalyse getrennt nach Primärtumordurchmesser höchstens 4cm und größer 4cm

Art Überleben	Parameter	Faktoren mit signifikantem Einfluss	p-Wert	Wald-Statistik	RR	95% CI (RR)	
						Untere Grenze	Obere Grenze
DFS	≤ 4cm	Alter	< 0,001	27,924	2,356	1,715	3,238
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgroße	< 0,001	16,544	1,929	1,406	2,648
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Resektionsstatus	0,002	9,807	2,057	1,310	3,230
		R0 (Referenz)					
		R1 - R2					
		Fernmetastasen	0,028	4,806	2,403	1,097	5,261
		M0 (Referenz)					
		M1					
		Nodalstatus	< 0,001	55,184	3,002	2,246	4,012
		N0 (Referenz)					
	N1 - N2						
	LNE	0,447					
	Primär SLE (Referenz)						
	Primär WLE						
> 4cm	Resektionsstatus	< 0,001	13,731	2,320	1,487	3,621	
	R0 (Referenz)						
	R1 - R2						
	Nodalstatus	0,003	8,689	2,000	1,261	3,171	
	N0 (Referenz)						
	N1 - N2						
LNE	0,903						
Primär SLE (Referenz)							
Primär WLE							
OS	≤ 4cm	Alter	< 0,001	33,593	3,452	2,270	5,248
		< 65 Jahre (Referenz)					
		≥ 65 Jahre					
		Tumorgroße	0,002	10,054	1,842	1,263	2,687
		T1b (Referenz)					
		T2 - T4					
		Fernmetastasen	0,010	6,708	3,125	1,319	7,403
		M0 (Referenz)					
		M1					
Nodalstatus	< 0,001	57,275	4,629	3,113	6,884		
N0 (Referenz)							

		N1 - N2					
		R/C appliziert					
		Ja (Referenz)	0,002	9,463	1,977	1,281	3,053
		Nein					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,295				
		Primär WLE					
	> 4cm	Alter					
		< 65 Jahre (Referenz)	0,024	5,060	1,955	1,090	3,508
		≥ 65 Jahre					
		Resektionsstatus					
		R0 (Referenz)	< 0,001	12,666	2,547	1,522	4,263
		R1 - R2					
		LNE					
		Primär SLE (Referenz)	0,831				
		Primär WLE					

Bei Patientinnen, deren Primärtumor höchstens 4 cm Durchmesser beträgt, ergibt sich protektiv für das rezidivfreie- und das Gesamtüberleben ein signifikanter Zusammenhang mit Patientinnenalter < 65 Lebensjahren ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} < 0,001$), Tumorgöße T1b ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} = 0,002$), Fernmetastasenstatus M0 ($p_{\text{DFS}} = 0,028$; $p_{\text{OS}} = 0,010$) und Nodalstatus N0 ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} < 0,001$). Im Falle des rezidivfreien Überlebens kommt noch der Resektionsstatus R0 ($p_{\text{DFS}} = 0,002$) hinzu und beim Gesamtüberleben eine applizierte Radio-/Chemotherapie ($p_{\text{OS}} = 0,002$).

Für die Patientinnengruppe mit Tumordurchmesser über 4cm errechnen sich ein signifikanter Zusammenhang für längeres DFS sowie OS bei Resektionsstatus R0 ($p_{\text{DFS}} < 0,001$; $p_{\text{OS}} < 0,001$), im Falle des rezidivfreien Überlebens zusätzlich für den Nodalstatus N0 ($p_{\text{DFS}} = 0,003$) und beim Gesamtüberleben zusätzlich für Patientinnenalter unter 65 ($p_{\text{OS}} = 0,024$).

Auch im Einzelvergleich nach Kaplan-Meier ergibt sich auf Basis primär gewählter Operationsmethode (SLE vs. WLE) bei Tumoren mit über 4cm Durchmesser kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben ($p_{\text{DFS}} = 0,726$) oder im Gesamtüberleben ($p_{\text{OS}} = 0,857$).

Auch im Einzelvergleich nach Kaplan-Meier ergibt sich auf Basis primär gewählter Operationsmethode (SLE vs. WLE) bei Tumoren mit über 4cm Durchmesser kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben ($p_{DFS} = 0,726$) oder im Gesamtüberleben ($p_{OS} = 0,857$).

7. Diskussion

Das Vulvakarzinom zeigt eine jährlich zunehmende Inzidenz, wodurch sich das wissenschaftliche Interesse in den vergangenen Jahren deutlich mehr auf diese Thematik fokussierte.

Trotz seiner geringen Inzidenz gibt es zum Vulvakarzinom - insbesondere in Bezug auf die Lymphknotenmetastasierung - zahlreiche Veröffentlichungen, da sie neben Alter, Tumorgröße, Invasionstiefe des Primärtumors und Sicherheitsabstand am Resektionsrand prognostisch den bedeutsamsten Faktor für das Überleben von Patientinnen darstellt⁵⁷, was sich auch innerhalb der Berechnungen dieser Arbeit bestätigt.

Im wissenschaftlichen Umfeld werden mehrheitlich die beiden Überlebensformen DFS und OS als Endpunkte gewählt. Manche Studien verwenden zusätzlich das tumorspezifische (CSS) bzw. krankheitsspezifische Überleben (DSS), welches im Gegensatz zum Gesamtüberleben als Endpunkt den Tod lediglich dann einschließt, wenn dessen Ursache der untersuchten (Tumor-)Erkrankung zurechenbar ist.

Nachfolgend werden die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse mit der internationalen Studienlandschaft verglichen.

Eine Arbeit mit ähnlichem Studienziel wurde 2015 durch Panici et al. publiziert. Panici et al. untersuchten innerhalb der Gruppen unilaterale systematische Lymphonodektomie (WLE) und bilaterale systematische Lymphonodektomie (WLE) jeweils die Anzahl entfernter Lymphknoten bezüglich OS, DFS und DSS (Disease specific survival, s.o.).

Die Studie umfasste 131 Patientinnen, von denen 93 (71%) bilateral und 29 (22%) unilateral lymphonodektomiert wurden.

Die Autoren konnten dabei im Rahmen der Kaplan-Meier Methode (Logrank) weitestgehend keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl befallener Lymphknoten und Überleben herstellen. Signifikant hingegen war die Anzahl entfernter Lymphknoten in Bezug auf OS, DFS und DSS. Laut den Autoren gehen bei unilateraler Lymphonodektomie mindestens 10 und bei bilateraler Lymphonodektomie mindestens 15 entfernte Lymphknoten mit einem verlängerten Überleben (OS, DFS, DSS) einher.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde abweichend vom Studiendesign Panici et al. bei 836 (74%) Patientinnen mit bilateraler und 206 (18%) mit unilateraler Lymphonodektomie der Unterschied zwischen primär 1-2 (SLE) und mehr als 2 entfernten Lymphknoten (WLE) untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die primärtherapeutische Entfernung von mehr als zwei Lymphknoten unabhängig von einer Unterteilung in uni- oder bilateral keinen protektiv signifikanten Einfluss auf das OS bzw. DFS hat. In den Subgruppenanalysen dieser Arbeit ergab sich jedoch der Hinweis darauf, dass eine bilaterale Vorgehensweise einer unilateralen überlegen sei (s.S. 62).

