

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Wundheilungsstörungen in der postoperativen Versorgung von Vulvatumoren

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Elisabeth Fütterer  
aus Villingen-Schwenningen

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Literaturdiskussion.....</b>	<b>9</b>
2.1    Epidemiologie.....	9
2.2    Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms.....	9
2.2.1    HPV-unabhängiges Karzinom .....	9
2.2.2    HPV-abhängiges Karzinom .....	9
2.3    Präkanzerosen des Vulvakarzinoms.....	10
2.3.1    Lichen sclerosus et atrophicus.....	10
2.3.2.    Morbus Paget der Vulva.....	12
2.3.3.    Vulväre intraepitheliale Neoplasien .....	12
2.4    Klinik des Vulvakarzinoms .....	13
2.4.1    Symptome .....	13
2.4.2    Diagnostik.....	13
2.4.3    Lokalisation.....	14
2.4.4    Stadieneinteilung nach TNM und FIGO .....	15
2.5    Therapie des Vulvakarzinoms.....	16
2.5.1    Operative Therapie .....	16
2.5.1.1    Lokale, radikale Exzision .....	16
2.5.1.2    Partielle Vulvektomie.....	17
2.5.1.3    Radikale Vulvektomie .....	19
2.5.1.4    Lymphonodektomie.....	21
2.5.1.4.1    Inguinale Lymphonodektomie.....	22
2.5.1.4.2    Sentinellymphknotenbiopsie.....	22
2.5.1.5    Postoperative Versorgung der Patientin.....	23
2.5.2    Radiochemotherapie .....	24
2.5.2.1    Primäre Radiochemotherapie .....	24
2.5.2.2    Neoadjuvante Radiochemotherapie .....	24
2.5.2.3    Adjuvante Strahlentherapie .....	25
2.5.2.4    Chemotherapie .....	25
2.6    Prognose des Vulvakarzinoms .....	25
2.7.1    Physiologische Wundheilung .....	25

2.7.1.2	Hämostase .....	28
2.7.1.3	Entzündung .....	28
2.7.1.4	Proliferation .....	28
2.7.1.5	Remodeling und Maturation .....	29
2.8	Einflussfaktoren in der Wundheilung .....	29
2.8.1	Zigarettenrauchen .....	29
2.8.2	Diabetes Mellitus .....	29
2.8.3	Alter .....	30
2.8.4	Kortikoideinnahme.....	30
2.8.5	Body-Mass-Index (BMI) .....	30
2.9	Häufige postoperative WHS .....	30
2.9.1	Wundinfektion und Abszessformation.....	31
2.9.2	Dehiszenz.....	31
2.9.3	Serom .....	31
2.9.4	Lymphödem .....	32
2.9.5	Lymphozele .....	33
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>34</b>
3.1	Patientinnenkollektiv .....	34
3.2	Erfassung und Analyse anamnestischer Daten .....	35
3.3	Statistische Auswertung.....	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
4.1	Deskriptive Statistik.....	38
4.1.1	Patientinnenkollektiv.....	38
4.1.1.1	Alter der Patientinnen am Tag der Operation.....	38
4.1.1.2	Anteil der Erstdiagnosen und ersten Rezidive.....	39
4.1.1.3	TNM-Stadien der Patientinnen.....	40
4.1.1.4	Verteilung der Tumorentitäten.....	42
4.1.2	Präoperative/Perioperative Antibiotikaprophylaxe.....	43
4.1.2.1	Anteil der Patientinnen mit und ohne Antibiotikaprophylaxe.....	43
4.1.2.2	Dauer der Antibiotikaprophylaxe.....	43
4.1.2.3	Verschiedene Präparate der Antibiotikaprophylaxe.....	44
4.1.3	Operative Parameter.....	45

4.1.3.1	Anteil der partiellen und radikalen Vulvektomie.....	45
4.1.3.2	Anteil der ILND und SLNB.....	46
4.1.3.3	Anteil der Patientinnen mit/ohne einer topischen Therapie.....	46
4.1.4	Wundheilungsstörungen.....	47
4.1.4.1	Anteil der Patientinnen mit und ohne WHS.....	47
4.1.4.2	Alter der Patientinnen mit und ohne WHS.....	47
4.1.4.3	Anteil der verschiedenen WHS.....	48
4.1.4.4	Beginn und Dauer der WHS.....	49
4.1.4.5	Lichen Sclerosus und WHS.....	50
4.1.4.6	WHS und Art der Lymphonodektomie.....	50
4.1.4.7	WHS und Tumordurchmesser.....	51
4.2	Analytische Statistik.....	52
4.2.1	Regressionsanalyse WHS.....	52
4.2.2	Einfluss BMI und Alter auf das Vorliegen eines DMT-II.....	53
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>54</b>
5.1.1	Alter und Wundheilungsstörungen .....	55
5.1.2	BMI und Wundheilungsstörungen.....	57
5.1.3	Diabetes Mellitus und Wundheilungsstörungen.....	59
5.1.4	Zigarettenrauchen und Wundheilungsstörungen.....	61
5.1.5	Lichen sclerosus et atrophicus und Wundheilungsstörungen.....	63
5.1.6	Glukokortikoideinnahme und Wundheilungsstörungen.....	65
5.1.7	TNM-Stadium und Wundheilungsstörungen.....	66
5.1.8	Resektatgröße und Wundheilungsstörungen.....	68
5.1.9	Tumordurchmesser und Wundheilungsstörungen.....	68
5.1.10	ILND/SLNB und Wundheilungsstörungen.....	69
5.1.11	Antibiotikaprophylaxe und Wundheilungsstörungen.....	70
5.1.12	Topische Therapie und Wundheilungsstörungen.....	71
5.1.13	Häufigkeit der Wundheilungsstörungen.....	72
5.2	Fazit und Ausblick.....	73
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>82</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Mass-Index
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
DMT-II	Diabetes-Mellitus-Typ-2
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
5-FU	5-Fluorouracil
HPV	Humanes Papillomavirus
HIF-1	Hypoxie-induzierenden-Faktors-1
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILND	Inguino- femorale Lymphonodektomie
LS	Lichen sclerosus et atrophicus
NO	Nitric Oxide
pPNP	Periphere Polyneuropathie
SLNB	Sentinellymphknotenbiopsie
SPECT-CT	Single-photon-emission-computed-tomography
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union for International Cancer Control
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
WHS	Wundheilungsstörungen

## 1 Einleitung

Das Vulvakarzinom ist eine seltene und maligne Erkrankung mit einer Inzidenz in Deutschland von 4,5/100.000 Frauen pro Jahr (Stand 2016) [1–3]. Sein Anteil an allen malignen gynäkologischen Erkrankungen liegt bei 5% [2]. Seine Inzidenz ist niedriger als die des Uteruskarzinoms, des Ovarialkarzinoms und des Zervixkarzinoms [4]. Bisher galt das Vulvakarzinom als Erkrankung des höheren Alters. Jedoch gab es in den letzten Jahrzehnten besonders bei Frauen unter 70 Jahren eine steigende Tendenz [1,2,4]. Die genauen Ursachen hier sind noch nicht abschließend geklärt. Die steigende Inzidenz wird vor allem mit den gesteigerten HPV-Infektionen und der steigenden Lebenserwartung in Verbindung gebracht [4,5]. Das mediane Erkrankungsalter der letzten Jahre liegt derzeit bei 64 Jahren [1,6].

Das Vulvakarzinom wird anhand seiner histologischen Beschaffenheit eingeteilt [2]. Dabei tritt das Plattenepithelkarzinom mit über 95% am häufigsten auf [2]. 5% der Tumoren sind Basalzellkarzinome [2,4]. Weitere histologische Subtypen sind das Melanom und das Sarkom [2,4,7]. Weiter kann anhand der Ätiologie in zwei Gruppen von Patientinnen unterschieden werden: Eine Gruppe Patientinnen jüngeren Alters, bei denen das Vulvakarzinom häufiger als schlechter differenziertes Plattenepithelkarzinom auftritt und mit einer vorbestehenden Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) assoziiert werden kann, und eine Patientinnengruppe höheren Alters, wo das Plattenepithel häufiger vom differenzierten Typ und HPV-unabhängig ist [2]. Bei der zweiten Gruppe tritt die Erkrankung zwischen der siebten und achten Lebensdekade auf [1,2,6]. Bei der Therapie beider Gruppen gibt es in den aktuellen Leitlinien keinen therapeutischen Unterschied [4].

Historisch beinhaltete der Goldstandard lange die durch F. Taussig im Jahr 1940 empfohlene radikale Vulvektomie mit großem Sicherheitsabstand und der Resektion der inguinalen und femoralen Lymphknoten [8]. Dabei wurde die komplette Vulva zusammen mit den inguinalen Lymphknoten in einem Resektat entfernt [8]. Dieser en-bloc-Ansatz sollte die Ausbreitung des Vulvakarzinoms über Brückenmetastasen verringern, hatte jedoch viele Komplikationen im postoperativen Verlauf zur Folge [8]. Im Laufe der Jahrzehnte gab es viele neue Ansätze zur Behandlung des Vulvakarzinoms. Die „Triple-Inzision“-Technik mit jeweils separaten Hautschnitten für die Vulva und die Leisten, das Belassen der Vena Saphena im Venenstern und die Sentinellymphknotenbiopsie, hat zu einem Rückgang der langfristigen und kurzfristigen Komplikationen im postoperativen Verlauf geführt [2,4,9].

Dennoch bleiben die Vulvektomie und Lymphonodektomie große chirurgische Eingriffe mit



einem signifikanten Auftreten von Wundheilungsstörungen (WHS) [2,4]. Ziel dieser Arbeit war es, zu eruieren, ob es Einflussfaktoren gibt (Alter, Antibiotikaprophylaxe etc.), die die Auftretenswahrscheinlichkeit für WHS signifikant erhöhen, um die postoperative Versorgung der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom zu verbessern.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Epidemiologie**

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten, liegt die derzeitige Neuerkrankungsrate in Deutschland bei 4,4/100.000 Frauen pro Jahr [10]. Im Jahr 2018 verstarben laut RKI in Deutschland 957 Frauen an einem Vulvakarzinom [10]. Die Prognose ist abhängig vom definierten Stadium der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO): Bei FIGO I beträgt die Überlebensrate 80%, bei FIGO II 60%, bei FIGO III 45% und bei FIGO IV 15% [11]. Patientinnen mit einem Vulvakarzinom haben eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 68% [12].

### **2.2 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms**

#### 2.2.1 HPV-unabhängiges Karzinom

Risikofaktoren für die Entstehung eines HPV-unabhängigen, gut differenzierten Plattenepithelkarzinoms der Vulva sind meist degenerative, chronisch-entzündliche Hauterkrankungen [13,14]. Besonders häufig entsteht ein Vulvakarzinom auf dem Boden eines Lichen Sclerosus (LS) oder einer epithelialen Hyperplasie [13,14]. Die Lebenszeitprävalenz für die Entstehung eines Vulvakarzinoms beim Lichen sclerosus beträgt 4-5% [4]. Weiterhin spielt eine besonders bei älteren Patientinnen vorkommende *p53*-Überexpression eine Rolle bei der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Vulva [13,14]. In einer Studie wurden bei 40% der Patientinnen mit einem Lichen sclerosus und epithelialen Hyperplasie eine *p53*-Überexpression festgestellt [13]. Bei 90% der Vulvakarzinome konnte eine *p53*-Überexpression festgestellt werden [13].

#### 2.2.2 HPV-abhängiges Karzinom

HPV-Genprodukte, insbesondere die der high-risk HPV-Typen 16 und 18, begünstigen eine veränderte Regulation des Zellzyklus [15–17]. Dieser Einfluss kann beispielsweise zu einer

Hemmung der Apoptose, Enthemmung der Replikation und der Angiogenese führen [15–17]. Begünstigende Faktoren sind eine Immunsuppression, z.B. bei einer bestehenden HIV-Infektion oder einer erfolgten Organtransplantation, die Einnahme von Immunsuppressiva, intraepitheliale Neoplasien, vorangegangene Zervixkarzinome, häufige Entzündungen des Genitalbereichs, Nikotinabusus, Alkoholabusus und Promiskuität [4,18].

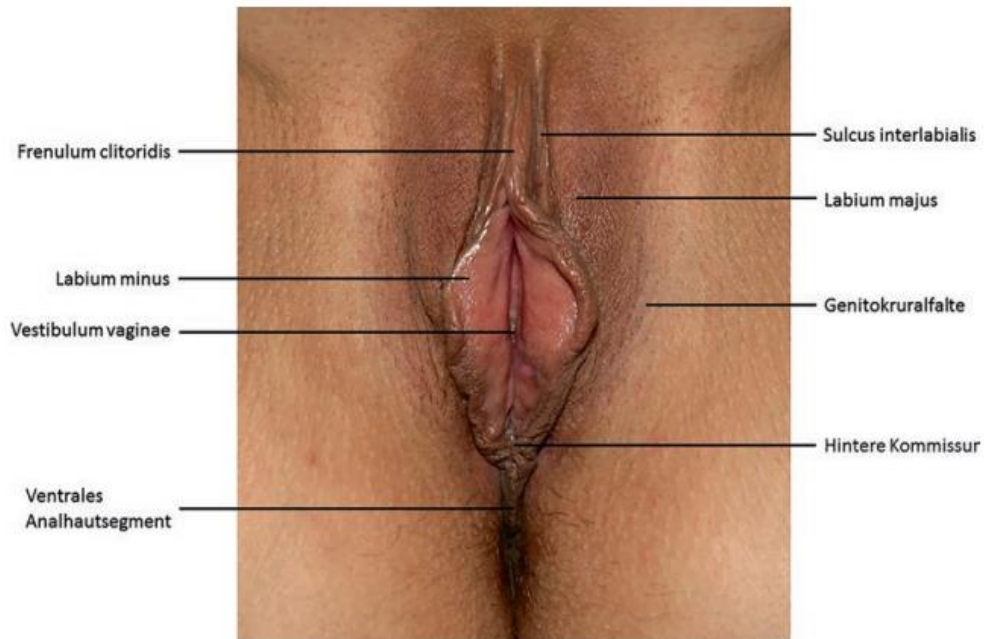
### **2.3 Präkanzerosen des Vulvakarzinoms**

#### 2.3.1 Lichen Sclerosus et atrophicus

Lichen sclerosus et atrophicus ist eine systemische Dermatose mit chronisch-entzündlichem, nicht-infektiösem Verlauf [14]. Die Ätiologie ist nicht bekannt [14]. Sie kann in jedem Alter auftreten [14]. Typische Hauteffloreszenzen sind erhabene, porzellanweiße Papeln [14]. Es wird zwischen zwei Manifestationstypen unterschieden: Dem genitalen und dem extragenitalen Typ [14]. Die Hauteffloreszenzen treten beim extragenitalen Typ vor allem am Rücken, den Unterarmen und dem Hals auf [14]. Der Manifestation der Hauteffloreszenzen tritt beim genitalen Typ bei Frauen an der Vulva (Abbildung 1 und Abbildung 2), bei Männern vor allem an der Vorhaut auf [14]. Bei beiden Geschlechtern können die Effloreszenzen im Perianalbereich auftreten [2,14,19].

Lichen sclerosus et atrophicus gilt als Präkanzerose des Vulvakarzinoms [2,14,19]. Bei 3%-7% der Patientinnen, die am genitalen Manifestationstyp leiden, entwickelt sich ein Plattenepithelkarzinom der Vulva [14]. Der Lichen sclerosus et atrophicus ist histologisch durch eine Atrophie der Dermis gekennzeichnet, bedingt durch eine Abnahme der Kollagenfasern und des subkutanen Fettgewebes [2,14,19]. Dies führt zu häufigen Hauteinrissen und einer Abnahme der Elastizität (Abbildung 3), was unter anderem zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr führen kann [14,20].

## Literaturdiskussion



**Abbildung 1: Gesunde Vulva.** Zu sehen sind die äußeren und inneren Vulvalippen, das Frenulum clitoridis, die vordere und hintere Kommissur, der Sulcus interlabialis, das Vestibulum vaginae und das ventrale Anahautsegment [21].



**Abbildung 2: Lichen Sclerosus et atrophicus der Vulva.** Diffuser Pigmentverlust der großen und kleinen Vulvalippen bei einem Lichen Sclerosus et atrophicus [22].



Abbildung 3: Fissuren assoziiert mit einem Lichen sclerosus et atrophicus [22].

### 2.3.2 Morbus Paget der Vulva

Beim vulvären M. Paget handelt es sich um eine intraepitheliale Neoplasie der Vulva und wird als eine obligate Präkanzerose betrachtet. Man vermutet, dass sie von pluripotenten Stammzellen der interfollikulären Epidermis oder den follikulo-apokrinen Anteilen der Schweißdrüsen ausgeht [23]. Ein Großteil der Fälle eines vulvären M. Paget sind ortständig entstanden [23]. Ca. ein Fünftel der Fälle stammen von einem Karzinom der benachbarten Strukturen, etwa der Harnblase, der Zervix oder des Rektums [23]. Bei dieser Entstehungsart spricht man von einem sekundären M. Paget [23]. Bei 3-20% der Patientinnen liegt bei der Diagnose des vulvären M. Pagets bereits eine Stromainfiltration vor [4]. Diese Stromainfiltration bezeichnet man als Pagetkarzinom [4].

### 2.3.3 Vulväre intraepitheliale Neoplasien

Eine weitere Präkanzerose des Vulvakarzinoms ist die vulväre, intraepitheliale Neoplasie (VIN), die als eine zelluläre Atypie des Plattenepithels mit Struktur-anomalien des Gewebes und Keratinisierungsanomalien definiert ist [4,24,25].