Diese Überlegung steht teilweise den Schlussfolgerungen von Coleman et al. gegenüber, die 2013 im Rahmen eines retrospektiven Vergleichs von uni- gegenüber bilateraler Lymphonodektomie mit vorangegangener Sentinellymphonodektomie und auf Basis der Studie GOG-173 darauf hinwiesen, dass bei lateralen Vulvakarzinomen eine einseitige Sentinellymphonodektomie durchgeführt werden sollte. Bei Mittellinientumoren empfehlen die Autoren allerdings eine beidseitige Lymphonodektomie¹⁷. Insgesamt wurden hierbei 230 Patientinnen untersucht.

Überwiegend beziehen sich Publikationen zu Lymphonodektomien bei Vulvakarzinomen auf Primärtumoren mit einem Durchmesser von unter 4 cm. Levenback et al. begründeten dies 2000 damit, dass es bei größeren Tumoren schwierig sei, intradermale Injektionen vorzunehmen und die Lymphdrainage durch Entzündungen sowie Metastasen gestört sei.³¹

In dieser Arbeit sind dagegen sämtliche Tumorgrößen eingeschlossen, um auch größere Tumore berücksichtigen zu können. Deshalb findet sich ebenfalls der

Einschluss von ‚Tumoren „über“ und „mit bis zu 4cm Durchmesser“‘. Die Fallzahlen teilen sich dabei gemäß Tabelle 15 (S. 74) auf.

Eine weitere Arbeit mit ähnlicher Fragestellung wie der hier behandelten wurde 2017 von Klapdor et al. publiziert.²⁹ Diese bezieht ihre Daten ebenfalls aus der Studie AGO-CaRE-1 und umfasst ein Kollektiv von 772 Patientinnen. Dabei wurden im Gegensatz zu dieser Dissertation lediglich Patientinnen mit Tumorgröße unter 4cm analysiert.

Die Ergebnisse präsentieren sich ähnlich den Auswertungen der vorliegenden Arbeit. Die Analysen dieser Dissertation zeigen darüber hinaus, dass auf Basis des Operationsumfanges (WLE oder primäre SLE) sowohl bei erweiterter Fallzahl mit abweichenden Selektionskriterien als auch im Rahmen der Subanalysen dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Gesamt- sowie rezidivfreiem Überleben nachgewiesen werden kann. Weiterhin konnte im Rahmen dieser Arbeit die Bedeutung von bilateraler, unilateraler Lymphonodektomie sowie des Resektionsstatus aufgezeigt werden und auch für die Gruppe von Patientinnen mit Primärkarzinomen mit mehr als 4cm Durchmesser konnte keine Überlegenheit einer primär weiträumigen Lymphonodektomie nachgewiesen werden.

In allen Fällen wäre somit der weniger invasiven SLE gegenüber der WLE der Vorzug zu geben, da einerseits eine umfangreiche Operation mit mehr Risiken einhergeht und andererseits die Überlebensqualität von Frauen bei Verbleib von inguinalen/pelvinen Lymphabflusswegen erhöht wird.²⁴

Eine weitere bedeutende Publikation, stammt von Levenback et al. aus dem Jahr 2012³². Hierbei wurde im Gegensatz zu dieser Arbeit die technische Sicherheit in der Diagnostik von Sentinel-Lymphknoten untersucht, ebenfalls im Hinblick darauf, langfristig ein weniger invasives Verfahren als die WLE zu etablieren.

Die Autoren schlossen insgesamt 452 Frauen ein, deren Vulvakarzinome mindestens 1mm Gewebsinvasion bei einer Tumorgröße zwischen 2 und 6 cm aufwiesen. Nicht inkludiert waren dabei Fälle mit klinisch positiver Leistenlymphknotenmetastasierung. Die Sensitivität der Sentinel-Lymphknotenbiopsie betrug 91,7% (CI 86,7% – 96,3%) für untersuchte Patientinnen und 92,1% (CI 87,5% - 95,4%) für untersuchte Lymphknoten bei jeweils 100% Spezifität.

Van der Zee et al. beschrieben 2008 – ausgehend von den Daten aus der Studie GROINSS-V – 403 Patientinnen mit Tumordurchmesser $\leq 4\text{cm}$, UICC-Stadium I-II und primär durchgeführter Lymphonodektomie, von denen 264 Patientinnen bei negativem Sentinellymphknotenstatus keine weitere Lymphonodektomie erhielten. Im Ergebnis wurde über alle untersuchten Fälle hinweg eine Rezidivrate von unter 3% im 35-monatigen follow up festgestellt⁵⁴.

In einer Folgeuntersuchung von 2016 konnte für Patientinnen mit initial negativem Sentinel-Lymphknotenstatus über 5 Jahre eine Rezidivrate von 2,5% nachgewiesen werden. Die geringe Rezidivrate auch in der Langzeitbeobachtung nach SLE steht in Einklang mit den Ergebnissen dieser Arbeit und bestärkt ebenfalls die Intention für eine primär durchzuführende SLE.

Komplementär zu der in dieser Arbeit vorgenommenen Betrachtung des Operationsumfangs hinsichtlich des Überlebens wird auch die Frage nach einer generellen Alternative zur Lymphonodektomie – zumindest in speziellen Fallkonstellationen – diskutiert. Mit einer weiteren Studie an einem großen Kollektiv von 1.552 Vulvakarzinom-Patientinnen (GROINSS V-2) wurde bei einem Tumordurchmesser unter 4cm und primärer Sentinellymphonodektomie untersucht, ob eine Radiotherapie eine sichere Alternative zur inguinofemoralen Lymphonodektomie darstellt. 2019 konnten Oonk et al. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei Mikrometastasen $\leq 2\text{mm}$ die Radiotherapie mit gesamt 50Gy eine sichere Alternative zur inguinofemoralen Lymphonodektomie – bei nur 1,6% Rezidivrate (2/129 Patientinnen) und mit nur geringer Toxizität – darstellt. Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen über 2mm erhielten weiterhin eine inguinofemorale Lymphonodektomie⁴³.

Neben dem in dieser Arbeit untersuchten rezidivfreien Überleben konnten Zhou et al. 2021 retrospektiv ein signifikant längeres tumorspezifisches (CSS, s.S.65) und Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit SLE im Vergleich zu Patientinnen mit WLE nachweisen. Die wesentlichen Einschlusskriterien waren - im Gegensatz zu den Daten dieser Arbeit - M0-Status sowie fehlende benachbarte Organinvasion, was gem. aktueller Klassifikation T1 bzw. FIGO I entspricht. Der signifikante

Überlebensvorteil zeigte sich unabhängig von Tumorgöße, Invasionstiefe, Umfang der Lymphonodektomie und regionalen Lymphknotenmetastasen^{42, 59}.

8. Fazit

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit und in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur lässt sich vermuten, dass eine primär systematische Lymphonodektomie gegenüber einer Sentinellymphknotenentfernung keinen Überlebensvorteil bietet⁵¹. Dies ließ sich auch für größere Tumoren mit Durchmesser über 4 cm bestätigen – viele Publikationen beschäftigten sich bislang nicht mit dieser Patientinnengruppe.

Aus therapeutischer Sicht wird auch ein besonderes Augenmerk auf den Resektionsstatus gelegt, welcher sich bei R0-Resektion prognostisch günstig auf das DFS sowie OS auswirkt. Im Rahmen der Multivariaten Analyse war dies in der vorliegenden Arbeit der einzige durch eine Therapie beeinflussbare signifikante Einflussfaktor auf das Überleben, alle anderen Parameter (Alter, Tumorgöße, Fernmetastasen- und Nodalstatus) sind bereits bei Diagnosestellung unveränderbar. Das histopathologische Grading spielte prognostisch nur für das Gesamtüberleben eine Rolle.

9. Stärken und Schwächen dieser Arbeit

Im Hinblick auf die Patientinnenzahl standen mit 1.126 analysierten Fällen der seltenen Erkrankung ‚Vulvakarzinom‘ deutlich mehr Patientinnen zur Verfügung als in den meisten anderen Studien zu dem Thema, was sich innerhalb dieser Arbeit wiederum deutlich positiv auf Validität sowie Power der Analysen und damit auf die Ergebnisqualität auswirkt.

Die retrospektive Datenerhebung umfasst Erst- und Rezidivereignisse aus 29 deutschen gynäkologischen Abteilungen, deren Datenerhebungen unter strengen Kontrollstandards stattfanden (s.S. 19). Der Nachbeobachtungszeitraum mit bis zu 10 Jahren machte in vielen Fällen eine lange Fallaufzeichnung möglich.

Hinsichtlich der Schwächen zeigte sich die Datensammlung in ihrer Vollständigkeit heterogen, da trotz der strengen Kontrollstandards in vielen Fällen Angaben zu einzelnen Faktoren fehlten, die dann im Rahmen der Analysen zensiert werden mussten.

Im Rahmen der Studie AGO-CaRE1 gibt es vor Januar 2000 lediglich neun dokumentierte Fälle mit primärer SLE als Behandlung. Im Zeitraum 1998-1999 wurde üblicherweise eine reine WLE-Therapie ohne vorherige Sentinellymphknotenbehandlung durchgeführt. Der maximale Beobachtungszeitraum für eine Sentinellymphonodektomie liegt somit neben den neun erwähnten Fällen bei 8 Jahren.

10. Zusammenfassung

Bis Ende der 1990er Jahre wurde die mit über 90% häufigste Form aller Vulvakarzinome, das Plattenepithelkarzinom, selbst im Frühstadium (T1 – T2) regelhaft durch die radikale Vulvektomie sowie systematische inguinale Lymphonodektomie operativ therapiert. Dieses Konzept wurde in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt.

Gegenstand der Therapieforschung ist derzeit unter anderem, mit möglichst wenig invasiven Operationstechniken bei vergleichbarem Outcome die postoperative Morbidität zu minimieren und die Lebensqualität der Patientinnen weitestgehend zu erhalten.

So wird in der aktuellen s2K-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen die Sentinel-Lymphonodektomie für frühe Tumorstadien als Alternative zur systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie erwähnt.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob im Rahmen der Therapie des Vulvakarzinoms eine systematische Lymphknotenentfernung der primären Sentinel-Lymphonodektomie in Hinblick auf Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben überlegen ist. Hierbei wurden auch fortgeschrittene Tumore mit einer Größe über 4cm Durchmesser untersucht.

Aus der Datenbank der retrospektiven Studie AGO-CaRE 1 wurden in dieser Arbeit 1.126 Fälle mit operativ therapiertem Vulvakarzinom analysiert, von denen 345 (30,6%) Patientinnen eine primäre Sentinel-Lymphknotenentfernung und 781 (69,4%) eine primär systematische Lymphonodektomie erhielten. Alle erhobenen Daten der Studie stammen aus dem Zeitraum 1998 bis 2008, der mediane Nachbeobachtungszeitraum liegt bei 28 Monaten.

Zuerst wurden Patientencharakteristika (Alter, BMI, Tumorgröße, Komorbiditäten, ECOG-Status, Grading, Blut-/Lymphgefäßbeteiligung, Nodalstatus, Fernmetastasenstatus und Größe des Primärtumors) mit therapeutischen Parametern (Resektionsstatus, Umfang der Lymphonodektomie, Anwendung einer (neo-)

adjuvanten Therapie) im Einzelvergleich, anschließend hinsichtlich ihres Einflusses auf das rezidivfreie sowie das Gesamtüberleben mittels univariater und multivariater Analysen auf signifikante Zusammenhänge untersucht.

In den univariaten Analysen zeigte sich für das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden Sentinel- gegenüber systematischer Lymphonodektomie ($p = 0,974$), für das rezidivfreie Überleben ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil primär sentinellymphonodektomierter Patientinnen ($p = 0,021$). Das ist am ehesten damit zu begründen, dass die SLE hauptsächlich bei geringer Tumorgöße erfolgte.

Mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des Umfangs der Lymphonodektomie auf rezidivfreies oder Gesamtüberleben festgestellt werden.

Insofern scheint die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie beim primären Vulvakarzinom der Sentinellymphonodektomie hinsichtlich des Outcomes nicht überlegen zu sein.

Auch für die bislang wissenschaftlich wenig untersuchte Subgruppe von Patientinnen mit Primärtumor über 4cm Durchmesser ergab sich in den multivariaten Analysen kein Überlebensvorteil für eine primär weiträumige Lymphonodektomie.

Angesichts des vergleichbaren Outcomes hinsichtlich rezidivfreiem und Gesamtüberleben von Patientinnen mit Vulvakarzinom lässt sich daher auch für größere Tumoren über 4cm vermuten, dass die Sentinel-Lymphonodektomie eine onkologisch sichere Alternative zur systematischen Lymphonodektomie darstellt.

Jedoch sind prospektive klinische Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu validieren.