Die VIN wird anhand ihrer verschiedenen Morphologien, der Pathogenese und Altersverteilung in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Die undifferenzierte high-grade VIN (ehemals VIN II). Diese macht über 90% der vulvären Präkanzerosen aus [4]. Sie ist zumeist HPV-16-assoziiert, betrifft vor allem jüngere Frauen und hat eine zunehmende Inzidenz [4,25].
2. Die differenzierte VIN (ehemals VIN III). Diese tritt bei 2-10% im umliegenden Gewebe eines Plattenepithelkarzinoms auf [4]. Die Patientinnen sind meist höheren

Alters [4]. Bei der Entstehung geht man von einer altersbedingten Mutation oder Inaktivierung des *p53*-Gens aus [4]. Oft haben die Patientinnen ebenfalls einen Lichen Sclerosus et atrophicus [25,26].

### **2.4 Klinik des Vulvakarzinoms**

#### 2.4.1 Symptome

Die Diagnose ist in den frühen Stadien häufig ein Zufallsbefund bei der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, da die Symptome sehr unspezifisch sind [4]. Diese sind vor allem Jucken (70%), Schmerzen (23%) und Brennen des äußeren Genitals [4]. Blutige Einrisse der Schleimhaut können ebenfalls vorkommen [4]. 50% der Patientinnen haben jedoch keinerlei Symptome [4].

#### 2.4.2 Diagnostik

Die vollständige Untersuchung der Vulva, der Vagina und der Zervix ist, neben der ausführlichen Anamnese, die Grundlage der Diagnostik, da etwa die Hälfte der bösartigen Neubildungen multifokal auftreten und multizentrisch wachsen [4]. Die Vulva wird mittels Vulvoskop untersucht [4]. Dieses ermöglicht die Inspektion des Vulvagewebes in einer 6-40-fachen Vergrößerung [4]. Zur besseren Beurteilung der Beschaffenheit des Gewebes wird die Vulva mit einer 3-5% Essiglösung betupft [4]. Das Betupfen mit Essiglösung ruft eine Gefäßreaktion hervor und erleichtert die Identifizierung von Neoplasien [4]. Die Ausdehnung derselbigen lässt sich somit besser markieren und macht eine Resektion mit Sicherheitsabstand möglich [4]. Ein Grünfilter am Vulvoskop ermöglicht die Darstellung der Gefäßverhältnisse und einer ersten Einschätzung auffälliger Strukturen, da ein Vulvakarzinom meist gut und unregelmäßig vaskularisiert ist [4]. Auffälliges Gewebe muss histologisch untersucht werden [4]. Hierfür wird unter Lokalanästhesie eine Stanzbiopsie oder Exzisionsbiopsie durchgeführt [4,19,27].

Die SpekulumEinstellung und Kolposkopie der Vagina und der Portio sollte wegen der hohen Inzidenz der multizentrisch wachsenden Präkanzerosen und Karzinomen der Zervix und des Anus mit in die Diagnostik fließen [4]. Bei einem auffälligen Befund, wird hier ebenfalls eine Essigsäureprobe und eine Biopsie durchgeführt [4]. Die vollständige Untersuchung der Vulva, der Vagina, der inneren Genitale und des Rektums schließen die Diagnostik ab [4].

### 2.4.3 Lokalisation

Die äußeren Vulvalippen gehören zu den häufigsten betroffenen Arealen, gefolgt von der Klitoris, den inneren Vulvalippen, dem Perineum, der Periurethralregion und der Bartholinischen Drüse (Abbildung 4) [28]. In den letzten Jahren gab es eine zunehmende Inzidenz von Vulvakarzinomen zwischen der Klitoris und der Urethra (Abbildung 5) [28].

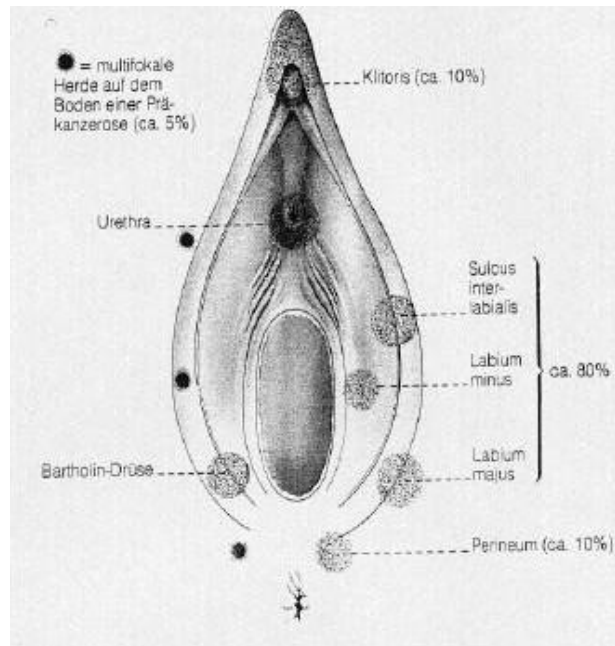


Abbildung 4: Häufige Lokalisation des Vulvakarzinom [28].



Abbildung 5: Nah an der Urethra gelegenes Vulvakarzinom im pT1b-Stadium [21].

## 2.4.4 Stadieneinteilung des Vulvakarzinoms und der vulvären intraepithelialen Neoplasien

Ein Staging des Vulvakarzinoms und der vulvären intraepithelialen Neoplasien erfolgt anhand des FIGO-Stadiums und des TNM-Stadiums (Tabelle 1) [4]. Diese kategorisieren den Tumor anhand der Lokalisation, der horizontalen und vertikalen Ausdehnung, der Beteiligung von Anus, Vagina, Urethra und Knochen [11].

Hinzu kommt die Beurteilung der regionären Lymphknoten [4]. Bei Tumoren > 2cm Durchmesser in horizontaler Ausbreitung oder einer bereits vorliegenden Infiltration der umliegenden Strukturen wird eine MRT-Untersuchung empfohlen [4]. Diese ermöglicht die Darstellung der lokalen Ausbreitung und der regionären Lymphknoten [4]. Bei einer Infiltrationstiefe unter 1 mm ist eine Beteiligung der regionären Lymphknoten jedoch unwahrscheinlich [4,29].

**Tabelle 1: Einteilung des Vulvakarzinoms nach TNM und FIGO [4]:**

FIGO-Stadien	Definition	TNM-Einteilung
0	Carcinoma in situ, VIN 3	
I	Tumor auf Vulva und Perineum begrenzt, Lymphknoten negativ	T1
IA	Tumoren $\leq 2$ cm und Infiltrationstiefe $\leq 1$ mm	T1a
IB	Tumoren $> 2$ cm oder Infiltrationstiefe $> 1$ mm	T1b
II	Tumor jeglicher Größe auf Vulva oder Damm, auch mit Ausdehnung auf Urethra (distales Drittel), Vagina (distales Drittel), Anus, Lymphknoten negativ	T2
III	Tumor jeglicher Größe auf Vulva oder Damm, auch mit Ausdehnung auf Urethra (distales Drittel), Vagina (distales Drittel), Anus, mit positiven Leisten-Lymphknoten	
IIIA	(i) 1–2 Lymphknotenmetastasen ( $< 5$ mm)	N1a
	(ii) 1 Lymphknotenmetastasen ( $\geq 5$ mm)	N1b
IIIB	(i) $\geq 3$ Lymphknotenmetastasen ( $< 5$ mm)	N2a
	(ii) $\geq 2$ Lymphknotenmetastasen ( $\geq 5$ mm)	N2b
IIIC	Mit Lymphknotenmetastasen und Kapseldurchbruch	N2c
IV	Tumoren mit anderer Lokalausbreitung (Zweidrittel der proximalen Urethra, Zweidrittel der proximalen Vagina) oder distanter Ausbreitung	T3
IVA	(i) Invasion der proximalen Urethra und/oder Vagina, Blasenmukosa, Rektum-mukosa oder Knochenfixation	T3
	(ii) Fixierte oder ulzerierte Leisten-Lymphknoten	N3
IVB	Fernmetastasen einschl. pelvine Lymphknotenmetastasen	M1

### 2.5 Therapie des Vulvakarzinoms

#### 2.5.1 Operative Therapie

##### 2.5.1.1 Lokal, radikale Exzision

Das Vulvakarzinom wird primär operativ behandelt [4]. Hier soll bei Möglichkeit und Abhängigkeit von der Lokalisation die anatomische und funktionelle Erhaltung der Vulva angestrebt werden, ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen [4]. Dies ermöglicht ein tumorfreier Resektionsrand [4]. Es gibt aktuell keine evidenzbasierte Angabe bezüglich des anzustrebenden Resektionsabstandes [4]. Eine Studie aus dem Jahr 2011 mit 102 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom hatte zum Ergebnis, dass bei Patientinnen mit einem Resektionsrand von < 3 mm im Vergleich zu den Patientinnen mit einem Resektionsrand > 8 mm kein Unterschied in der 5-Jahres Mortalität beobachtet werden konnte [4,30]. In der aktuellen Leitlinie (2015) wird ein Sicherheitsabstand von mindestens 3 mm empfohlen [4].

Bis zu einer horizontalen Ausbreitung eines unifokalen Tumors bis zu 4 cm und einer maximalen Infiltrationstiefe von 1 mm wird möglichst eine lokale-radikale Exzision des Primärtumors empfohlen (Abbildung 6) [4]. Bei gleichzeitig klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten reicht eine Resektion der Sentinellymphknoten aus [4]. Die lokale und radikale Resektion sollte zu allen Seiten im Gesunden (R0) erfolgen [4]. Dies bezieht auch die an den Tumor angrenzenden, intraepithelialen, neoplastischen Gewebsveränderungen (VIN) mit ein [4]. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass nach wie vor etwa die Hälfte der Patientinnen lymphonodektomiert wird, mit Entfernung der inguino-femorale Lymphknoten [4,31].

Anhand der TNM-Klassifikation wird abhängig vom Tumorstadium laut der S2k-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

(AWMF), folgende Operationsmethode empfohlen [4]:

Stadium T1a Lokale, radikale Exzision

Stadium T1b Lokale, radikale Exzision mit Sentinellymphknoten-Biopsie.

Stadium T2 Lokale, radikale Resektion/Vulvektomie unter Mitnahme befallener, umliegender Strukturen wie Anus, Urethra, Vagina. Alternativ kann eine Radio-/Chemotherapie erfolgen, um bei Karzinomen nahe der Urethra oder des Anus, die Kontinenz zu erhalten.

Stadium T3 Primäre Radiochemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender OP.



Ab einer Lymphknotenmetastase  $> 5$  mm, dem Befall mindestens zweier Lymphknoten, dem Durchbruch der Lymphknotenkapsel durch eine Metastase oder dem Vorliegen eines fixierten Lymphknotens wird eine Inguino-femorale Lymphonodektomie (ILND) und eine anschließende Bestrahlung zur Prognoseverbesserung empfohlen [4,31].

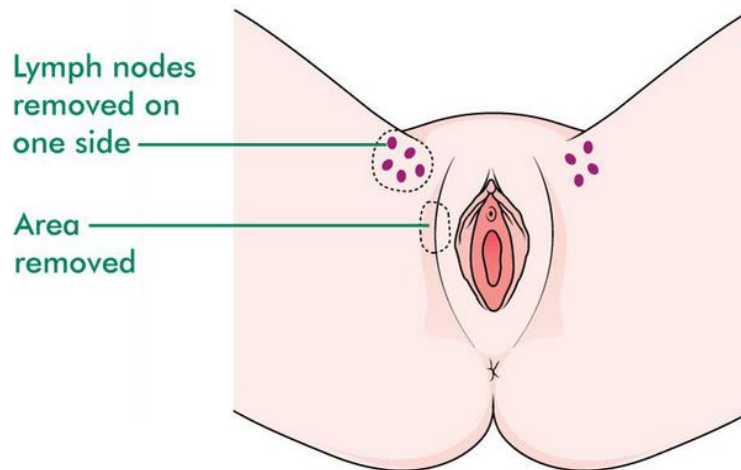


Abbildung 6: Lokal, radikale Exzision des Tumors mit einseitiger Lymphonodektomie [32].

### 2.5.1.2 Partielle Vulvektomie

Wird eine ausgedehntere Exzision größerer Tumoren vorgenommen, spricht man von einer partiellen Vulvektomie. Hier wird, je nach Tumorlokalisation, weiter unter einer vorderen Hemivulvektomie (Resektion der Klitoris und Erhalt der hinteren Kommissur und einer beidseitigen ILND) (Abbildung 7), einer hinteren Hemivulvektomie (unter Erhalt der Klitoris und Resektion der hinteren Kommissur und einer beidseitigen ILND) (Abbildung 8) und einer lateralen Hemivulvektomie (Entfernung der inneren und äußeren Vulvalippen und einer ipsilateralen ILND) (Abbildung 9) unterschieden [4]. Die laterale Hemivulvektomie kann vorgenommen werden, wenn der Sitz des Tumors  $> 1$  cm lateral der Mittellinie der Vulva liegt [4].

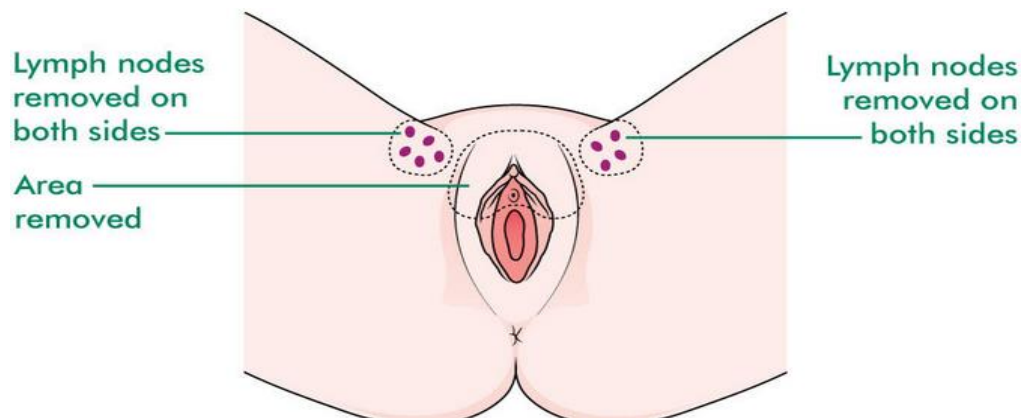


Abbildung 7: Vordere Hemivulvektomie unter Resektion der Klitoris und Erhalt der hinteren Kommissur mit beidseitiger ILND [32].

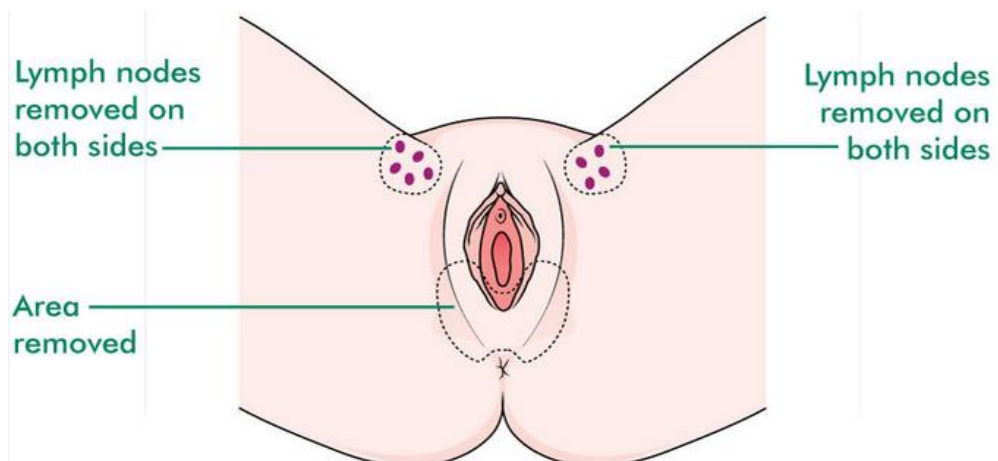
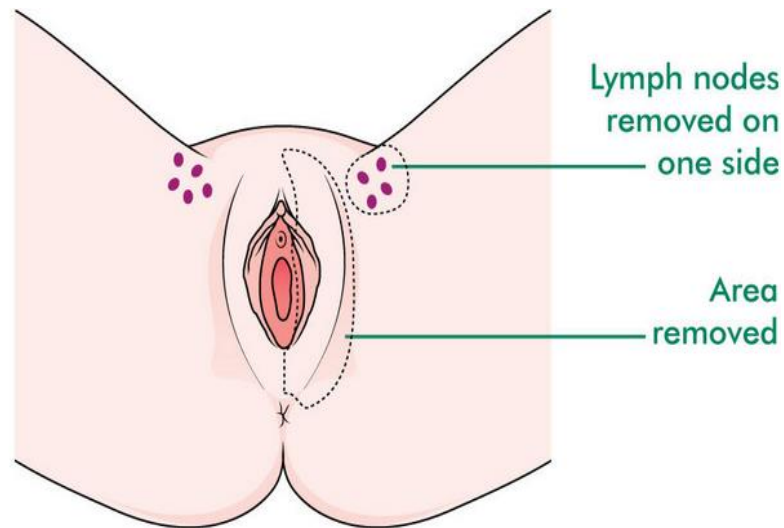


Abbildung 8: Hintere Hemivulvektomie unter Erhalt der Klitoris und Resektion der hinteren Kommissur und beidseitiger ILND [32]



**Abbildung 9: Laterale Hemivulvektomie ipsilateraler ILND [32].**

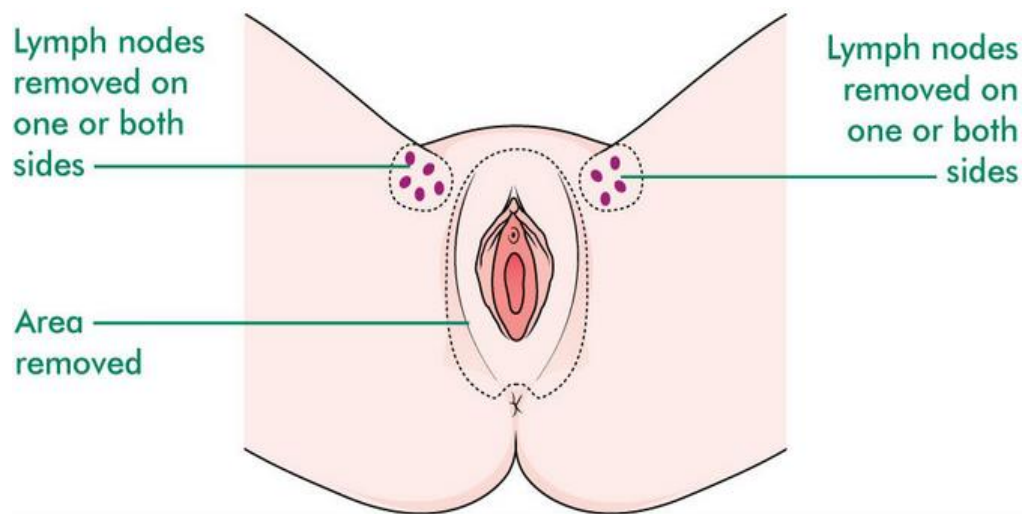
### 2.5.1.3 Radikale Vulvektomie

Falls die komplette Tumorentfernung mit Sicherheitsabstand durch eine lokal-radikale Exzision oder partielle Vulvektomie nicht gewährleistet werden kann, wird eine radikale Vulvektomie mit einer beidseitiger ILND durchgeführt. Lange erfolgte diese im Rahmen einer en-bloc-Resektion (Abbildung 10). Bei dieser OP wurde ein schmetterlingsförmiges Resektat, welches die Vulva und die Leistenlymphknoten beider Seiten an einem Stück enthielt, entfernt.

Aktuell wird die radikale Vulvektomie in der „Triple-Inzision-Technik“ durchgeführt (Abbildung 11). Dies bedeutet, dass jede Resektion über einen eigenen Hautschnitt erfolgt. Dies senkt im Vergleich zur en-bloc-Resektion das postoperative Risiko für Komplikationen [4,33].



**Abbildung 10: En-bloc-Resektion.** Die Hautinzision nach der en-bloc-Resektion. Die Vulvektomie und die beidseitige inguino-femorale Lymphonodektomie erfolgt mit einem Hautschnitt und einem Resektat [34].



**Abbildung 11: „Triple-Inzision-Technik“** Radikale Vulvektomie mit ILND mit der „Triple-Inzision-Technik“ [32].

### 2.5.1.4 Lymphonodektomie

Der lymphatische Abfluss der Vulva erfolgt von den kleinen zu den großen Vulvalippen, um gemeinsam mit der Lymphe der vorderen Kommissur, der Klitoris und dem proximalen Drittel der Vagina zu den ipsilateralen, inguinalen Lymphknoten zu gelangen (Abbildung 12) [20,35,36]. Von den inguinalen Lymphknoten gelangt die Lymphe zu den pelvinalen Lymphknotenstationen [2]. Ab einer Infiltrationstiefe des Vulvakarzinoms größer 1 mm ist eine Metastasierung der inguinalen Lymphknoten wahrscheinlich [29].

Eine direkte Metastasierung in die pelvinalen Lymphknoten ist nur bei einer tiefen Tumordinfiltration der hinteren Kommissur der Vulva möglich [20]. Das Risiko einer verschleppten Metastasierung in die pelvinalen Lymphknoten über die inguinalen Lymphknoten ist bei zwei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten, Lymphknotenmetastasen > 5 mm oder bei einem Kapseldurchbruch der Lymphknoten erhöht [4]. Die klinische Untersuchung der ersten Station des vulvären Lymphabflusses, der inguinalen Lymphknoten, ist daher eine wichtige Stellgröße, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des Vulvakarzinoms zu senken [4]. Denn die Prognose eines inguinalen Lymphknotenrezidivs ist schlecht [29,31].

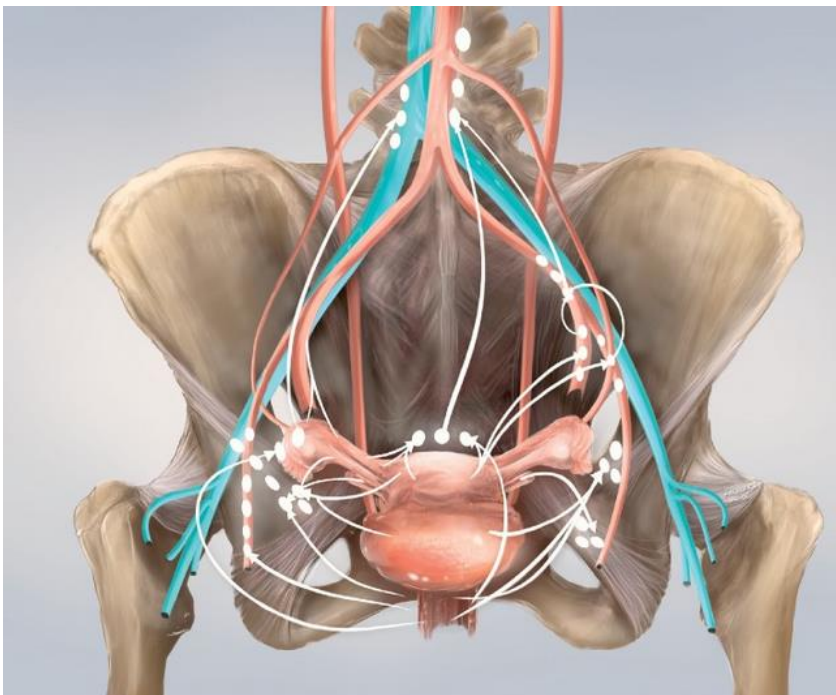


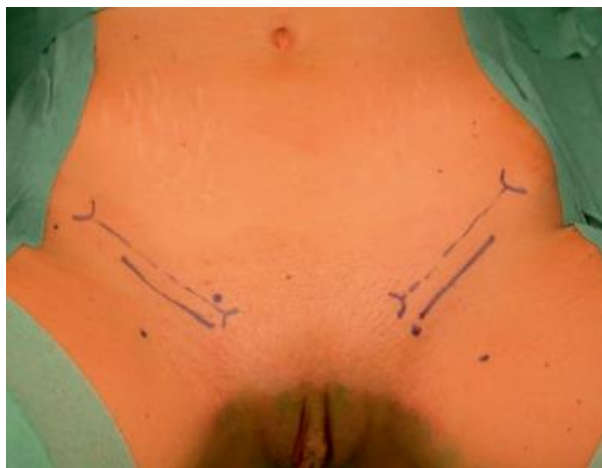
Abbildung 12: Schematische Darstellung des Lymphabflusses [2]

### 2.5.1.4.1 Inguinale Lymphonodektomie

Die Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom beinhaltet die ein- oder beidseitige chirurgische Entfernung der inguino-femorale Lymphknoten [31]. Der Hautschnitt wird 2 cm unterhalb und medial zur Spina iliaca superior anterior und dann bogenförmig und parallel zum Leistenband bis zum oberen Rand der Symphyse gemacht (Abbildung 13) [37]. Der Hautschnitt ist bis ca. 7 cm lang [31]. Das lymphatische Fettgewebe über dem Leistenband bis zum medialen Rand des Musculus sartorius und medial des Musculus adductor longus wird zusammen mit dem lymphatischen Gewebe, das die Femoralgefäße umgibt, entfernt [31]. Dabei sollten pro Seite mindestens sechs Leistenlymphknoten entfernt werden [4].

Die Lymphonodektomie soll dazu dienen, das Risiko eines Lymphknotenrezidivs auf ein Minimum reduzieren, um die Prognose der Patientin zu verbessern [4]. Im postoperativen Verlauf können, je nach Ausmaß der Lymphonodektomie, eine Vielzahl an Komplikationen auftreten [4]. Dazu gehören Wundinfektionen, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und die Bildung eines Lymphödems [38].

Weitere Komplikationen der Lymphonodektomie sind die Bildung eines Seroms (Ansammlung von seröser Flüssigkeit), einer Lymphozele (Ansammlung lymphatischer Flüssigkeit), Abszessbildung und Lymphödeme der entsprechenden unteren Extremität [31,38].



**Abbildung 13: Schnittführung bei beidseitiger Lymphonodektomie [21]**

### 2.5.1.4.2 Sentinellymphknotenbiopsie

Eine weitaus weniger invasive Technik ist die Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) [4]. Hier erfolgt die Markierung der Lymphknoten mit radioaktivem Nanokolloid,  $^{99m}\text{Tc}$  [4]. Dieses sollte der Patientin am Tag vor der Operation in die Dermis an vier den Tumor

umgebenen Stellen injiziert werden [4]. So kann vor der Operation der lymphatische Abfluss szintigrafisch dargestellt werden [4]. Eine bessere Trennschärfe liefert die Single-photon-emission-computed-tomography (SPECT-CT). Unmittelbar vor der Operation kann eine weitere Markierung mit Patentblau durchgeführt werden [4]. Mittels Gammasonde werden die Sentinellymphknoten intraoperativ auffindig gemacht [21].

Unter folgenden Voraussetzungen kann die SLNB anstatt der ILND durchgeführt werden, ohne die Prognose der Patientin zu verschlechtern [4]:

- Eine maximale Tumorgöße bis 4 cm
- dem Vorliegen eines unifokalen Tumors
- der eingehenden Aufklärung der Patientin über die Vorteile, die Durchführung und mögliche Risiken bezüglich des onkologischen Outcomes
- der Compliance der Patientin für eine engmaschige Nachkontrolle
- palpatorisch und sonographisch unauffällige Leistenlymphknoten
- ein postoperatives Ultrastaging der entnommenen Lymphknoten mit einer immunhistochemischen Zusatzuntersuchung durch einen Pathologen [4].

Die Detektionsrate eines mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten befallenen Sentinellymphknoten mit oder ohne Patentblau beträgt 94-95% [4]. Man hat festgestellt, dass die Rezidivrate der Patientinnen, die bei negativen Sentinellymphknoten keine ILND erhielten, gegenüber den Patientinnen, die eine ILND erhielten, mit 0-2,3% (ILND) zu 2,4% (SLNB) nur minimal erhöht war [4].

### 2.5.1.5 Postoperative Versorgung der Patientin

Es gibt keinen festen etablierten Therapiestandard für die Versorgung des Wundgebiets [4]. Postoperativ bekamen die Patientinnen in dieser Studie eine Schmerztherapie, eine manuelle physikalische Therapie, eine Thromboseprophylaxe und regelmäßige Wundkontrollen. Die Fördermenge der Drainagen, falls vorhanden, wurde überwacht. Über den idealen Zeitpunkt für das Ziehen der Drainagen gibt es verschiedene Aussagen in der Literatur. Ein zu frühes Ziehen könnte die Bildung einer Lymphozele oder eines Seroms begünstigen, ein späteres Ziehen steigert jedoch das Infektionsrisiko signifikant [39].

Die Wunde sollte mit antiseptischer Lösung täglich gespült und die Verbände gewechselt werden [4]. In der frühen postoperativen Phase gibt es eine Vielzahl an möglichen Komplikationen. Dazu gehören: Schmerzen, Hämatombildung, Lymphödeme, Thrombosen, Bildung einer Lymphozele, flötider Ausfluss, Wundinfektionen und Abszessbildung [4].

Langfristige Komplikationen beinhalten Stenosen der Vagina und/oder der Urethra, eventuell Harnstrahlabweichungen, Dysästhesie, Apareunie, und chronische Lymphödeme [4,21].

In der Nachsorge sollte vor allem in den ersten zwei Jahren nach der Operation auf die frühe Erkennung lokaler Rezidive an der Vulva aber auch regionärer Rezidive an der Zervix und der Vagina geachtet werden [4]. 30-60% der Rezidive treten in den ersten beiden Jahren nach der Operation auf [4]. Das Risiko für ein Rezidiv ist vor allem bei einer Metastasierung der Leistenlymphknoten am höchsten [21].

Das Nachsorgeschema empfiehlt in den ersten drei Jahren nach der Operation eine dreimonatliche klinische Untersuchung mit Anamnese, SpekulumEinstellung, Kolposkopie, Zytologie und Inspektion von Zervix, Vagina und Anus [4]. In den Jahren vier bis fünf postoperativ reicht ein 6-monatliches Intervall und ab dem sechsten Jahr eine jährliche Untersuchung. Einen etablierten und sensitiven Tumormarker für das Vulvakarzinom gibt es derzeit nicht [4].

### 2.5.2 Radiochemotherapie

#### 2.5.2.1 Primäre Radiochemotherapie

Die primäre Radiochemotherapie kann bei einem inoperablen, fortgeschrittenen Tumor und bei Patientenwunsch zum organischen Funktionserhalt eingesetzt werden [4]. Es werden hierbei der Tumor selbst bis zu einer Gesamtdosis von 60-70 Gy und die inguinalen Lymphknoten bei einem Zustand mit 50-56 Gy bestrahlt [4]. In verschiedenen retrospektiven Studien konnte nach einer Therapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) und einer Gesamtdosis von 65 Gy bei 64% der Patientinnen eine pathologische Komplettremission erreicht werden [40,41].

#### 2.5.2.2 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Eine neoadjuvante Strahlentherapie wird ebenfalls vorwiegend bei Inoperabilität oder einer palliativen Situation durchgeführt. Zum Erreichen der Operabilität wird eine Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie angestrebt. Hierbei wird Cisplatin/5-FU mit Mitomycin verabreicht, begleitend mit einer fraktionierten Strahlenbehandlung bis zu einer Gesamtdosis von 40-50 Gy. Bei 63-92% der Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor konnte so eine Operabilität erreicht werden [40,42,43].



### 2.5.2.3 Adjuvante Strahlentherapie

Die postoperative Radiotherapie kann je nach Tumorausdehnung adjuvant oder palliativ eingesetzt werden [4]. Eine adjuvante Radiotherapie wird angestrebt, wenn der Resektionsrand nicht tumorfrei ist und eine Nachresektion nicht möglich ist oder von der Patientin abgelehnt wird [4]. Postoperativ wird laut der AWMF-Leitlinie „Vulvakarzinom und seine Vorstufen, Diagnostik und Therapie“ die Strahlentherapie der Leisten empfohlen, wenn mehr als zwei Lymphknoten befallen sind, eine einzelne inguinale Lymphknotenmetastase  $\geq 5$  mm ist, ein extrakapsuläres Wachstum des Tumors oder ein fixierter oder exulzierter Lymphknoten vorliegt [4].

### 2.5.2.4 Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie hat sich noch nicht als Standard bei der Therapie des Vulvakarzinoms durchgesetzt [4]. Es werden aktuell Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie bei inoperablen oder fortgeschrittenen Vulvakarzinomen durchgeführt, um eine lokale Operabilität unter Erhalt der Kontinenzorgane zu erreichen [4]. Bisher hat sich bei Cisplatin eine klinische Ansprechrate von bis zu 80% ergeben [4]. Dies kann eine Exzision des Tumors mit anschließender inguino-femorale Lymphonodektomie ermöglichen [4]. Bei einem Resttumor kann man eine nachträgliche Bestrahlung der Wundränder in Erwägung ziehen [4,44,45].

## 2.6 Prognose des Vulvakarzinoms

Der aussagekräftigste Prognosefaktor des Vulvakarzinoms ist die Infiltrationstiefe und die Flächenausdehnung des Tumors [29]. Diese Faktoren korrelieren mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung in die regionären Lymphknoten [4]. Patientinnen mit einem Vulvakarzinom haben eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 68% [12]. Die Prognose ist vom FIGO-Stadium abhängig: Bei FIGO I beträgt die Überlebensrate 80%, bei FIGO II 60%, bei FIGO III 45% und bei FIGO IV 15% [11].

## 2.7 Physiologische Wundheilung

Die intakte Haut schützt vor dem Eindringen von Pathogenen und dem Verlust von Flüssigkeit und Wärme [46]. Die physiologische Wundheilung hat den Verschluss einer Wunde und die Wiederherstellung des beschädigten Bindegewebes und Epithels zum Ziel

[46]. Wenn die schützende Hautbarriere wiederhergestellt wurde, wird das Gewebenvolumen wieder aufgefüllt und die Hautbarriere gestärkt [46].

Sobald eine Verletzung entsteht, beginnt der Wundheilungsprozess [46]. Dabei sind Keratinozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Immunzellen mit proinflammatorischen Komponenten, Zellmigration und Angiogenese beteiligt [46,47]. Die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung hängt maßgeblich von der Größe der Verletzung ab; kleinere, oberflächlichere Wunden ohne Beteiligung der Dermis heilen innerhalb weniger Tage ab [47,48]. Größere Wunddefekte unter Einbezug der Dermis hingegen können Zeiträume bis zu einem Jahr benötigen und verheilen unter Narbenbildung [47,48]. Die physiologische Wundheilung läuft in einigen, sich zeitlich überschneidenden Phasen ab [47,48]. Die einzelnen Phasen sind Hämostase, Entzündung, Proliferation und Remodeling (Abbildung 14, 15, 16) [47,48].