11. Danksagung

Danksagung an PD Dr. med. Julia Jückstock, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ioannis Mylonas und Prof. Dr. med. Sven Mahner

Mein herzlichster Dank gilt allen, die mich bei der Erstellung und Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Doktormutter PD Dr. med. Julia Jückstock bedanken, die trotz aller Belastung, die eine oberärztliche sowie chefärztliche Tätigkeit mit sich bringt, immer für mich ansprechbar war und mir sehr viel Geduld sowie viele hilfreiche Ratschläge entgegenbrachte. Ich habe mich zu jeder Zeit sehr gut betreut gefühlt und freue mich, dass ich durch ihren steten Blick auf mein Vorankommen die Möglichkeit hatte, die Untersuchungen ohne wesentliche Unterbrechungen durchführen zu können.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner, der maßgeblich an der Entstehung der Studie AGO-CaRE 1 mitwirkte, ohne die diese Arbeit nicht hätte realisiert werden können. Wie mir mitgeteilt wurde, war er auch stets an den Ergebnissen meiner Untersuchungen interessiert.

Ich darf mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ioannis Mylonas bedanken, der vor PD Dr. med. Julia Jückstock das Projekt als Doktorvater betreute und mir sehr bei der Strukturierung, der Planung der zu berechnenden Statistiken sowie Interpretation meiner Berechnungen half.

Mein Dank gilt auch Dr. Lauseker vom IBE unseres Universitätsklinikums, der die Methodik meiner statistischen Berechnungen überprüfte.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinem Bruder Fritz und meiner Frau Franziska für das Verständnis, welches hohes Maß an zeitlicher Einbindung ein derartiges Projekt mit sich bringt.

12. Anhänge und Tabellen

	Total (n = 1.126)	OP mit primärer SLE	OP mit primärer WLE
total	1126 (100,0%)	345 (30,6%)	781 (69,4%)
Mittelwert Alter (Reichweite)	64,6 (20-95)	63,7 (21-95)	64,9 (20-94)
Alter			
Alter < 65	485 (43,1%)	162 (47,0%)	323 (41,4%)
Alter >= 65	612 (54,4%)	175 (50,7%)	437 (56,0%)
unbekannt	29 (2,6%)	8 (2,3%)	21 (2,7%)
BMI			
BMI < 25	249 (22,1%)	79 (22,9%)	170 (21,8%)
BMI >= 25	353 (31,3%)	92 (26,7%)	261 (33,4%)
unbekannt	524 (46,5%)	174 (50,4%)	350 (44,8%)
Tumorgröße			
T1b	441 (39,2%)	161 (46,7%)	280 (35,9%)
T2-T4	682 (60,6%)	184 (53,3%)	498 (63,8%)
unbekannt	3 (0,3%)	0 (0,0%)	3 (0,4%)
Komorbiditäten			
<= 1	259 (23,0%)	65 (18,8%)	194 (24,8%)
Multimorbidität	318 (28,2%)	90 (26,1%)	228 (29,2%)
unbekannt	549 (48,8%)	190 (55,1%)	359 (46,0%)
ECOG Status Index			
0-1	583 (51,8%)	207 (60,0%)	376 (48,1%)
2-4	218 (19,4%)	65 (18,8%)	153 (19,6%)
unbekannt	325 (28,9%)	73 (21,2%)	252 (32,3%)
Resektionsstatus			
R0	937 (83,2%)	301 (87,2%)	636 (81,4%)
R1 oder R2	107 (9,5%)	22 (6,4%)	85 (10,9%)
unbekannt	82 (7,3%)	22 (6,4%)	60 (7,7%)
Grading			
G1 oder G2	820 (72,8%)	271 (78,6%)	549 (70,3%)
G3	279 (24,8%)	71 (20,6%)	208 (26,6%)
unbekannt	27 (2,4%)	3 (0,9%)	24 (3,1%)
Gefäßbeteiligung			
Ja	31 (2,8%)	1 (0,3%)	30 (3,8%)
Nein	768 (68,2%)	261 (75,7%)	507 (64,9%)
unbekannt	327 (29,0%)	83 (24,1%)	244 (31,2%)
Lymphgefäßbeteiligung			
Ja	118 (10,5%)	27 (7,8%)	91 (11,7%)
Nein	701 (62,3%)	245 (71,0%)	456 (58,4%)
unbekannt	307 (27,3%)	73 (21,2%)	234 (30,0%)
Fernmetastasen			
Ja	26 (2,3%)	6 (1,7%)	20 (2,6%)
Nein	972 (86,3%)	316 (91,6%)	656 (84,0%)
unbekannt	128 (11,4%)	23 (6,7%)	105 (13,4%)
Nodalstatus			
N0	737 (65,5%)	247 (71,6%)	490 (62,7%)
N1 oder N2	387 (34,4%)	98 (28,4%)	289 (37,0%)
unbekannt	2 (0,2%)	0 (0,00%)	2 (0,3%)
R/C appliziert			
mit R/C	310 (27,5%)	68 (19,7%)	242 (31,0%)
ohne R/C	776 (68,9%)	270 (78,3%)	506 (64,8%)
unbekannt	40 (3,6%)	7 (2,0%)	33 (4,2%)
Durchmesser Primärtumor			
bis zu 4cm	727 (64,6%)	248 (71,9%)	479 (61,3%)
über 4cm	201 (17,9%)	45 (13,0%)	156 (20,0%)
unbekannt	198 (17,6%)	52 (15,1%)	146 (18,7%)

Tabelle 15: Deskriptive Statistik

Variable	Merkmal	p-Werte	Median (Überleben in Monaten)	95% Confidenzintervall (Median Überleben in Monaten)	
Alter	< 65 Jahre	● 0,000	114,21	105,69	122,73
	≥ 65 Jahre		56,00	45,97	66,03
	Gesamt		89,00	73,10	104,90
BMI	< 25	0,251	100,00	54,99	145,01
	≥ 25		62,00	40,85	83,15
	Gesamt		71,00	48,25	93,75
Tumor Staging	T1b	● 0,000	145,00	104,31	185,70
	T2 - T4		49,00	39,20	58,80
	Gesamt		89,00	72,16	105,84
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	● 0,001	74,00	36,85	111,15
	≥ 2 Begleiterkrankungen		42,00	23,99	60,01
	Gesamt		58,00	46,83	69,17
ECOG	0 - 1	0,246	121,00	88,46	153,54
	2 - 4		96,00	56,24	135,76
	Gesamt		109,00	89,51	128,49
Resektionsstatus	R0	● 0,000	110,00	91,70	128,30
	R1 - R2		14,00	6,47	21,53
	Gesamt		96,00	76,24	115,76
Grading	G1 - G2	● 0,000	110,00	90,26	129,74
	G3		65,00	44,68	85,32
	Gesamt		89,00	72,37	105,64
Gefäßbeteiligung	Ja	● 0,038	37,00	0,00	113,32
	Nein		110,00	92,29	127,71
	Gesamt		110,00	88,98	131,02
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	● 0,000	28,00	12,81	43,19
	Nein		119,00	99,17	138,83
	Gesamt		110,00	88,81	131,19
Nodalstatus	N0	● 0,000	121,00	104,21	137,79
	N1 - N2		22,00	17,85	26,15
	Gesamt		89,00	72,16	105,84
R/C vorgenommen	Ja	● 0,000	31,00	17,65	44,35
	Nein		121,00	98,92	143,08
	Gesamt		96,00	79,03	112,97
LNE	primär SLE	● 0,021	96,00	70,85	121,15
	WLE ohne vorherige SLE		83,00	61,13	104,87
	Gesamt		89,00	72,17	105,84
Tumordurchmesser	bis zu 4cm	● 0,000	110,00	91,76	128,24
	über 4cm		22,00	17,34	26,66
	Gesamt		96,00	76,58	115,42