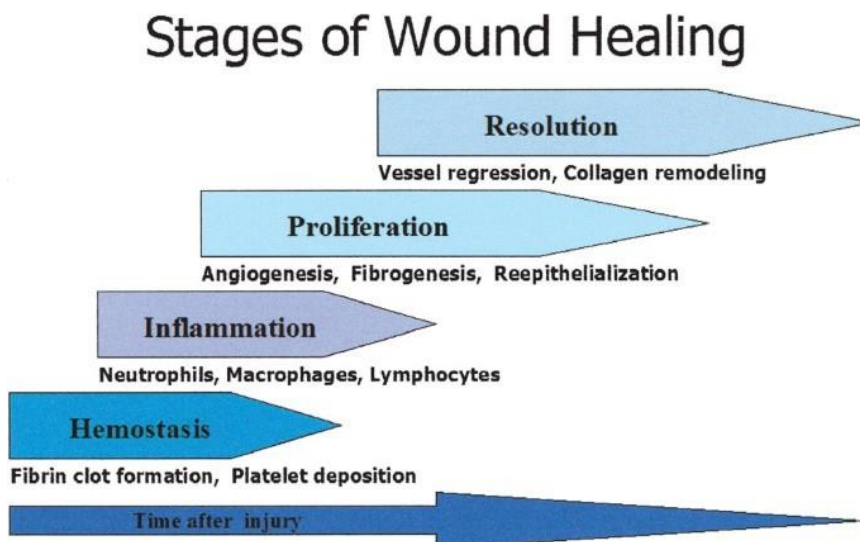
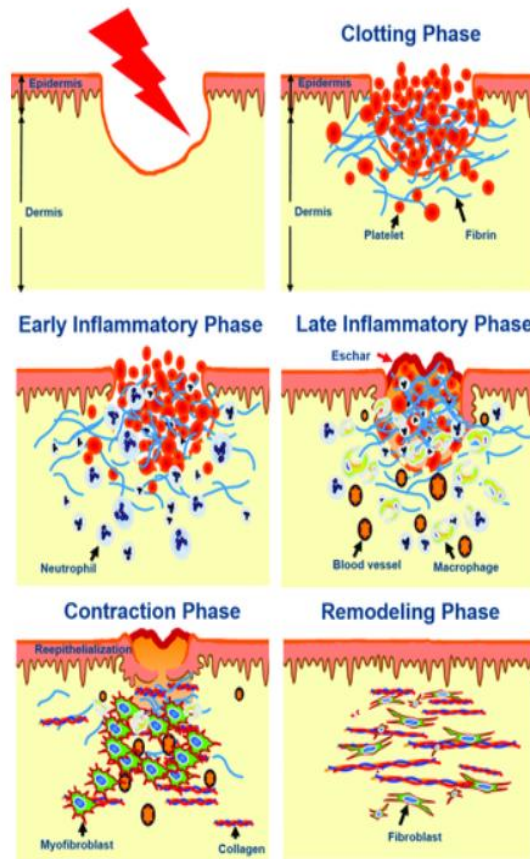
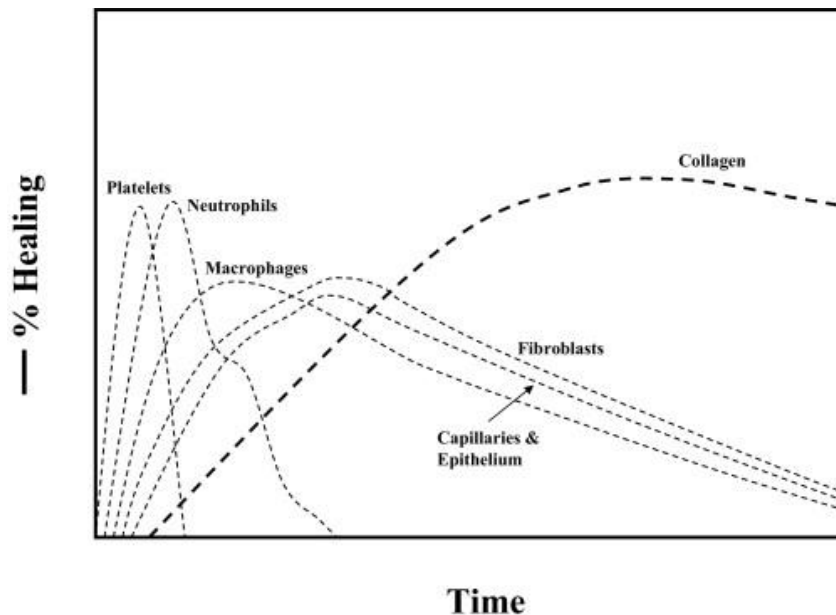


Abbildung 14: Die ineinander übergehende Stadien der Wundheilung [49]



**Abbildung 15: Wundheilungsphasen.** Veranschaulichung der einzelnen Wundheilungsphasen mit den jeweilig beteiligten Zellen [50].



**Abbildung 16: Anteil der jeweiligen Zellen an den einzelnen Wundheilungsphasen.**

„Fundamental sind neben den zellulären und biochemischen Ereignissen während jeder Phase der Wundheilung, die Freisetzung oder Aktivierung molekularer Messenger oder Mediatoren, die die Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion steuern.“ [51]

### 2.7.1.2 Hämostase

Die Hämostase beginnt unmittelbar nach der erfolgten Verletzung [48]. Eine Blutung entsteht, wenn das Endothel verletzt wurde [48]. Die Blutung wird primär durch Vasokonstriktion gedrosselt [48]. Dies optimiert mit Hilfe des von-Willebrand-Faktors und des Glykoprotein-Ib-Rezeptors (GPIb-Rezeptors) die Thrombozytenadhäsion [48]. Es folgt die Aktivierung der Thrombozyten und Freisetzung von Wachstumsfaktoren, entzündungsfördernden Mediatoren und Zytokinen [47,48]. Die extrinsische und intrinsische Gerinnungskaskade wird aktiviert [47,48]. Es entsteht ein Fibrinthrombus, der die Blutung stillt [48]. Die während der Hämostase freigesetzten Zytokine sind bei den Umbauprozessen der extrazellulären Matrix, Chemotaxis, Epithelialisierung und Angiogenese maßgeblich durch die Umwandlung von Wachstumsfaktoren beteiligt [47–49].

### 2.7.1.3 Entzündung

Immunzellen wandern während der ersten Tage nach der Verletzung in das Wundgebiet ein [47–49]. Von den Mastzellen ausgeschüttete Prostaglandine und Histamine erhöhen die Permeabilität der Kapillaren und erleichtern die Einwanderung der Immunzellen [46]. Den größten Anteil der Immunzellen nehmen neutrophile Granulozyten ein, gefolgt von Makrophagen, die die bakteriellen Bestandteile und untergegangene Zellbestandteile phagozytieren [47–49]. Makrophagen setzen von allen Immunzellen die meisten Zytokine frei, die die Expression und Aktivierung verschiedener Wachstumsfaktoren auslösen [47–49].

### 2.7.1.4 Proliferation

Diese Phase findet normalerweise während der ersten 21 Tage nach der Verletzung statt [48]. Die Proliferationsphase beinhaltet die Angiogenese, die Proliferation von Kollagen, die Bildung von Granulationsgewebe und die Epithelialisierung [48]. Das durch die Verletzung hypoxische Wundmilieu stimuliert Endothelzellen zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Nitric Oxide (NO) [48]. Beides fördert die Angiogenese aus den benachbarten intakten Gefäßen [48]. Das Wiedereinsetzen des Blutflusses in das Wundgebiet normalisiert die Sauerstoffsättigung und senkt wiederum das NO-Level [48]. Dies verlangsamt die Angiogenese und verhindert so eine überschießende Proliferation von Kollagen und anormaler Narbenbildung [48]. Fibroblasten wandern in das Wundgebiet ein und produzieren Elastin und Kollagen für die neue extrazelluläre Matrix zur

Stützung von Gefäßen und Granulationsgewebe [48]. Granulationsgewebe ist dicht von neuen Kapillaren durchzogen und ist die Basis für die letzte Phase der Wundheilung [47–49].

### 2.7.1.5 Remodeling und Maturation

In der Remodeling-Phase wird das ursprüngliche, von den Fibroblasten synthetisierte Kollagen-Typ-III im Granulationsgewebe durch Kollagen-Typ-I ersetzt [47–49]. Dies führt zu einer erhöhten Reißfestigkeit des Gewebes [52]. Die Haut erhält in der Regel ca. 80% ihrer ursprünglichen Widerstandskraft zurück [48]. Fibroblasten entwickeln sich zu Myofibroblasten und sorgen für eine Wundkontraktion, um die Wundränder aneinander zu ziehen [49]. Auf der Wundoberfläche erfolgt die Epithelisation durch von den Wundrändern einwandernde Epithelzellen, die die neue Hautschicht darstellt [48]. Diese Phase kann über ein Jahr andauern [48]. Es entsteht eine Narbe, die leicht über dem umliegenden Hautniveau erhaben ist [48]. Anfangs ist sie fest und rötlich, bedingt durch die dichte Vaskularisierung und die noch dünne Hautschicht [48]. Nach sechs bis neun Monaten wird die Narbe weicher, sinkt wieder ab und wird blasser [48]. Es ist der ursprünglichen Haut in seiner Funktionalität deutlich unterlegen [48]. Daher ist das Ziel bei großen operativen Eingriffen, die Narbenbildung so gering wie möglich zu halten [48].

## 2.8 Einflussfaktoren in der Wundheilung

### 2.8.1 Zigarettenrauchen

Klinisch wird Zigarettenrauchen bei Patienten mit einer Vielzahl an physiologischen Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht [53]. Die Bestandteile, die zu den quantitativ größten Bestandteilen von Zigarettenrauch gehören, sind vor allem Nikotin, Kohlenmonoxid und Cyanwasserstoff [54]. Über verschiedene Mechanismen kann es zu einer Hypoxie im Gewebe führen, die mit einer erhöhten postoperativen Rate an WHS, wie Wundinfektionen und Wunddehiszenzen, in Verbindung gebracht wird [53].

### 2.8.2 Diabetes Mellitus

Der Diabetes Mellitus Typ 2 (DMT-II) beeinträchtigt über mehrere Pathomechanismen die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen im Gewebe und kann die Wundheilung verschlechtern [47]. Hyperglykämie kann durch Ablagerung von Stoffwechselendprodukten zu chronischen Entzündungen im Gewebe führen [55]. Die sich bei einem langjährigen DMT-II einstellende Mikro- und Makroangiopathie, periphere und autonome Polyneuropathie und

ein durch Insulinresistenz verursachtes Übergewicht oder Adipositas macht den DMT-II zu einem postoperativen Risikofaktor für die Wundheilung [47,56].

### 2.8.3 Alter

Intrinsische und extrinsische Faktoren beeinflussen die individuelle Geschwindigkeit der Hautalterung [47]. Physiologische Hautalterung beinhaltet Veränderungen der Stoffwechselaktivität der Haut und somit auch der Wundheilung [47]. Typische Veränderungen der Haut sind die Verringerung zellulärer und struktureller Bestandteile, wie etwa der Immunzellen, die Vaskularisierung und Kollagenstruktur [57].

### 2.8.4 Glukokortikoideinnahme

Systemische Glukokortikoide werden oft bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt, um schädigende Entzündungsreaktionen zu hemmen [47]. Jedoch kann die systemisch immunsupprimierende Wirkung von Glukokortikoiden unerwünschte Nebenwirkungen bei der Wundheilung haben [47]. Über verschiedene Wege haben Glukokortikoide auf die Anpassungsfähigkeit der an der Wundheilung beteiligten Zellen einen hemmenden Einfluss [51,58]. Dies beinhaltet unter anderem die Reduzierung der Proliferation der Lymphozyten und neutrophiler Granulozyten [51,58].

### 2.8.5 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) definiert, abhängig von der jeweiligen Größe und des Gewichts, ob jemand untergewichtig, normalgewichtig, übergewichtig oder adipös ist [59]. Ein erhöhter BMI ist mit einer höheren Morbidität verbunden [47,60]. Viele Studien weisen in diesem Zusammenhang auf eine Korrelation zwischen einem hohen BMI und der Auftretenswahrscheinlichkeit von peri-/ und postoperativen Komplikationen hin [47,61,62]. Die oben genannten Faktoren werden in der Literatur häufig im Zusammenhang intraoperativer und postoperativer Komplikationen diskutiert.

## **2.9 Häufige Arten postoperativer WHS**

### 2.9.1 Wundinfektion und Abszessformation

Durch eine erhöhte Anzahl an Pathogenen und/oder einer insuffizienten Immunabwehr des Patienten entsteht eine Wundinfektion [63]. Wundinfektionen gehören bei den meisten Operationen zu den häufigsten postoperativen Komplikationen [56]. Ein hoher BMI [64],

Zigarettenrauchen und Alkohol [65,66], Alter >60 Jahren [57] und Diabetes-Typ-2 sind Faktoren, die laut einiger Studien über eine Vielzahl an Mechanismen das Risiko einer postoperativer Wundinfektion steigern können [47]. Zu einem Abszess kann es kommen, wenn durch die Infektion eine entzündliche Gewebseinschmelzung mit Eiteransammlung entsteht [37].

### 2.9.2 Dehiszenz

Eine Wunddehiszenz ist eine mangelnde Angleichung und/oder Auseinanderweichen der Wundränder nach einer Verletzung [67]. Die Ursachen können eine falsche Schnittführung während der Operation, eine insuffiziente Wundversorgung durch zu enge Nähte, ein Hämatom, eine Wundinfektion, ein DMT-II oder die Einnahme von Glukokortikoiden sein [67]. Eine Dehiszenz wird häufig mit einer vorangegangenen Wundinfektion in Verbindung gebracht [67].

### 2.9.3 Serom

Beim Serom handelt sich um eine Ansammlung seröser Flüssigkeit in einem Hohlraum nach einer Verletzung oder Manipulation des Gewebes, wie z.B. nach einer operativen Entfernung eines Lymphknotens oder Tumors [39]. Ein Serom kann bei unzureichender und verzögerter Sanierung eine Infektionsquelle darstellen [39]. Ebenfalls kann den weiteren Therapieplan verzögern (z.B. postoperative Bestrahlung des Resektionsgebietes) [39]. Es gibt viele Studien über die möglichen Zusammenhänge für die Auftretenswahrscheinlichkeit eines postoperativen Seroms. Dabei wurden beispielsweise perioperative Bedingungen untersucht, etwa die operative Technik, die Größe der Exzision, die intraoperative Verwendung von Fibrinklebern und der postoperative Einsatz von Druckverbänden [68]. Die Ergebnisse sind jedoch nicht eindeutig und die genaue Ätiogenese des Seroms bleibt daher unklar und scheint multifaktoriell zu sein [39,68]. Trotzdem konnten einzelne Faktoren ausfindig gemacht werden, die signifikant mit dem Auftreten von Seromen korrelierten. Postoperative Serome scheinen mit einem hohen BMI, großen Abständen zwischen den Wundrändern, dem zu frühen Ziehen oder mit einem zu starken Unterdruck der Wunddrainage zusammenzuhängen [39,68]. Zu den wichtigsten, steuerbaren und bewährten Präventionsmaßnahmen zählen die Platzierung einer in sich geschlossenen, äußeren Drainage im OP-Gebiet mit einem schwachen, kontinuierlichen Sog, bis die Drainage kaum mehr Wundsekret fördert [39]. Die einzig sich nachweislich bewährte Technik ist die kontinuierliche, transkutane Aspiration der

serösen Flüssigkeit. Das Auftreten von Rezidiven ist häufig [39].

### 2.9.4 Lymphödem

Ein Lymphödem ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Interstitiums, bedingt durch eine Schädigung des Lymphdrainagesystems [69]. Die Veranlagung kann vererbt oder erworben vorliegen [70]. Das Lymphdrainagesystem sorgt für eine Rückresorption der aus den Blutgefäßen filtrierte Flüssigkeit und deren Abtransport [70]. So wird die Homöostase im gesunden Gewebe aufrechterhalten [70]. Die angeborene Variante ist oft Teil genetischer Erkrankungen, die sich folgendermaßen auf die Struktur der Lymphbahnen auswirken: Hypo/-Hyperplasie, Aplasie, Lymphknotenfibrose oder das komplette Fehlen von Lymphknoten [70]. Bei der erworbenen Form sind die Ursachen häufig eine vorangegangene Lymphonodektomie, Bestrahlung des Gewebes, verlegende Tumoren, Adipositas, das Vorliegen einer chronisch-venösen Insuffizienz oder Hautentzündungen, wie z.B. das Erysipel [70]. Das Lymphödem kann unbehandelt die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix verändern und dadurch Transportwege für Immunzellen wie T-Lymphozyten, Langerhans-Zellen, Monozyten und B-Lymphozyten blockieren [70]. Dies kann die schnelle Bereitstellung von Immunzellen an einer Infektionsquelle erschweren [70]. Bei einer ILND beim Vulvakarzinom sind typische Symptome durch die Einlagerung von lymphatischer Flüssigkeit bedingt, wie etwa Schwellung, Schmerzen und ein Schweregefühl in den Beinen [69].