● = signifikant ($p \leq 0,05$)

Mittelwert statt Median, da zum Ende der Aufzeichnung bei weniger als 50% der Patientinnen Rezidiv oder Tod eingetreten sind

Tabelle 16: Signifikanzen im rezidivfreien Überleben (Kaplan-Meier) mit Mittelwerten

Variable	Parameter	Fallzahl
Alter	< 65 Jahre	99
	≥ 65 Jahre	260
BMI	< 25	74
	≥ 25	123
Tumorgröße	T1b	73
	T2 - T4	298
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	82
	≥ 2 Begleiterkrankungen	139
ECOG	0 - 1	175
	2 - 4	78
Resektionsstatus	R0	271
	R1 - R2	66
Grading	G1 - G2	241
	G3	119
Gefäßbeteiligung	Ja	15
	Nein	233
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	61
	Nein	195
Nodalstatus	N0	155
	N1 - N2	217
R/C appliziert	Ja	156
	Nein	193
LNE	primär SLE	94
	nur WLE	278
Tumordurchmesser	bis zu 4cm	201
	über 4cm	101

Tabelle 17: Ereignisse "Tod" und "Rezidiv" im DFS zu Tabelle 16

Variable	Parameter	Fallzahl
Alter	< 65 Jahre	357
	≥ 65 Jahre	333
BMI	< 25	160
	≥ 25	211
Tumorgröße	T1b	347
	T2 - T4	357
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	168
	≥ 2 Begleiterkrankungen	165
ECOG	0 - 1	383
	2 - 4	134
Resektionsstatus	R0	629
	R1 - R2	34
Grading	G1 - G2	543
	G3	149
Gefäßbeteiligung	Ja	16
	Nein	496
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	52
	Nein	473
Nodalstatus	N0	546
	N1 - N2	158
R/C appliziert	Ja	149
	Nein	539
LNE	primär SLE	239
	nur WLE	466
Tumordurchmesser	bis zu 4cm	494
	über 4cm	92

Tabelle 18: Ereignisse "Zensiert" im DFS zu Tabelle 16

Variable	Merkmal	p-Werte	Median (Überleben in Monaten)	95% Confidenzintervall (Median Überleben in Monaten)	
Alter	< 65 Jahre	● 0,000	135,06	127,84	142,29
	≥ 65 Jahre		100,00	74,45	125,55
	Gesamt		109,36	103,31	115,41
BMI	< 25	0,155	121,00	97,94	144,07
	≥ 25		101,18	91,70	110,66
	Gesamt		106,21	98,18	114,25
Tumor Staging	T1b	● 0,000	133,21	125,07	141,35
	T2 - T4		109,00	81,01	136,99
	Gesamt		141,00	115,89	166,11
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	● 0,003	107,54	96,21	118,87
	≥ 2 Begleiterkrankungen		74,00	40,25	107,75
	Gesamt		98,98	90,63	107,33
ECOG	0 - 1	0,197	114,54	107,40	121,69
	2 - 4		141,00	91,79	190,21
	Gesamt		114,43	107,55	121,31
Resektionsstatus	R0	● 0,000	114,85	108,27	121,42
	R1 - R2		28,00	0,00	59,88
	Gesamt		111,30	104,99	117,62
Grading	G1 - G2	● 0,000	117,01	110,49	123,53
	G3		109,00	80,51	137,49
	Gesamt		141,00	115,77	166,23
Gefäßbeteiligung	Ja	0,185	75,44	54,38	96,49
	Nein		110,90	104,05	117,75
	Gesamt		110,57	3,44	103,83
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	● 0,002	94,86	80,41	109,31
	Nein		145,00	111,16	178,84
	Gesamt		110,47	103,79	117,14
Fernmetastasen	M0	● 0,000	113,31	107,03	119,60
	M1		23,00	1,43	44,58
	Gesamt		111,91	105,67	118,15
Nodalstatus	N0	● 0,000	123,75	116,71	130,80
	N1 - N2		49,00	28,61	69,39
	Gesamt		141,00	115,88	166,12
R/C vorgenommen	Ja	● 0,000	100,00	52,64	147,36
	Nein		120,53	113,88	127,19
	Gesamt		110,32	104,23	116,40
LNE	primär SLE	0,974	85,62	79,04	92,21
	WLE ohne vorherige SLE		109,71	102,93	116,49
	Gesamt		108,95	102,94	114,95
Tumordurchmesser	bis zu 4cm	● 0,000	112,60	105,67	119,53
	über 4cm		28,00	9,96	46,04
	Gesamt		105,41	99,20	111,61

● = signifikant ($p \leq 0,05$)

Mittelwert statt Median, da zum Ende der Aufzeichnung bei weniger als 50% der Patientinnen der Tod eingetreten ist bzw. sich das 95%-CI aufgrund geringer Ereigniszahl nicht berechnen ließ

Tabelle 19: Signifikanzen im Gesamtüberleben (Kaplan-Meier) mit Mittelwerten

Variable	Parameter	Fallzahl
Alter	< 65 Jahre	59
	≥ 65 Jahre	188
BMI	< 25	50
	≥ 25	89
Tumorgröße	T1b	50
	T2 - T4	204
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	56
	≥ 2 Begleiterkrankungen	101
ECOG	0 - 1	115
	2 - 4	52
Resektionsstatus	R0	185
	R1 - R2	38
Grading	G1 - G2	159
	G3	89
Gefäßbeteiligung	Ja	9
	Nein	167
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	35
	Nein	147
Fernmetastasen	M0	208
	M1	13
Nodalstatus	N0	101
	N1 - N2	154
R/C appliziert	Ja	99
	Nein	141
LNE	nur SLE	78
	nur WLE	177
Tumordurchmesser	bis zu 4cm	136
	über 4cm	75

Tabelle 20: Ereignisse "Tod" im OS zu Tabelle 19

Variable	Parameter	Fallzahl
Alter	< 65 Jahre	426
	≥ 65 Jahre	424
BMI	< 25	199
	≥ 25	264
Tumorgröße	T1b	391
	T2 - T4	478
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	203
	≥ 2 Begleiterkrankungen	217
ECOG	0 - 1	468
	2 - 4	166
Resektionsstatus	R0	752
	R1 - R2	69
Grading	G1 - G2	661
	G3	190
Gefäßbeteiligung	Ja	22
	Nein	601
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	83
	Nein	554
Fernmetastasen	M0	764
	M1	13
Nodalstatus	N0	636
	N1 - N2	233
R/C appliziert	Ja	211
	Nein	635
LNE	nur SLE	267
	nur WLE	604
Tumordurchmesser	bis zu 4cm	591
	über 4cm	126

Tabelle 21: Ereignisse "Zensiert" im OS zu Tabelle 19

Variable	Parameter	Fallzahl
Alter	< 65 Jahre	379
	≥ 65 Jahre	513
	Unbekannt	129
Tumorgröße	T1b	344
	T2 - T4	572
	Unbekannt	105
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	228
	≥ 2 Begleiterkrankungen	268
	Unbekannt	525
Resektionsstatus	R0	761
	R1 - R2	93
	Unbekannt	167
Grading	G1 - G2	655
	G3	239
	Unbekannt	127
Gefäßbeteiligung	Ja	31
	Nein	619
	Unbekannt	371
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	111
	Nein	558
	Unbekannt	352
Nodalstatus	N0	542
	N1 - N2	375
	Unbekannt	104
R/C appliziert	Ja	287
	Nein	592
	Unbekannt	142
LNE	nur SLE	174
	nur WLE	744
	Unbekannt	103
Durchmesser Primärtumor	≤ 4cm	579
	> 4cm	176
	Unbekannt	266

Tabelle 22: Variablen der Cox-Regression mit Fallzahlen (DFS)

Variable	Parameter	Fallzahl
Alter	< 65 Jahre	404
	≥ 65 Jahre	529
	Unbekannt	88
Tumorgröße	T1b	363
	T2 - T4	594
	Unbekannt	64
Multimorbidität	< 2 Begleiterkrankungen	235
	≥ 2 Begleiterkrankungen	281
	Unbekannt	505
Resektionsstatus	R0	792
	R1 - R2	100
	Unbekannt	129
Grading	G1 - G2	687
	G3	248
	Unbekannt	86
Gefäßbeteiligung	Ja	31
	Nein	652
	Unbekannt	338
Lymphgefäßbeteiligung	Ja	115
	Nein	586
	Unbekannt	320
Fernmetastasen	M0	824
	M1	25
	Unbekannt	172
Nodalstatus	N0	571
	N1 - N2	387
	Unbekannt	63
R/C appliziert	Ja	292
	Nein	629
	Unbekannt	100
LNE	nur SLE	179
	nur WLE	781
	Unbekannt	61
Durchmesser Primärtumor	≤ 4cm	607
	> 4cm	183
	Unbekannt	231

Tabelle 23: Variablen der Cox-Regression mit Fallzahlen (OS)

			Operationsmethode		Gesamt
			Nur SLE	Nur WLE	
Radiotherapie alleine	Art	Neoadjuvant	0	4	4
		Adjuvant	42	205	247
		Neo- und Adjuvant	0	0	0
		Palliativ	3	13	16
		Radiotherapie als einzige Behandlung	2	1	3
	Gesamt		47	223	270
Chemotherapie alleine	Art	Neoadjuvant	0	0	0
		Adjuvant	1	2	3
		Neo- und Adjuvant	0	1	1
		Palliativ	1	1	2
		Chemotherapie als einzige Behandlung	0	0	0
	Gesamt		2	4	6
Radio- Chemotherapie plus	Art	Neoadjuvant	0	5	5
		Adjuvant	5	24	29
		Neo- und Adjuvant	0	0	0
		Palliativ	1	3	4
		Radio- und Chemotherapie als einzige Behandlung	1	1	2
	Gesamt		7	33	40

Tabelle 24: Radio- und Chemotherapie bei SLE / WLE

n = 1.126	Tumordurchmesser ≤ 4cm	Tumordurchmesser > 4cm	Primär-SLE	Primär-WLE	Keine R/C vorgenommen	R/C vorgenommen	Nodalstatus N0	Nodalstatus N1	Keine Fernmetastasen	Fernmetastasen	Keine Lymphgefäßbeteiligung	Lymphgefäß-beteiligung	Keine Gefäßbeteiligung	Gefäßbeteiligung	Grading G1-2	Grading G3	R0 Status	R1 Status	ECOG 0-1	ECOG 2-4	Keine Multimorbidität	Multimorbidität	Größe T1b	Größe T2-T4	BMI < 25	BMI ≥ 25	Alter > 65	Alter ≤ 65
Alter > 65																												
Alter ≤ 65																												
BMI < 25																												
BMI ≥ 25																												
Größe T1b																												
Größe T2-T4																												
Multi-morbidität																												
Keine Multimorbidität																												
ECOG 0-1																												
ECOG 2-4																												
R0 Status																												
R1 Status																												
Grading G1-2																												
Grading G3																												
Keine Gefäßbeteiligung																												
Gefäßbeteiligung																												
Keine Lymphgefäßbeteiligung																												
Lymphgefäßbeteiligung																												
Keine Fernmetastasen																												
Fernmetastasen																												
Nodalstatus N0																												
Nodalstatus N1																												
Keine R/C vorgenommen																												
R/C vorgenommen																												
Primär SLE																												
Primär WLE																												
Tumordurchmesser ≤ 4cm																												
Tumordurchmesser > 4cm																												

Exakter Test nach Fisher, da mind. eine Zelle eine erwartete Häufigkeit kleiner 5 hatte