Den größten Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Beinödems nach einer ILND beim Vulvakarzinom war laut einer Metaanalyse von 27 internationalen Studien hohes Alter, ein hoher BMI, die Bestrahlung des Wundgebiets und eine Wundinfektion [71]. Laut einer weiteren Studie stieg das Risiko für das Auftreten eines Lymphödems im postoperativen Verlauf maßgeblich mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten [72]. Die gleichzeitige Entfernung der Vena saphena im Venenstern der Leiste gehörte lange zur ILND [9]. Es wurde jedoch festgestellt, dass das Belassen der Vene das Risiko eines postoperativen Lymphödems senkt, ohne gleichzeitig das Risiko eines Lymphknotenrezidivs zu steigern [9]. Die Inzidenz des therapiebedürftigen Lymphödems nach einer ILND des Vulvakarzinoms beträgt 20-35% [4]. Zur primären Prävention des sekundären Lymphödems gehören der frühzeitige Beginn einer begleiteten Krankengymnastik und die manuelle Lymphdrainage in der frühen postoperativen Phase [69].

### 2.9.5 Lymphozele

Eine Lymphozele ist ein mit Lymphflüssigkeit gefüllter Hohlraum, der nicht mit Epithel



ausgekleidet ist [37]. Lymphozelen können bei der Verletzung von Lymphgefäßen, wie etwa nach einer ILND entstehen [37]. Nach einer ILND gehört die Entstehung einer Lymphozele zu den häufigen, möglichen postoperativen WHS beim Vulvakarzinom [4,9,36,74].

Kleinere Lymphozelen können asymptomatisch sein und fallen am ehesten bei den Nachsorgeuntersuchungen z.B. während der Sonografie der Leiste auf [21,75]. Bei zunehmender Größe können Lymphozelen jedoch benachbarte Strukturen komprimieren und dort Schmerzen, Schwellungen oder Funktionseinschränkungen verursachen [21,75]. Sie können auch das Risiko weiterer WHS steigern und die Bildung von Wunddehiszenzen, Lymphfisteln, Hautlappennekrosen und Wundinfektionen begünstigen [21,75]. Lymphozelen können auch chronifizieren [21,75].

Obwohl es viele Studien zu Risikofaktoren für postoperative WHS gibt und Patienten im Hinblick auf ihre Anamnese, Begleiterkrankungen und Disposition untersucht wurden, konnte kein definitiver prädiktiver Faktor ausfindig gemacht werden [21,75]. In der Literatur variieren die Angaben über die Inzidenz sehr stark. Dies kann zum einen daran liegen, dass es Abweichungen bei der Definition der Lymphozelen gab oder zum anderen, dass das Auftreten lediglich symptomatischer Lymphozelen angegeben wurde.

Eine Lymphozele kann konservativ behandelt werden [21,75]. Zu den möglichen Therapieoptionen gehören die manuelle, physikalische Therapie, Wundkompression, transkutane Aspiration der Lymphflüssigkeit oder die Applikation sklerosierender Substanzen [21,75]. Zur operativen Therapie gehören unter anderem die Ligation der Lymphgefäße oder die Anlage einer Anastomose zwischen dem lymphatischen und venösen System [21,75].

### **3 Material und Methoden**

Für die retrospektive Analyse wurde eine Namensliste derjenigen Patientinnen erstellt, die im Zeitraum 2006-2018 wegen eines Vulvakarzinoms behandelt wurden. Anhand der Codierung der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) für das Vulvakarzinom, wurden die Patientinnen im SAP Logon für Windows Version 7.5 aus dem Jahr 2017 der Universitätsmedizin Mainz erfasst, die mit dieser Diagnose aufgenommen wurden.

Die Daten der entsprechenden Patientinnen wurden aus analogen Patientinnenakten des Archivs der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz, aus dem Patientencomputerprogramm SAP der Universitätsmedizin Mainz oder bei bereits erfolgter Digitalisierung und Archivierung der Papierakte aus der Digitalakte im Soarian® Health Archive Programm (Version 2015) erhoben. Die Daten wurden in Tabellen des Programmes Microsoft Office Excel (Version 2012 der Firma Microsoft Corporation mit Sitz in Redmond, USA) eingefügt. Mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software SPSS der Firma IBM, wurde die statistische Auswertung durchgeführt.

#### **3.1 Patientinnenkollektiv**

In diese retrospektive Studie wurden Patientinnen mit einbezogen, bei denen erstmalig die Diagnose „bösartige Neubildung der Vulva“ gestellt wurde oder bei denen das erste Rezidiv vorlag. Ab dem zweiten Rezidiv oder höher wurde die Patientin ausgeschlossen. An der Klinik und Poliklinik für Frauengesundheit und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Mainz wurden im Zeitraum von 2006 bis 2018 insgesamt 201 Patientinnen wegen eines primären oder dem 1. Rezidiv eines Vulvakarzinoms behandelt.

Die Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich auf den postoperativen Verlauf der Wundheilung. Neun Patientinnen konnten nicht in die Datenerfassung aufgenommen werden, da bei Diagnosestellung keine Operabilität mehr vorlag. 13 Patientinnen wurden ausgeschlossen, weil entweder die Daten der Erstdiagnose zeitlich zu weit zurücklagen, die Erstdiagnose an einer externen Klinik gestellt wurde und die Akte nicht einsehbar war oder die Datenlage wegen fehlender Dokumente unklar war. Somit schieden 22 Patientinnen aus der Auswertung aus und die letztendlich zur Studie verwendete Patientinnenzahl betrug 179. Davon lag bei 27 Frauen bereits das erste Rezidiv vor.

Bei den Patientinnen handelte es sich ausschließlich um ein gesichertes, lokal entstandenes

Vulvakarzinom und nicht um ein sich per continuatem auf die Vulva ausgebreitetes Malignom der benachbarten Strukturen, etwa der Zervix, des Rektums oder des Endometriums.

### **3.2 Erfassung anamnestischer Daten**

Bei der Datenerhebung wurden folgende Dokumente genutzt: Die Protokolle der Tumorboards, die Anästhesieberichte, die Pflegebögen des stationären Aufenthalts, Pflegekurven der Operationswunde, die Arztbriefe, die Pathologieberichte und die Checkliste vor der OP.

Dem Dokument des Tumorboards konnten das TNM-Stadium, die Art des Karzinoms und das FIGO-Stadium entnommen werden. Das FIGO-Stadium wird erstellt, wenn die diagnostische, operative Probenentnahme stattgefunden hat und wenn ein entsprechender Pathologiebericht erstellt wurde.

Dem Anästhesiebericht konnten die Raucheranamnese, das Vorliegen eines DMT-I/II, Körpergewicht und Körpergröße, die aktuelle Dauermedikation und das Präparat für die Antibiotikaphylaxe entnommen werden. Anhand der Pflegebögen war erkennbar, ob und welche Art der Drainage die Patientin hatte, wie lange die Antibiotikaphylaxe postoperativ noch verabreicht wurde und ob die Patientin in der täglichen Wundkontrolle schon Auffälligkeiten im Rahmen einer WHS gehabt hat. Im Programm SAP sind alle Diagnosen der Patientin aufgelistet. Anhand dieser Liste war erkennbar, ob die Patientin eine Vorerkrankung hat, die Einfluss auf die Entstehung einer WHS haben könnte. Wenn eine WHS vorgelegen hat, wurde dies in den Arztbriefen und den Pflegebögen aufgeführt.

Dem Pathologiebericht konnten neben dem Tumordurchmesser und der Tumordinfiltrationstiefe die Resektatgröße von 9-3 Uhr, von 12-6 Uhr und die Dicke des Resektats entnommen werden. Neben dem TNM-Stadium nach der Union for International Cancer Control (UICC) wurde bei Vorhandensein auch das G-Stadium (Differenzierungsgrad des Tumors), R-Stadium (Tumorresektionsstatus), V-Stadium (Veneninvasion), L-Stadium (Lymphscheideninfiltration), VIN-Grad (umliegende, vulväre intraepitheliale Neoplasie) und das FIGO-Stadium erfasst.

Folgende Daten der Patientinnen wurden erhoben: Patientinnen-ID, Name, Vorname, Geburtsdatum, das Operationsdatum, Alter bei der Operation, BMI, Raucheranamnese, Einnahme von Glukokortikoiden, Vorliegen eines DMT-I/II und eines Lichen Sclerosus et atrophicus.

## Material und Methoden

In Bezug auf den Tumor wurde die Tumorart erfasst (Plattenepithelkarzinom, Basaliom, Morbus Paget, Melanom, verruköses Karzinom, Adenom, intraepithelialer, atypischer Tumor, Synovialsarkom, neuroendokriner Tumor der Vulva). In Bezug auf die Operation wurde erfasst, ob es eine Operation nach Erstdiagnose oder das erste Rezidiv eines Vulvakarzinoms war, ob eine partielle oder radikale Vulvektomie durchgeführt wurde, ob zeitgleich eine SLNB und/oder eine ILND erfolgte, ob intraoperativ eine vaginale und/oder inguinale Drainage gelegt wurde. Es wurde ebenfalls erfasst, ob postoperativ eine topische Nachsorge erfolgte und welches Präparat dabei verabreicht wurde (Lavanid®, Lavasorb®, Lavasept®, Bepanthen®, Iruxolsalbe®, Ocenisept®, Ovestin®, Tanolact, ®, Purilon®, Polyhexanid®).

Das Vorliegen einer WHS konnte meist dem Arztbrief, der bei der Entlassung aus dem stationären Klinikaufenthalt erstellt wird, entnommen werden. Falls die Patientin in der Nachsorge wegen einer WHS nochmal vorstellig wurde und/oder stationär aufgenommen werden musste, wurde dies im SAP erfasst. WHS innerhalb der ersten 50 Tage nach der Operation wurden mit einbezogen. Die WHS betreffend, wurde folgendes erfasst: Welche Art der WHS (Hämatom, Infektion, Dehiszenz, Serom, Lymphozele, Lymphödem, Abszess), Anzahl der postoperativen Tage bis zum Auftreten einer WHS, Dauer der WHS in Tagen und die Art der Therapie (topisch, operativ, antibiotisch).

Die verschiedenen Wundheilungsstörungen wurden folgendermaßen definiert:

- Hämatom: Übermäßige Ansammlung von Blut im Wundgebiet, die einer chirurgische Intervention bedurfte und/oder der Patientin starke Beschwerden bereitete (Schmerzen, Schwellung, Bewegungseinschränkung, Fieber).
- Serom: Fluktuierende Ansammlung von Flüssigkeit im Weichteilgewebe, welche der Patientin Beschwerden (Bewegungseinschränkung, Schmerzen etc.) verursachte und/oder per Aspiration entlastet werden musste.
- Lymphödem: Ödematöse Schwellung der unteren Extremitäten.
- Lymphozele: Ansammlung von Lymphflüssigkeit in einem Hohlraum im Gewebe.
- Wunddehiszenz: Mangelnde Rekonstitution der Wundränder, die chirurgisch revidiert und/oder antibiotisch/antiseptisch behandelt werden musste.
- Wundinfektion: Wenn die Wunde klinische Zeichen einer Infektion zeigte, die antibiotisch oder mit vermehrten antiseptischen oder antibiotischen Spülungen behandelt werden musste.

### 3.3 Statistische Auswertung

Für die Analyse des Einflusses der verschiedenen Variablen (DMT-II, Glukokortikoid-einnahme etc.) auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von WHS (WHS Ja/Nein) wurde zuerst eine explorative, sequenzielle Vorwärtsauswahl durchgeführt, um die statistisch relevanten Variablen zu identifizieren. In einer zweiten Regressionsanalyse wurden die relevanten Variablen aus der ersten Analyse erneut auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten von WHS untersucht. Dabei wurden die dazugehörigen Odds Ratios und Konfidenzintervalle ermittelt. Die zweite Analyse mit weniger Variablen hatte den Effekt, dass das Patientinnenkollektiv größer war, weil es weniger Missings in der Analyse durch die eindeutig nicht signifikanten Variablen gab. Die Nullhypothese wurde abgelehnt, wenn der p-Wert kleiner als das Signifikanzlevel  $\alpha$  von 0,05 war. Kriterium für ein signifikantes Ergebnis war das vordefinierte Signifikanzlevel von 0,05. Um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Alter bei OP, einem erhöhten BMI und dem Vorliegen eines DMT-II zu untersuchen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Um das Ausmaß des Resektats in Volumen zu berechnen, wurde mit einem Scatterplot geprüft, ob die Angaben im Pathologiebericht über die Länge/Breite/Tiefe des Resektats miteinander in Zusammenhang stehen und aus den Angaben so das näherungsweise Volumen des Resektats errechnet werden kann. Für die Ermittlung der Altersverteilung des Patientinnenkollektivs wurde eine Verteilungsanalyse durchgeführt und in einem Histogramm dargestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Patientinnenkollektiv

##### 4.1.1.1 Alter der Patientinnen am Tag der Operation

Die Patientinnen (n=179) waren im Median 65,35 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 19 Jahre und die älteste Patientin 92 Jahre alt. Der Altersmedian hatte einen zweigipfligen Verlauf. Der erste Altersgipfel lag zwischen 45 und 55 Jahren und der zweite Altersgipfel zwischen 75 und 85 Jahren (Abbildung 17).

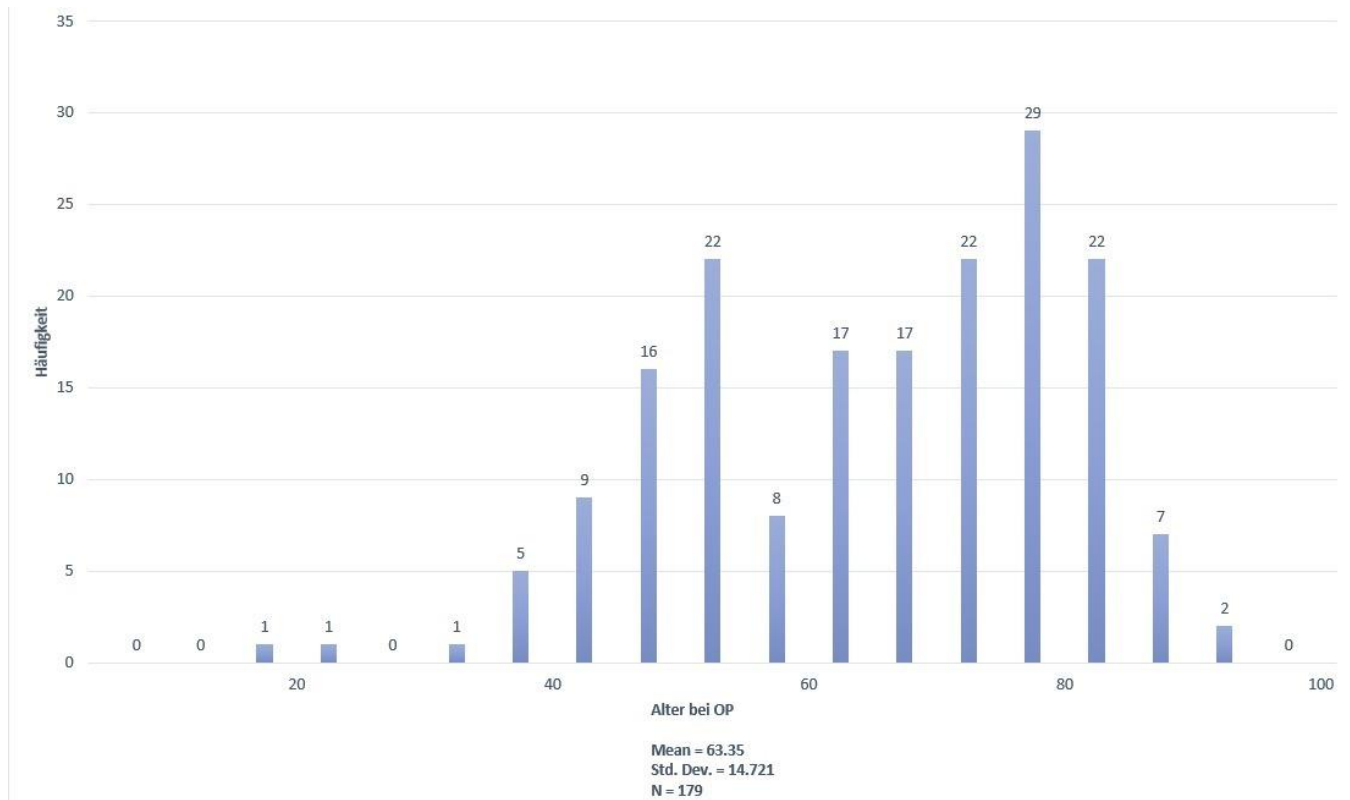
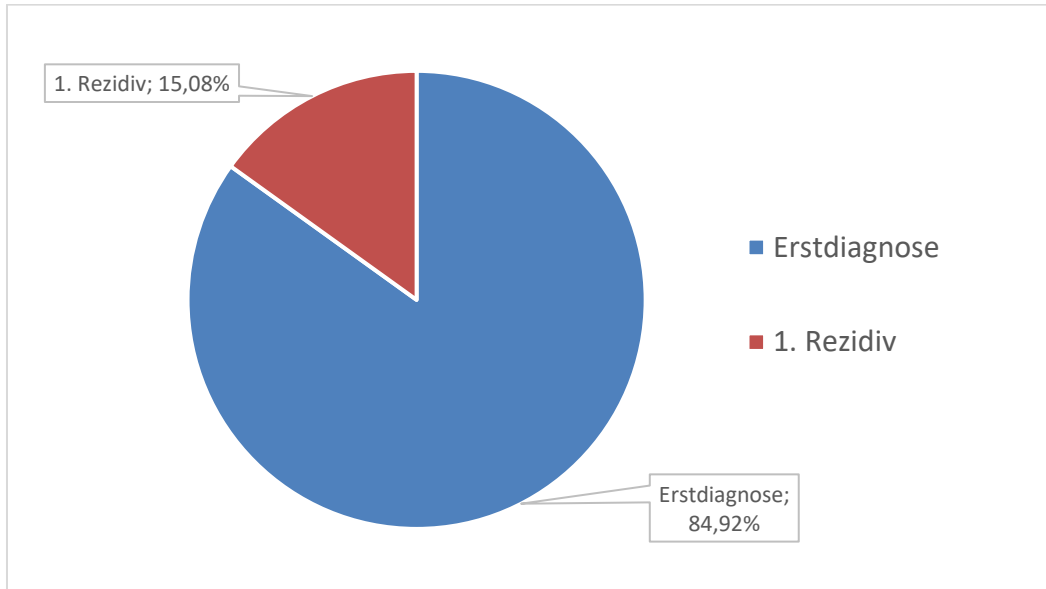


Abbildung 17: Altersverteilung des Patientinnenkollektivs am Tag der OP.