Tabelle 25: Chi-Quadrat Analyse nach Einzelanalysen mittels Kreuztabelle

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TOPOGRAFIE DER VULVA	4
ABBILDUNG 2: LYMPHABFLUSSWEGE BEIM VULVAKARZINOM.....	5
ABBILDUNG 3: SCHNITTFÜHRUNG BEI EINFACHER VULVEKTOMIE IM RAHMEN DER DREI-SCHNITT-TECHNIK	13
ABBILDUNG 4: SCHNITTFÜHRUNG BEI INGUINOFEMORALER LYMPHONODEKTOMIE (LNE) IM RAHMEN DER DREI-SCHNITT-TECHNIK.....	14
ABBILDUNG 5: BEHANDLUNGSGRUPPEN 1-6 (N = 1423) ZUZGL. 82 FÄLLEN MIT UNBEKANNTER OPERATIONS-METHODE... 25	25
ABBILDUNG 6: ERKRANKUNGSSTATUS ZUM AUFEICHNUNGSSENDE (N = 1505).....	25
ABBILDUNG 7: NACHBEOBACHTUNGSZEIT IN MONATEN, N=1505.....	26
ABBILDUNG 8: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER	29
ABBILDUNG 9: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TUMORGRÖÙE.....	30
ABBILDUNG 10: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VON MULTIMORBIDITÄT	31
ABBILDUNG 11: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM RESEKTIONSSTATUS	32
ABBILDUNG 12: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRADING.....	33
ABBILDUNG 13: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BLUTGEFÄÙBETEILIGUNG	34
ABBILDUNG 14: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LYMPHGEFÄÙBETEILIGUNG	35
ABBILDUNG 15: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM NODALSTATUS	36
ABBILDUNG 16: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VON APPLIZIERTER RADIO-/CHEMOTHERAPIE	37
ABBILDUNG 17: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER GEWÄHLTEN OPERATIONS-METHODE.....	38
ABBILDUNG 18: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN (DFS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM DURCHMESSER DES PRIMÄRTUMORS	39
ABBILDUNG 19: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER.....	40
ABBILDUNG 20: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TUMORGRÖÙE... 41	41
ABBILDUNG 21: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VON MULTIMORBIDITÄT.. 42	42
ABBILDUNG 22: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM RESEKTIONSSTATUS 43	43
ABBILDUNG 23: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM GRADING	44
ABBILDUNG 24: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER LYMPHGEFÄÙBETEILIGUNG.....	45
ABBILDUNG 25: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM FERNMETASTASENSTATUS.....	46
ABBILDUNG 26: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM NODALSTATUS.....	47

ABBILDUNG 27: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VON EINER APPLIZIERTEN RADIO-/CHEMOTHERAPIE	48
ABBILDUNG 28: KAPLAN MEIER KURVE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN (OS) IN ABHÄNGIGKEIT VOM DURCHMESSER DES PRIMÄRTUMORS.....	49

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: TNM-KLASSIFIKATION DES VULVÄREN PLATTENEPIHELKARZINOMS IM ÜBERBLICK ⁵⁸	7
TABELLE 2: THERAPIE VULVAKARZINOM NACH HISTOPATHOLOGISCHEM BEFUND.....	11
TABELLE 3: FALLZAHLEN MIT PROZENTANGABE	28
TABELLE 4: FALLZAHLEN TUMORGRÖÖE MIT R/C (N = 1.126, DAVON UNBEKANNT = 43).....	38
TABELLE 5: MULTIVARIATE ANALYSE FÜR DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN DER PATIENTINNEN (DFS)	51
TABELLE 6: MULTIVARIATE ANALYSE FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN DER PATIENTINNEN (OS).....	52
TABELLE 7: ZUSÄTZLICHE MULTIVARIATE ÜBERLEBENSANALYSEN MIT FALLZAHLEN	54
TABELLE 8: WEITERE PROTEKTIVE FAKTOREN DER SUBGRUPPENANALYSEN.....	54
TABELLE 9: WEGGEFALLENE SIGNIFIKANTE EINFLÜSSE IN DEN SUBGRUPPENANALYSEN.....	54
TABELLE 10: MULTIVARIATE ÜBERLEBENSANALYSE GETRENNT NACH NODALSTATUS	56
TABELLE 11: MULTIVARIATE ÜBERLEBENSANALYSE GETRENNT NACH RESEKTIONSSTATUS	58
TABELLE 12: MULTIVARIATE ÜBERLEBENSANALYSE GETRENNT NACH UNI- UND BILATERALER LYMPHONODEKTOMIE.....	60
TABELLE 13: FALLZAHLEN ZUM TUMORDURCHMESSER ABHÄNGIG VON DER PRIMÄREN OP-METHODE.....	62
TABELLE 14: MULTIVARIATE ÜBERLEBENSANALYSE GETRENNT NACH PRIMÄRTUMORDURCHMESSER HÖCHSTENS 4CM UND GRÖÖER 4CM.....	63
TABELLE 15: DESKRIPTIVE STATISTIK.....	74
TABELLE 16: SIGNIFIKANZEN IM REZIDIVFREIEN ÜBERLEBEN (KAPLAN-MEIER) MIT MITTELWERTEN	75
TABELLE 17: EREIGNISSE "TOD" UND "REZIDIV" IM DFS ZU TABELLE 16	76
TABELLE 18: EREIGNISSE "ZENSIERT" IM DFS ZU TABELLE 16.....	76
TABELLE 19: SIGNIFIKANZEN IM GESAMTÜBERLEBEN (KAPLAN-MEIER) MIT MITTELWERTEN.....	77
TABELLE 20: EREIGNISSE "TOD" IM OS ZU TABELLE 19	78
TABELLE 21: EREIGNISSE "ZENSIERT" IM OS ZU TABELLE 19.....	78
TABELLE 22: VARIABLEN DER COX-REGRESSION MIT FALLZAHLEN (DFS)	79
TABELLE 23: VARIABLEN DER COX-REGRESSION MIT FALLZAHLEN (OS)	80
TABELLE 24: RADIO- UND CHEMOTHERAPIE BEI SLE / WLE	81
TABELLE 25: CHI-QUADRAT ANALYSE NACH EINZELANALYSEN MITTELS KREUZTABELLE	82

Literaturverzeichnis

1. In: e.V. DK (ed.). Gynäkologische Tumoren. Urban & Fischer. 2016. p. 1 - 200.
2. About UICC | UICC. <http://www.uicc.org/about-uicc>. Accessed: 18.04.2016.
3. GEKID-Atlas. <https://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html>. Accessed: 21.06.2021.