## Ergebnisse

### 4.1.1.2 Anteil der Erstdiagnosen und ersten Rezidive

Bei 84,92% (n=152) der Patientinnen wurde das Vulvakarzinom zum ersten Mal diagnostiziert, während bei 15,08% (n=27) der Patientinnen bereits ein erstes Rezidiv vorlag (Abbildung 18).

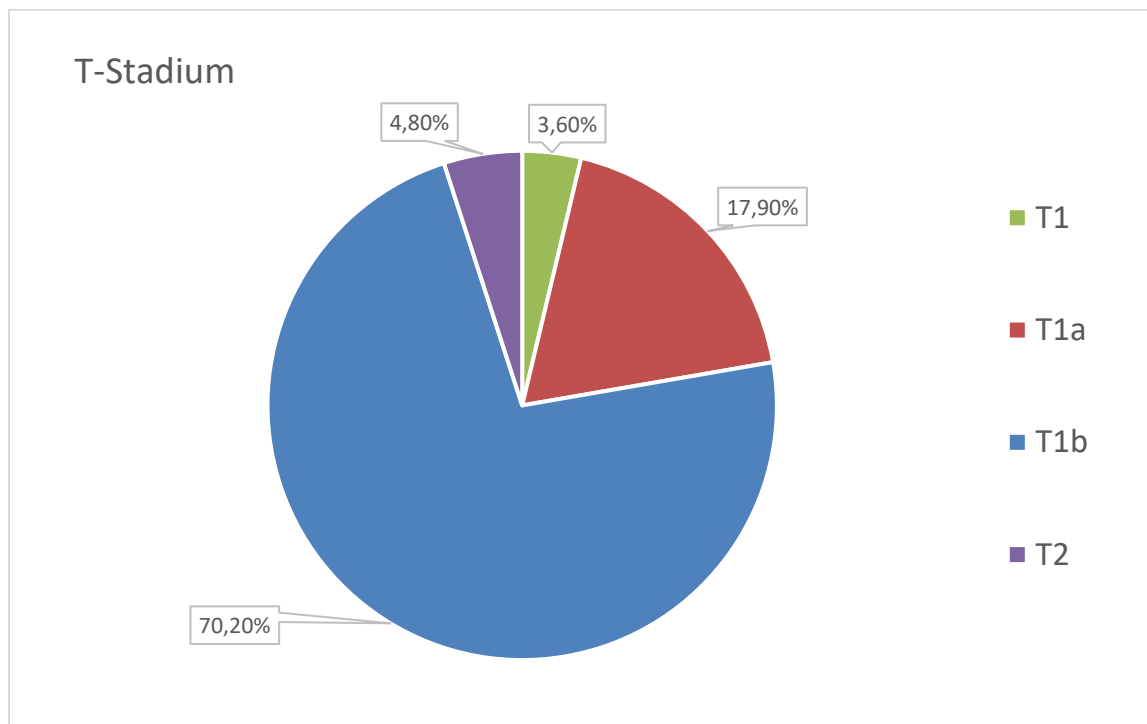


**Abbildung 18: Vorliegen der Erstdiagnose oder eines ersten Rezidivs.**

## Ergebnisse

### 4.1.1.3 TNM-Stadien des Patientinnenkollektivs

Bei 11 der Patientinnen konnte kein T-Stadium definiert werden. Bei 3,6% (n=6) lag das T-Stadium T1, bei 17,9% (n=30) das T-Stadium T1a, bei 70,2% (n=118) das T-Stadium T1b, bei 0,6% (n=1) das T-Stadium T1c, bei 4,8% (n=8) das T-Stadium T2, bei 0,6% (n=1) das T-Stadium T2b, bei 0,6% (n=1) das T-Stadium T3, bei 1,2% (n=2) das T-Stadium T3b und bei 0,6% (n=1) das T-Stadium T4a vor (Abbildung 19).



**Abbildung 19: Vorliegendes T-Stadium bei Operation bis zu einem Anteil von 3%.**



## Ergebnisse

Bei  $n=74$  fand kein Staging der Lymphknoten statt. Bei 77,1% ( $n=81$ ) lag das N-Stadium N0, bei 12,4% ( $n=13$ ) das N-Stadium N1, bei 9,5% ( $n=10$ ) das N-Stadium N2 und bei 1% ( $n=1$ ) lag das N-Stadium N3 vor (Abbildung 20).

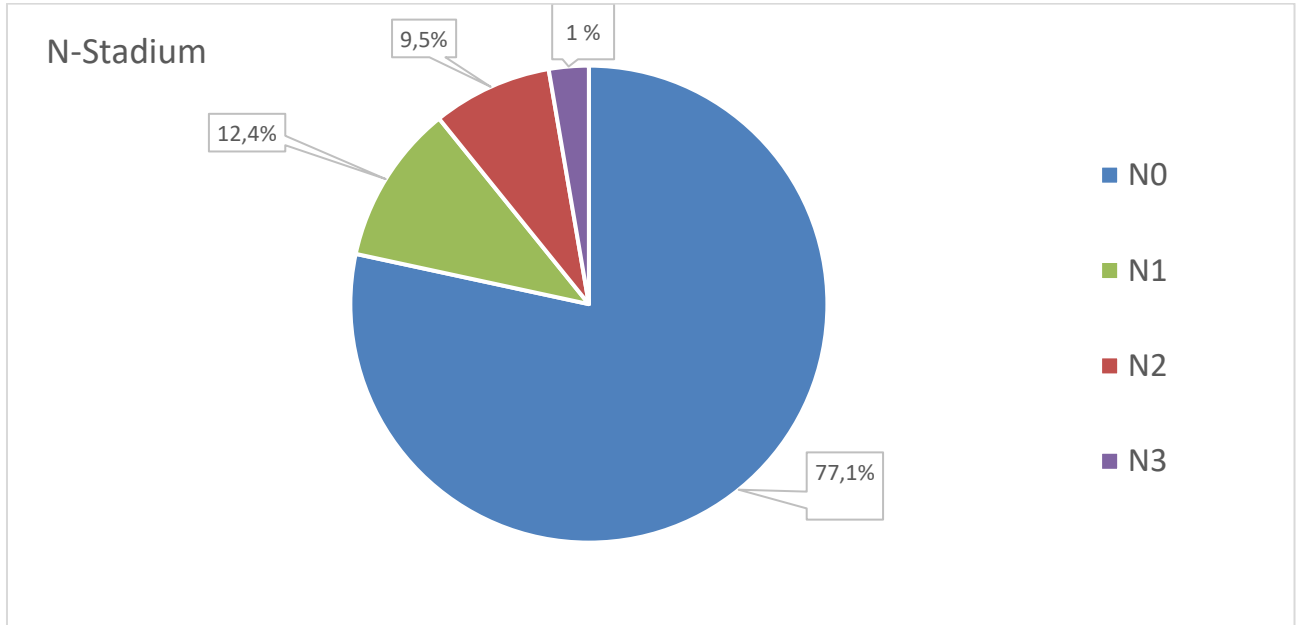


Abbildung 20: Verteilung des N-Stadiums

Bei 52,7% ( $n=89$ ) der Patientinnen lag ein M0-Stadium vor, bei 0,6% ( $n=1$ ) ein M-Stadium M1 und bei 49,7% ( $n=89$ ) der Patientinnen fand keine Beurteilung statt (Abbildung 21).

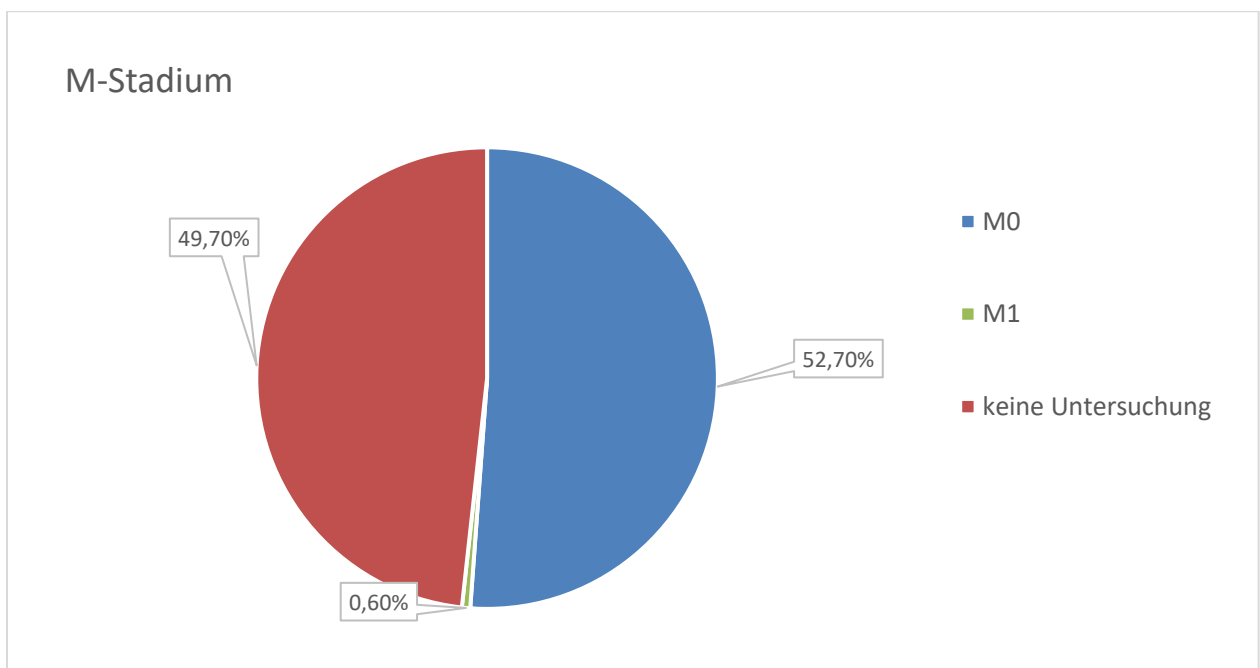


Abbildung 21: Verteilung des M-Stadiums der Patientinnen

## Ergebnisse

### 4.1.1.4 Verteilung der Tumorentitäten

83,8% der Patientinnen hatten ein Plattenepithelkarzinom, 3,4% ein Basalzellkarzinom, 3,9% einen Morbus Paget Tumor, 3,9% ein Melanom der Vulva, 0,6% ein verruköses Karzinom, 1,1% ein Adenom, 1,1% eine VIN III, 1,1% sonstige, atypische Tumoren, 0,6% ein Synovialsarkom und 0,6% einen neuroendokrinen Tumor (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Verteilung der Tumorentitäten**

	Häufigkeit	Prozent	Kumulative Prozente
Plattenepithelkarzinom	150	<b>83.8</b>	83.8
Basalzellkarzinom	6	<b>3.4</b>	87.2
Morbus Paget	7	<b>3.9</b>	91.1
Melanom	7	<b>3.9</b>	95.0
Verruköses Karzinom	1	<b>.6</b>	95.5
Adenom	2	<b>1.1</b>	96.6
VIN III	2	<b>1.1</b>	97.8
Sonstige atypische Tumoren	2	<b>1.1</b>	98.9
Synovialsarkom	1	<b>.6</b>	99.4
neuroendokriner Tumor	1	<b>.6</b>	100.0
Insgesamt	179	<b>100.0</b>	

#### 4.1.2 Präoperative/Perioperative Antibiotikaprofylaxe

##### 4.1.2.1 Anteil der Patientinnen mit und ohne Antibiotikaprofylaxe

N=144 der Patientinnen, also 80,45%, bekamen eine Antibiotikaprofylaxe vor der Operation und n=35, also 19,55%, bekamen keine (Abbildung 23).

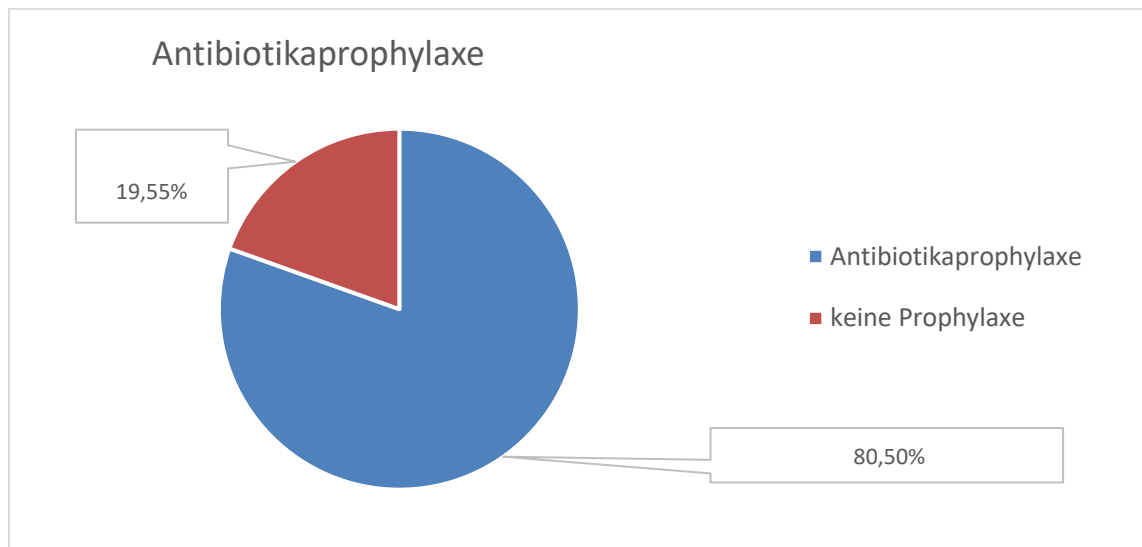
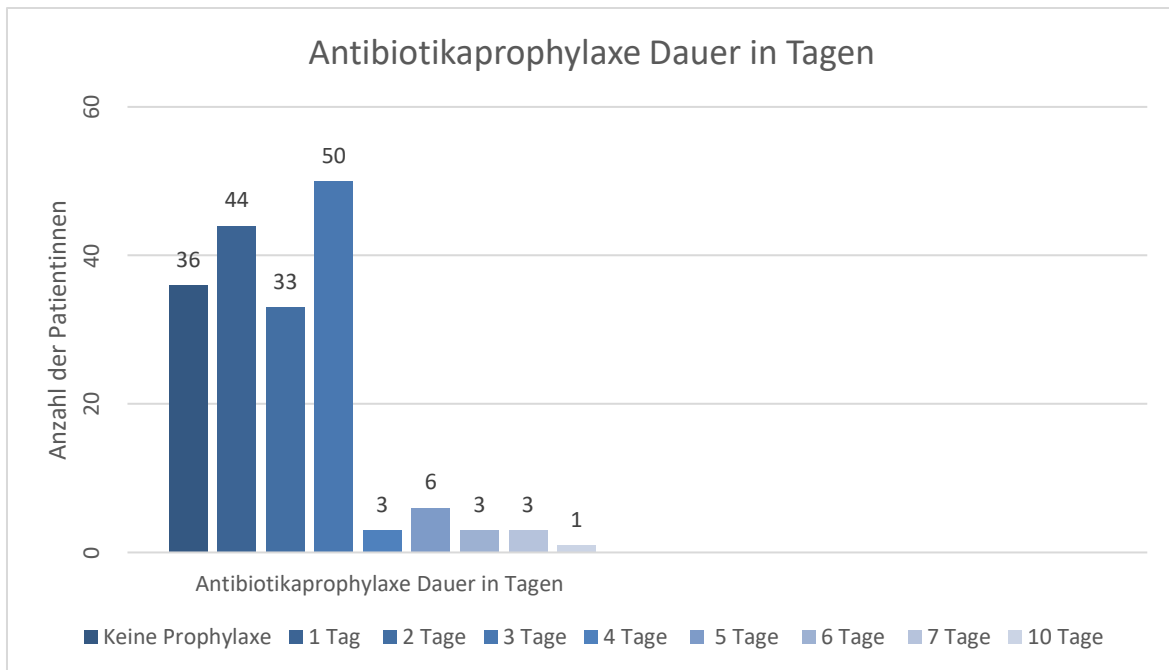


Abbildung 23: Antibiotikaprofylaxe für die Operation

##### 4.1.2.2 Dauer der Antibiotikaprofylaxe

50 Patientinnen bekamen eine dreitägige Antibiotikaprofylaxe, 44 Patientinnen eine eintägige Prophylaxe, 36 Patientinnen hatten keine Antibiotikaprofylaxe, 33 Patientinnen eine zweitägige Prophylaxe und die restlichen Patientinnen eine Prophylaxe die länger als 4 Tage andauerte. Die mittlere Dauer der Verabreichung von Antibiotika betrug 1,96 Tage. (Abbildung 24).