4. Gynäkologie, Geburtshilfe; 38 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme. 2013.
5. VulvaKarzinom-SHG. <http://vulvakarzinom-shg.de/>. Accessed: 02.06.2020.
6. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2008.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Accessed: 21.06.2021.
8. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. Cochrane Database Syst Rev 2000(2): CD002036.
9. Aumüller G, Aust G, Doll A et al., Anatomie. 2010, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
10. Bergauer F, Maaßen V, Pietschmann D, 5.1 Benigne und maligne Veränderungen von Vulva und Vagina, in Gynäkologie und Geburtshilfe, Weyerstahl T, Stauber M, Editors. 2013, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
11. Bourguet C, Deiss V, Tannugi CC et al. Behavioural and physiological reactions of cattle in a commercial abattoir: relationships with organisational aspects of the abattoir and animal characteristics. Meat Sci 2011; 88(1): 158-68.
12. Brammen L, Staudenherz A, Polterauer S et al. Sentinel lymph node detection in vulvar cancer patients: a 20 years analysis. Hell J Nucl Med 2014; 17(3): 184-9.
13. Buttman-Schweiger N, Grube M. [Better research: Kick-off workshop for new Task Force of the German Society of Epidemiology (DGEpi)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(12): 1439.
14. Buttman-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A et al. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. PLoS One 2015; 10(5): e0128073.
15. Cancer IAfRo. The Global Cancer Observatory, Factsheet Vulva Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/21-Vulva-fact-sheet.pdf>. Accessed: 21.06.2021.
16. Choschzick M, Oosterwijk E, Muller V et al. Overexpression of carbonic anhydrase IX (CAIX) is an independent unfavorable prognostic marker in endometrioid ovarian cancer. Virchows Arch 2011; 459(2): 193-200.
17. Coleman RL, Ali S, Levenback CF et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. Gynecol Oncol 2013; 128(2): 155-9.
18. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? Cancer 2002; 94(2): 486-91.
19. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1979; 133(7): 825-32.
20. Drake RL, Bräuer L. Gray's Atlas der Anatomie. München: Elsevier, Urban & Fischer. 2009.
21. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010; 17(6): 1471-4.
22. Geburtshilfe AZuKeVidDGfGu. Systematik der präinvasiven Läsionen von Zervix, Vulva und Vagina nach der WHO-Klassifikation 2014, „Tumours of the Female Genital Tract“. https://www.ag-cpc.de/wp-content/uploads/2018/07/reich-WHO_Cervix_Vulva_Vagina_deutsch-1.pdf. Accessed: 02.06.2020.

23. Gunther V, Malchow B, Schubert M et al. Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer--a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(7): 875-82.
24. Hampl M, Schnürch HG, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, in *S2k-Leitlinie. 2015, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG): Berlin. p. 183.*
25. Han SC, Kim DH, Higgins SA et al. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(5): 1235-44.
26. Hauswirth U, 7 Maligne Tumoren, in *Dermatologie, Moll I, Editor. 2016, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.*
27. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A et al. *Die Gynäkologie. 3. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 2013.*
28. Kirchhoff P, Wagner CA, Gaetzschmann F et al. Demonstration of a functional apical sodium hydrogen exchanger in isolated rat gastric glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285(6): G1242-8.
29. Klapdor R, Hillemanns P, Wolber L et al. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(5): 1314-1321.
30. Krams M, Frahm SO, Kellner U et al. *Kurzlehrbuch Pathologie. 2., aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2013.*
31. Levenback C, Coleman RL, Ansink A et al. Re: Terada et al.: Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000; 76:40-44, 2000. *Gynecol Oncol* 2000; 77(3): 484-5.
32. Levenback CF, Ali S, Coleman RL et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3786-91.
33. Loizzi V, Cormio G, Leone L et al. Carcinosarcoma of the vulva: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(3): 705-8.
34. Maggino T, Landoni F, Sartori E et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000; 89(1): 116-22.
35. Magrina JF. What to do and not to do in gynecologic oncology surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(4): 335-8.
36. Mahner S. CARE - Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer. Wiesbaden: AGO-Study Office. 2011.
37. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(3).
38. Mahner S, Wölber L. Operative Therapie der Leisten. In: Wagner U, Hofmann R, Bartsch KD (eds.). *Operationsatlas Gynäkologische Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2013. p. 181-186.*
39. Mallmann P, Ackermann S, Hampl M et al. Update Onkologie. AGO State of the Art 2015. *GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben* 2015(03): 526-530.
40. Martin Scherer H-OW, Dagmar Lühmann, Cathleen Muche-Borowski, Ingmar Schäfer, Hans-Hermann Dubben, Heike Hansen, Rüdiger Thiesemann (DGGG), Wolfgang, von Renteln-Kruse (DGIM) WHD, Joachim, Fessler HvdB. S3-Leitlinie Multimorbidität. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-047.html>. Accessed: 03.01.2021.

41. Müller A, Peitek K, Strauss HG et al. Bedeutung des Sicherheitsabstands der Tumorresektion beim Vulvakarzinom – eine retrospektive monozentrische Analyse 1999 bis 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(05): A32.
42. Oncology FCoG. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125(2): 97-8.
43. Onk MHM, Slomovitz B, Baldwin P et al. Radiotherapy instead of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: results of GROINSS-V II. 2019.
44. Pedersen SA, Galatius S, Olsen MH et al. High prevalence of risk factors in coronary artery disease in EUROPA gives HOPE for ACE inhibitors after PEACE. *Cardiology* 2008; 111(1): 63-7.
45. Riethdorf L, Löning T. Vulva. In: Klöppel G, Kreipe H, Remmele W et al. (eds.). *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2013. p. 253-275.
46. Schendera C. *Regressionsanalyse mit SPSS*. 2nd ed. Berlin, Boston: De Gruyter Oldenbourg. 2014.
47. Schnürch H-G. *Tumorerkrankungen der Vulva und Vagina Leitlinienbasiertes Handbuch*. 2018.
48. Schnürch HG, Hantschmann P. Vulvar cancer. *Der Gynäkologe* 2008; 41(3): 215-227.
49. Seiderer-Nack J, Sternfeld A. *Anamnese und körperliche Untersuchung*. Berlin: Lehmanns Media. 2012.
50. Tamussino K, Trutnovsky G, Petru E. Maligne Tumoren der Vulva. In: Petru E, Jonat W, Fink D et al. (eds.). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2014. p. 165-180.
51. Thangarajah F, Rogee K, Pahmeyer C et al. Morbidity and quality of life in patients with vulvar cancer after inguinal sentinel lymphadenectomy compared to radical inguinofemoral lymphadenectomy. *Nuklearmedizin* 2021; 60(5): 368-374.
52. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T et al. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer* 2011; 2011: 951250.
53. Untch M, Himmli I. Vulvakarzinom. In: Hiddemann W, Bartram RC (eds.). *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2010. p. 1069-1076.
54. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(6): 884-9.
55. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1465-73.
56. Weiß C. *Basiswissen medizinische Statistik*. 6., überarb. Aufl. ed. Berlin [u.a.]: Springer. 2013.
57. Woelber L, Mahner S, Voelker K et al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(2): 545-52.
58. Zeppernick F, Kupec T, Zalewski M et al. Vulvakarzinom. In: Dimpfl T, Janni W, Kreienberg R et al. (eds.). *Weiterbildung Gynäkologie und Geburtshilfe: CME-Beiträge aus: Der Gynäkologe Januar 2013 - Juni 2014*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2015. p. 47-56.
59. Zhou W, Bai Y, Yue Y. Safety and Benefit Of Sentinel Lymph Nodes Biopsy Compared to Regional Lymph Node Dissection in Primary Vulvar Cancer Patients Without Distant Metastasis and Adjacent Organ Invasion: A Retrospective Population Study. *Front Oncol* 2021; 11: 676038.