## Ergebnisse



**Abbildung 24: Antibiotikaprophylaxe Dauer in Tagen.**

### 4.1.2.3 Verschiedene Präparate der Antibiotikaprophylaxe

Cefazolin wurde mit 83,2% am häufigsten verabreicht, Clont bei 10,6% der Patientinnen, Metronidazol bei 3,1%, Augmentan, Unazid, Clindamycin, Cefuroxim und Ceftriaxon bei jeweils 0,6% der Patientinnen (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Verteilung der Antibiotikapräparate**

ANTIBIOTIKUM	PROZENT
Cefazolin	83.2%
Clont	10.6%
Augmentan	0.6%
Unazid	0.6%
Clindamycin	0.6%
Cefuroxim	0.6%
Cetriaxon	0.6%
Metronidazol	3.1%
<b>SUMME</b>	<b>100.0%</b>

### 4.1.3 Operative Parameter

#### 4.1.3.1 Anteil der partiellen und radikalen Vulvektomie

94,4% der 179 Patientinnen bekamen eine partielle Vulvektomie und 5,6% eine radikale Vulvektomie.

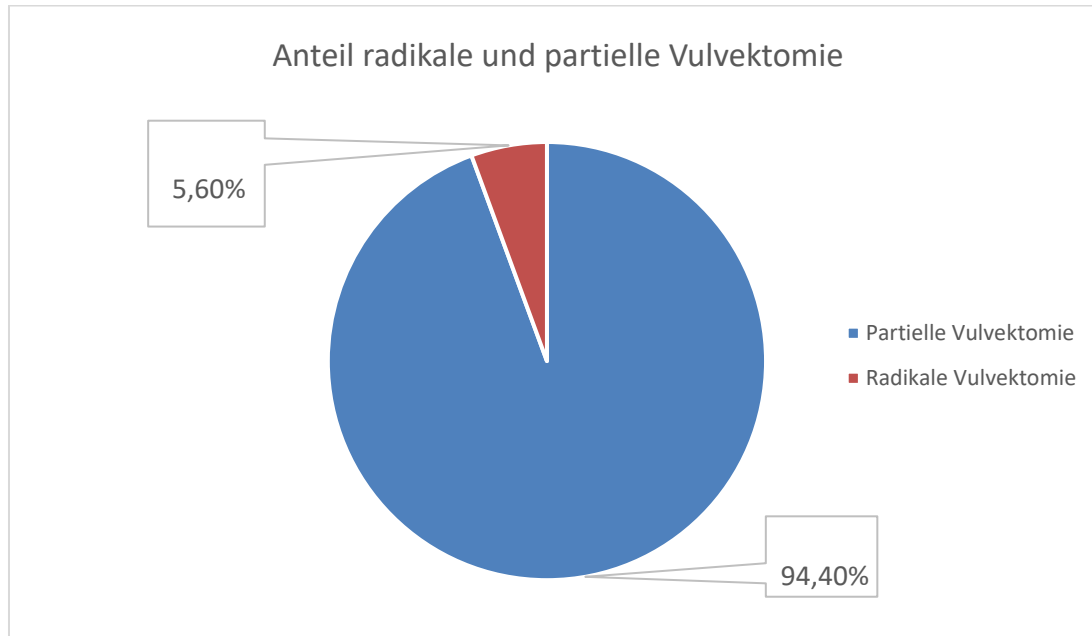


Abbildung 25: OP-Art der Patientinnen

## Ergebnisse

### 4.1.3.2 Anteil der ILND und SLNB

45,2% der Patientinnen erhielten keine Lymphonodektomie, 29,05% eine ILND, 20,7% eine ILND und eine SLNB und 5,03% nur eine SLNB (Abbildung 26).

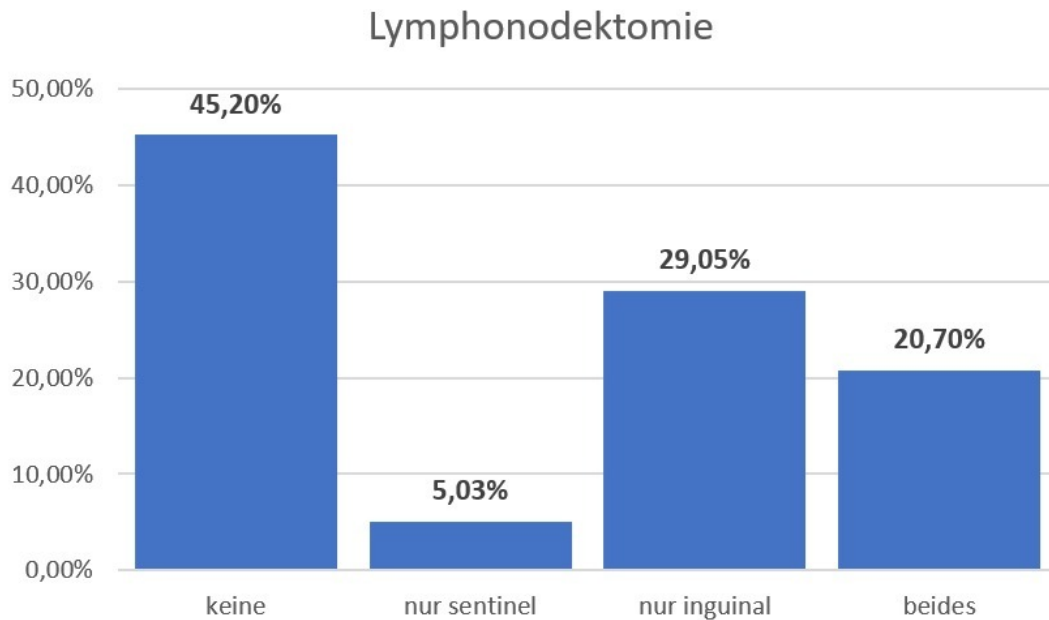


Abbildung 26: Anteil Arten de Lymphonodektomie

### 4.1.3.3 Anteil der Patientinnen mit/ohne einer topischen Therapie

91,6% (n=164) der Patientinnen bekamen eine postoperative topische Therapie mit antiseptischer Lösung und 8,4% (n=15) keine (Abbildung 27)

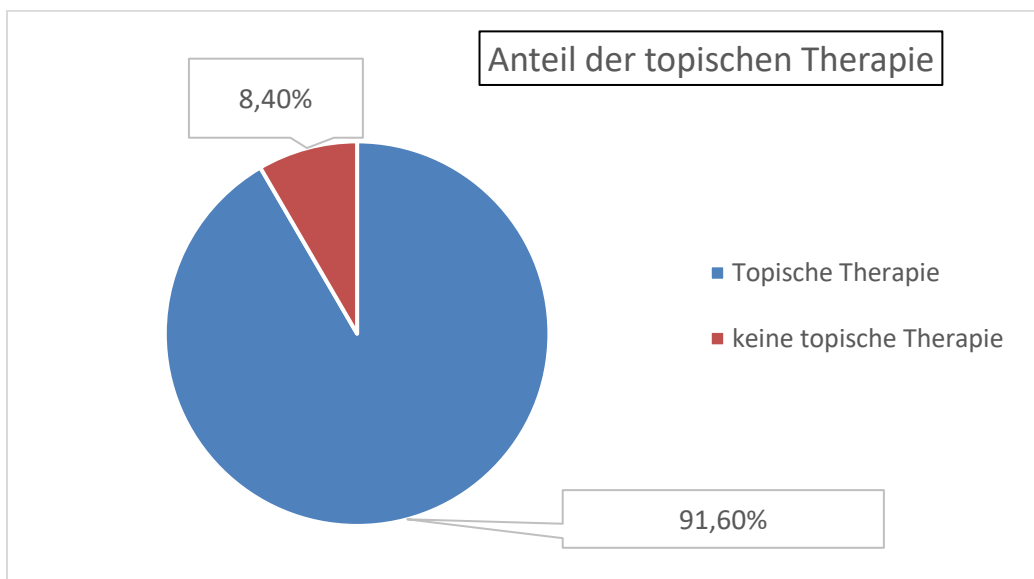


Abbildung 27: Anteil Patientinnen mit und ohne topische Therapie nach der OP

#### 4.1.4 Wundheilungsstörungen

##### 4.1.4.1 Anteil der Patientinnen mit und ohne WHS

Bei 72,07% (n=129) der Patientinnen trat keine WHS auf und bei 27,93% (n=50) der Patientinnen trat postoperativ eine WHS auf (Abbildung 28).

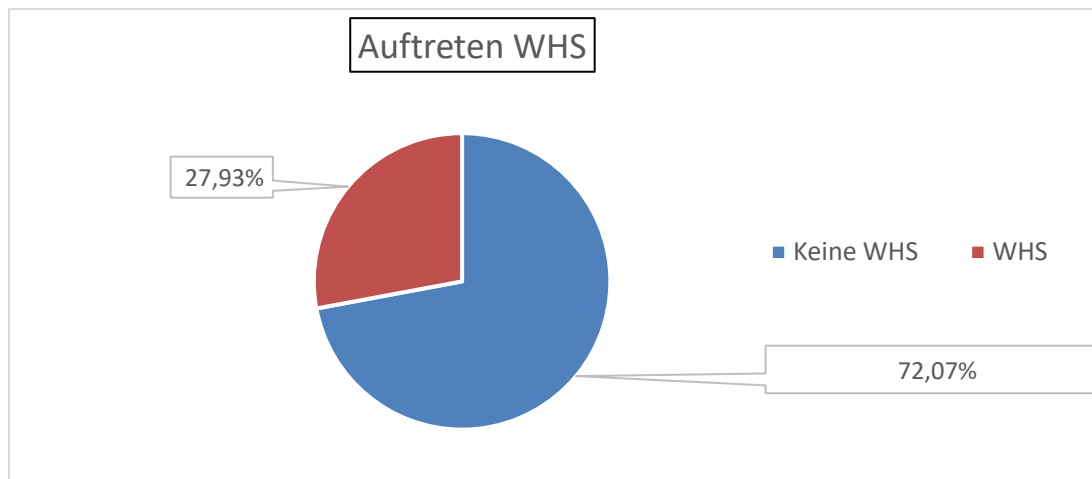


Abbildung 28: Auftreten von postoperativen WHS

##### 4.1.4.2 Alter der Patientinnen mit und ohne WHS

Die Patientinnen mit einer WHS waren im Median 73 Jahre alt und die Patientinnen ohne WHS 66 Jahre alt. Die Patientinnen mit einer WHS waren im Median 7 Jahre älter (Tabelle 4).

Tabelle 4: Altersverteilung der Patientinnen mit WHS und ohne WHS

	Alter bei OP						
	Mittelwert	Anzahl	Maximum	Median	Minimum	Fehlend	Gültige N
Keine WHS	64	129	91	<b>66</b>	19	0	129
WHS	69	50	92	<b>73</b>	34	0	50
Gesamt	65	179	92	<b>67</b>	19	0	179

## Ergebnisse

### 4.1.4.3 Anteil der verschiedenen WHS

Insgesamt traten n=70 Fälle von WHS bei n=50 Patientinnen auf. 12,9% der WHS waren Hämatome, 42,9% Wundinfektionen, 22,9% Dehiszenzen, 12,9% Serome, 1,4% Lymphozelen, 4,3% Lymphödeme und 2,9% Abszesse (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Anteil der verschiedenen WHS**

		N	Prozent	Prozent der Fälle
Kategorie WHS	Hämatom	9	12.9%	21.4%
	Infektion	30	42.9%	71.4%
	Dehiszenz	16	22.9%	38.1%
	Serom	9	12.9%	21.4%
	Lymphozele	1	1.4%	2.4%
	Lymphödem	3	4.3%	7.1%
	Abszess	2	2.9%	4.8%
Total		70	100.0%	166.7%



## Ergebnisse

### 4.1.4.4 Beginn und Dauer der WHS

Bei 32,65% der Patientinnen begann die WHS am ersten postoperativen Tag. Bei 22,45% nach 2 Tagen, bei 8,16% nach 3 Tagen, bei 16,33% nach 5 Tagen, bei 4,08% nach 4/6/7 Tagen und bei 2,04% jeweils nach 10/11/16/50 Tagen (Abbildung 29).

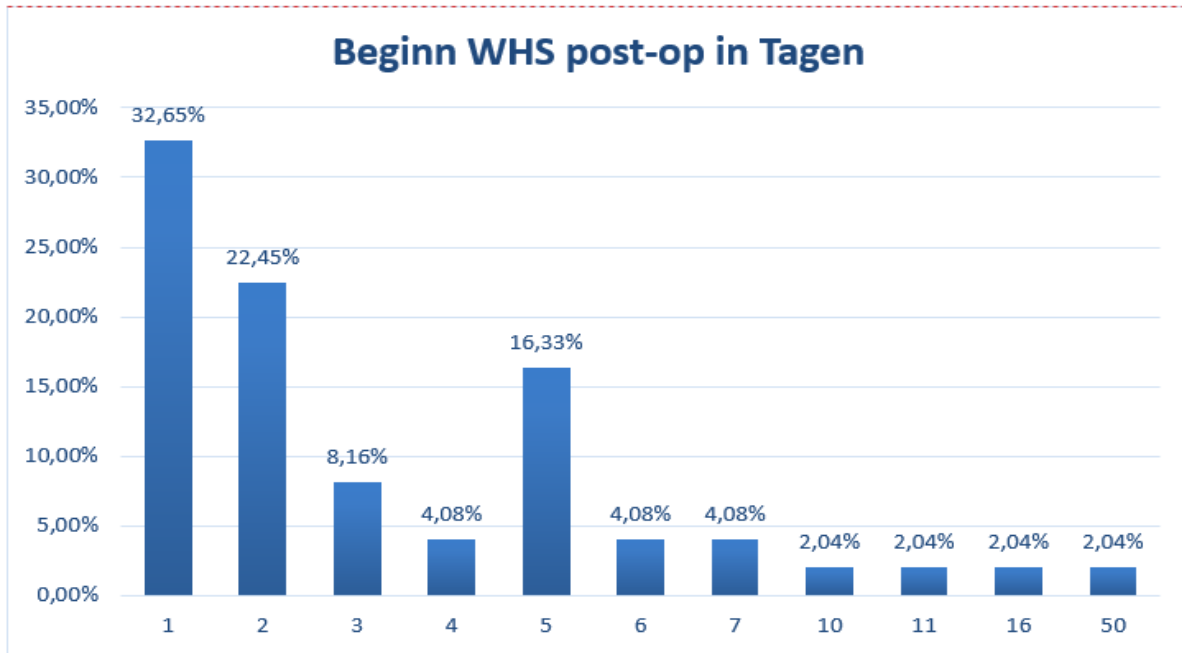


Abbildung 29: Beginn der WHS in Tagen nach der Operation

Die mediane Dauer der WHS (n=50) in Tagen betrug 15,5 Tage (Tabelle 6).

Tabelle 6: Mediane Dauer der WHS in Tagen

#### Statistiken

Dauer WHS Tage

N	Gültig	50
	Fehlend	129
Median		15,50

## Ergebnisse

### 4.1.4.5 Lichen Sclerosus und WHS

Von den n=22 Patientinnen mit einem Lichen Sclerosus et atrophicus hatten 7, also 31,8%, eine WHS. Von den 157 Patientinnen ohne einen Lichen Sclerosus et atrophicus hatten 43 Patientinnen, also 27,38%, eine WHS (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Auftreten der WHS bei Patientinnen mit einem Lichen Sclerosus et atrophicus**

		WHS	
		Keine WHS	WHS
		Anzahl	Anzahl
Lichen sclerosus et atrophicus	Nein	114	43
	Ja	15	7

### 4.1.4.6 WHS und Art der Lymphonodektomie

Eine der 9 Patientinnen, also 11,11%, bei denen eine SLNB durchgeführt wurde, entwickelte eine WHS. In der Gruppe mit einer ILND hatten 20 von 52 Patientinnen eine WHS, also 38,4%. Von der Gruppe, die erst eine SLNB bekommen sollte und bei denen dann intraoperativ doch eine ILND durchgeführt wurde, hatten 14 von 37 Patientinnen, also 37,84%, eine WHS (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Vergleich Gruppe mit SLNB und ILND und dem Auftreten von WHS**

		WHS		
		Keine WHS	WHS	Gesamt
		Anzahl	Anzahl	Anzahl
<b>Lymphonodektomie</b>	<b>Nein</b>	<b>66</b>	<b>15</b>	<b>81</b>
	<b>Ja</b>	<b>63</b>	<b>35</b>	<b>98</b>
SLNB	Nein	130	49	170
	Ja	8	1	9
SLNB/ILND	Nein	106	36	142
	Ja	23	14	37
ILND	Nein	97	30	127
	Ja	32	20	52

## Ergebnisse

### 4.1.4.7 WHS und Tumordurchmesser

Bei n=3 Patientinnen konnte kein Tumordurchmesser bestimmt werden. Der Median des Tumordurchmessers betrug bei den Patientinnen n=176 2,1 cm. Bei den n=127 Patientinnen ohne WHS betrug der Tumordurchmesser im Median 1,8 cm. Bei n=49 Patientinnen mit einem angegebenen Tumordurchmesser und einer WHS betrug dieser im Median 3 cm (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Tumordurchmesser der Gruppe mit und der Gruppe ohne WHS**

		Tumordurchmesser cm						
		Mittelwert	Anzahl	Maximum	Median	Minimum	Fehlend	Gültige N
WHS	Keine WHS	2,25	129	9,90	<b>1,80</b>	,00	2	127
	WHS	3,71	50	9,10	<b>3,00</b>	,50	1	49
	Gesamt	2,65	179	9,90	<b>2,10</b>	,00	3	176

## 4.2 Analytische Statistik

4.2.1 Regressionsanalyse Alter, BMI, DMT-II, Tumordurchmesser und topische Therapie  
Zuerst wurde eine explorative sequenzielle Vorwärtsanalyse durchgeführt, um die relevanten Variablen zu identifizieren (Anhang 5). In einer zweiten Regressionsanalyse wurden die Variablen DMT-II, Tumordurchmesser und topische Therapie untersucht. Obwohl der BMI und das Alter in der Vorwärtsanalyse nicht signifikant waren, wurden sie mit in die zweite Regressionsanalyse aufgenommen, da sie auf Grund ihrer klinischen Ähnlichkeit zu DMT-II als mögliche Störgrößen in der Analyse fungieren könnten.

In dieser zweiten Regressionsanalyse korrelierte der DMT-II mit einer statistischen Signifikanz von  $p=0,029$  (95% CI: [1.115, 7.7779]) und einem geschätzten Odds Ratio von 2,945 und der Tumordurchmesser mit  $p=0,000013$  (95% CI: [1.211, 1.728]) und einem geschätzten Odds Ratio von 1,446 mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer WHS. Das Alter korrelierte mit  $p=0,324$  (95% CI: [.987, 1.041]), der BMI mit  $p=0,915$  (95% CI: [0.931, 1.066]) und die topische Therapie mit  $p=0,128$  (95% CI: [0.114, 1.313]) nicht signifikant mit WHS (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Signifikanzen Alter, BMI, DMT-II, Tumordurchmesser und topische Therapie**

	B	S.E.	Wald	df	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> Alter	.014	.014	.974	1	<b>.324</b>	<b>1.014</b>	<b>.987</b>	<b>1.041</b>
BMI	-.004	.035	.011	1	<b>.915</b>	<b>.996</b>	<b>.931</b>	<b>1.066</b>
Diabetes	1.080	.496	4.749	1	<b>.029</b>	<b>2.945</b>	<b>1.115</b>	<b>7.779</b>
Tumordurchmesser in cm	.369	.091	16.587	1	<b>.000013</b>	<b>1.446</b>	<b>1.211</b>	<b>1.728</b>
Topische Therapie	-.950	.624	2.322	1	<b>.128</b>	<b>.387</b>	<b>.114</b>	<b>1.313</b>
Constant	-2.162	1.358	2.533	1	<b>.111</b>	<b>.115</b>		

a. Variables entered on Step 1: Alter bei OP, BMI, Diabetes, Tumordurchmesser in cm, topische Therapie

## Ergebnisse

### 4.2.2 Einfluss BMI und Alter auf das Vorliegen eines DMT-II

Um den Einfluss eines erhöhten BMIs und Alters auf das Vorliegen eines DMT-II zu untersuchen, wurde eine logistische Regressionsanalyse mit den Variablen BMI und Alter durchgeführt. Der Einfluss des Alters auf das Vorliegen eines DMT-II war mit  $p < .000$  (95% CI: [1.045, 1.143]) und einem geschätzten Odds Ratio von 1,093 statistisch signifikant. Der Einfluss des BMIs auf das Vorliegen eines DMT-II war mit  $p = 0,002$  (95% CI: [1.046, 1.229]) und einem geschätzten Odds Ratio von 1.134 statistisch signifikant (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Einfluss von Alter und BMI auf das Vorliegen eines DMT-II**

	B	S.E.	Wald	df	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> Alter bei OP	.089	.023	15.104	1	.000	1.093	1.045	1.143
BMI	.126	.041	9.412	1	.002	1.134	1.046	1.229
Constant	-11.530	2.318	24.750	1	.000	.000		

a. Variable(s) entered on step 1: Alter\_bei\_OP, BMI.

### 5 Diskussion

Obwohl das Vulvakarzinom häufig in den frühen Stadien detektiert wird und sich Operationstechniken, wie die „Triple-Inzision“ mit drei separaten Hautschnitten für die Exzision des Tumors und der Lymphonodektomie sowie die SLNB als Therapiestandard durchgesetzt haben, ist die Rate an WHS nach wie vor hoch [4].

Für die physiologische Wundheilung bedarf es unter anderem einer adäquaten Oxygenierung [47]. Diese beschleunigt die Signalkaskade während der Wundheilung, steuert die Zellbeweglichkeit, die Angiogenese und die Bildung von Granulationsgewebe und extrazellulärer Matrix [47]. Sauerstoff spielt ebenfalls bei der Kollagensynthese und der Verbindung der Kollagenfasern eine wichtige Rolle [47,48]. In der Literaturrecherche wurden mangelnde Oxygenierung des Wundgebiets und ein beeinträchtigt Immunsystem als maßgebliche Störgröße für die physiologische Wundheilung beschrieben [47,48]. Eine Vielzahl an Erkrankungen und Dispositionen können die Oxygenierung und das Immunsystem und somit die Wundheilung stören [47,51,56,62,76].

Mangelnder Sauerstoffgehalt und Immunsupprimierung können z.B. durch folgende Faktoren zustande kommen, die eine Vielzahl der Patienten betrifft:

- Die mit dem DMT-I/II einhergehende Mikro- und Makroangiopathie erzeugt eine Minderperfusion in der Peripherie [77]. Abbauprodukte des gestörten Glukosestoffwechsels können eine chronische Entzündung im Gewebe verursachen und dadurch wiederum eine lokale Minderversorgung bedingen [77].
- Der beim adipösen Patienten erhöhte Gewebedruck erschwert den Blutfluss und den Abtransport von Abbauprodukten [73].
- Postoperative Hämatome, Serome oder Lymphozelen können das Gewebe komprimieren und so die lokale Versorgung verschlechtern [70].
- Die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen im Körper z.B. durch Zigarettenrauchen, durch eine medikamentöse Immunsupprimierung wegen einer chronischen Erkrankung oder bedingt durch ein erhöhtes Stresslevel bei einer inadäquaten, postoperativen Analgesie kann die Durchblutung im Gewebe beeinträchtigen [47,53,76].

Jedoch könnten auch Faktoren, die das Ausmaß der Therapie betreffen z.B. das TNM-Stadium, die Verabreichung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe oder die postoperative Nachsorge einen Einfluss nehmen. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit bei den Patientinnen, die wegen eines Vulvakarzinoms operiert wurden, zum einen Vorerkrankungen und Dispositionen erhoben, die pathognomisch die Diffusion im Gewebe

## Diskussion

und das Immunsystem beeinträchtigen könnten, und zum anderen Faktoren, die den therapeutischen Eingriff und die postoperative Versorgung betreffen. Diese Faktoren waren das Alter bei der Operation, der Body-Mass-Index, die Einnahme von Glukokortikoiden, das Vorliegen eines DMT-I/II, das Vorliegen eines Lichen sclerosus et atrophicus, die Raucheranamnese, das TNM-Stadium, die Operationsart, der Tumordurchmesser, die perioperative Antibiotikaprophylaxe, die Resektatgröße, die Durchführung einer SLNB oder ILND und die postoperative topische Therapie.

### 5.1.1 Alter und Wundheilungsstörungen

Die 179 Patientinnen des hier analysierten Kollektivs waren am Tag der Operation im Mittel 65,35 Jahre alt. Die Altersverteilung der Patientinnen in dieser Studie verlief zweigipflig. Ein Altersgipfel lag zwischen 45 und 55 Jahren und ein Altersgipfel zwischen 75 und 85 Jahren. Diese Altersverteilung entspricht auch dem in der Literatur beschriebenen zweigipfligen Verlauf des Erkrankungsalters von einer Gruppe Frauen unter 60 Jahren, bei denen in >60% der Fälle das Plattenepithelkarzinom HPV-abhängig auftritt, und einer weiteren Gruppe an Patientinnen über 70 Jahren, die HPV-negative Karzinome entwickeln [21,33].

Die Patientinnen in dieser Studie waren im Median höheren Alters. Bei steigendem Alter eines Menschen werden in der Literatur charakteristische Veränderungen der Stoffwechselaktivität und somit auch der Wundheilung der Haut beschrieben [49,57]. Hierbei kann zwischen inneren und äußeren Einflussfaktoren unterschieden werden [47]. Innere Einflussfaktoren sind Veränderungen des Hormonhaushalts und die genetische Disposition. Äußere Ursachen sind Umwelteinflüsse, wie Tabakrauch oder Sonneneinstrahlung, die die Haut schneller altern lassen [47]. Epidermale Veränderungen der Haut sind eine herabgesetzte Proliferationsrate von Keratinozyten, wodurch die Erneuerung der Epidermis durch die Keratinozyten deutlich langsamer abläuft [78].

Die Mikrovaskularisation in der Dermis nimmt laut der Literatur ebenfalls ab, welches eine verminderte Oxygenierung der Nervenendigungen in der Haut zur Folge hat. Dies wiederum kann zu einer verzögerten und abgeschwächten Innervation der Gefäße bei Verletzungen der Haut oder Temperaturänderungen führen. [78] Die Dermis enthält im Alter zusätzlich weniger Fibroblasten, wodurch die extrazelluläre Matrix stetig abnimmt [57]. Ältere Fibroblasten haben darüber hinaus eine abgeschwächte Reaktion auf Wachstumsfaktoren [49].

Die oben aufgeführten Alterserscheinungen der Hautstruktur können Prozesse während der Wundheilung verändern [57]. Die Dichte an Makrophagen und Mastzellen in der Dermis ist im Alter reduziert, welches in der frühen Entzündungsphase der Wundheilung einen Einfluss

## Diskussion

haben kann, denn die Immunzellen sind für die Phagozytose im Wundgebiet und die Chemotaxis durch Zytokine verantwortlich [78]. Bei der initialen Phase der Wundheilung werden dadurch weniger Wachstumsfaktoren ausgeschüttet, die Proliferation ist eingeschränkt und die Wiederherstellung der extrazellulären Matrix ist reduziert [49,57]. Insgesamt laufen dadurch die einzelnen Phasen der Wundheilung beim älteren Patienten langsamer ab, die Zeit von der Verletzung bis zum Wundverschluss ist verzögert und das Risiko für WHS erhöht [47,49,78,79]. In einer weiteren Studie wurde beschrieben, dass insbesondere Östrogen- und 17- $\beta$ -Östradiol, Testosteron und 5-alpha-Dihydrotestosteron wichtige Regulationsprozesse der Zellerneuerung und Wundheilung steuern [46,80]. Dadurch bestehe bei postmenopausalen Frauen auf Grund des physiologisch erniedrigten Östradiolspiegels ein höheres Risiko für WHS [46,80].

Jedoch werden die Thesen der oben genannten Studien in klinischen Studien nicht eindeutig bestätigt. In einer Studie über Patienten nach einer ILND beim malignen Melanom konnte eine signifikante Korrelation zwischen steigendem Alter und WHS festgestellt werden [81]. In anderen Studien über den postoperativen Verlauf bei Patienten nach einer ILND beim malignen Melanom korrelierte das Alter statistisch wiederum nicht signifikant mit einer erhöhten Rate an WHS (74). In einer weiteren Studie mit 34 Patientinnen mit einer Tumorresektion und einer ILND bei einem Vulvakarzinom korrelierte das Alter ebenfalls nicht mit dem Auftreten von Komplikationen, obwohl in letzterer Studie mehr als die Hälfte der Patientinnen über 55 Jahre alt waren [31].

Dies deckt sich mit dem Ergebnis dieser Studie in welcher sich ein Großteil des Patientinnenkollektivs (77,65%) in der postmenopausalen Phase befand und die Gruppe mit einer WHS zusätzlich 7 Jahre älter war als die Gruppe ohne WHS. Auch in dieser Studie korrelierte das Alter statistisch mit  $p=0,324$  und einem geschätzten Odds Ratio von 1,014 nicht mit dem Auftreten von WHS (Tabelle 10). Das Konfidenzintervall war nah an dem Wert 1 (95% CI: [.987, 1.041]), was auf einen sehr geringen/fehlenden direkten Einfluss des Alters auf WHS schließen lässt. Dieses Ergebnis könnte die Erkenntnisse einer Übersichtsarbeit über die Einschränkungen in der Wundheilung bei älteren Patienten unterstreichen, in der festgestellt wurde, dass die Wundheilung bei älteren Patienten zwar verändert und verlangsamt, die Qualität der abgeschlossenen Wundheilung jedoch prinzipiell nicht defizient gegenüber jüngeren Patienten ist (49). Das höhere Risiko für WHS läge am ehesten an der im Alter häufig höheren Morbidität der Patienten (49).

Es fiel jedoch auf, dass die Gruppe mit WHS auch ein höheres Alter hatte. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die fehlende Signifikanz durch einen möglichen klinischen



## Diskussion

wechselseitigen Einfluss einzelner Variablen in dieser Studie erklärt werden kann. Ein erhöhtes Alter wird in der Literatur mit einer höheren Rate von WHS und auch dem Auftreten von DMT-II in Verbindung gebracht [82]. Darin könnte die Ursache liegen, dass das Alter in der Analyse, in der auch der DMT-II überprüft wurde, nicht signifikant war (Tabelle 10). Es wurde vermutet, dass das Alter durch seinen Einfluss auf das Vorliegen eines DMT-II eine indirekte Einflussvariablen für WHS ist. In einer weiteren logistischen Regressionsanalyse wurde daher kontrolliert, ob das Alter das Entstehen eines DMT-II statistisch signifikant begünstigt. Das Alter korrelierte mit  $p < .000$  (95% CI: [1.045, 1.143]) und einem geschätzten Odds Ratio von 1,093 signifikant mit dem Vorliegen eines DMT-II (Tabelle 11). Der DMT-II war in unserer Studie mit  $p=0,029$  (95% CI: [1.115, 7.7779]) ein signifikanter Faktor bei der Entstehung von WHS (Tabelle 10). Das Alter könnte durch seinen statistisch signifikanten Einfluss auf den DMT-II einen indirekten Einflussfaktor für WHS dargestellt haben, womit sich erklären ließ, warum das durchschnittliche Alter der Gruppe der Patientinnen mit einer WHS deutlich höher war.

### 5.1.2 BMI und Wundheilungsstörungen

Der BMI definiert anhand der Körpergröße und des Gewichts, ob ein Patient untergewichtig, normalgewichtig, übergewichtig oder adipös ist. Übergewicht liegt bei einem BMI über 25  $\text{kg/m}^2$  und Adipositas ab einem BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  vor. Laut dem Robert-Koch-Institut nimmt die Rate der übergewichtigen und adipösen Menschen jährlich zu [83]. So waren im Jahr 2014, 35% der Frauen im Alter von 60-69 Jahren adipös [83].

Der BMI aller Patientinnen in unserer Studie lag mit einem medianen BMI von 27,3  $\text{kg/m}^2$  insgesamt im übergewichtigen Bereich. 6 Patientinnen hatten leichtes Untergewicht (BMI unter 17,4  $\text{kg/m}^2$ ), 63 der Patientinnen waren normalgewichtig (BMI 18,5-24,9  $\text{kg/m}^2$ ), 58 übergewichtig (BMI zwischen 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ ), 47 der Patientinnen waren adipös ersten Grades (BMI zwischen 30-39,9  $\text{kg/m}^2$ ) und 5 Patientinnen waren adipös zweiten Grades (BMI über 40  $\text{kg/m}^2$ ). Die Patientinnen mit einer WHS hatten einen medianen BMI von 28,04  $\text{kg/m}^2$  und die Patientinnen ohne eine WHS hatten einen medianen BMI von 26,81  $\text{kg/m}^2$ . Der BMI lag in der Patientinnengruppe mit einer WHS somit um 1,23 Punkte höher als der der Gruppe ohne WHS. Bei den verschiedenen Arten der WHS war, bis auf die Gruppe mit einer Dehiszenz und einem Lymphödem, der BMI der Gruppe mit einer WHS um mindestens einen Punkt erhöht.

Entgegen der Annahme, dass der BMI die Auftretenswahrscheinlichkeit von WHS erhöht, lag das geschätzte Konfidenzintervall um den Wert 1 (95% CI: [0.931, 1.066]), woraus sich

## Diskussion

schließen lassen kann, dass der BMI wenig bzw. keinen direkten Einfluss auf das Entstehen von WHS hatte. Zusätzlich war das Ergebnis mit  $p=0,915$  und einem geschätzten Odds-Ratio von 0,996 statistisch nicht signifikant (Tabelle 10).

In verschiedenen Studien, die den Zusammenhang von WHS und einem erhöhten Körpergewicht untersuchten, schien der erhöhte BMI jedoch in Zusammenhang mit einer erhöhten Rate an verschiedenen WHS zu stehen [81,84,85]. Insbesondere Infektionen schienen in mehreren Studien bei steigendem BMI häufiger aufzutreten (54,55). Auch in dieser Studie lag bei den Patientinnen mit einer Infektion der BMI sogar um 2,33 BMI Punkte höher als bei den Patientinnen ohne eine Infektion (Anhang 2a).

In verschiedenen Studien wurde die Hypothese aufgestellt, dass dem höheren postoperativen Infektionsrisiko bei steigendem BMI vor allem hypoxische Gewebeverhältnisse zu Grunde liegen. Die Gewebhypoxie kann durch eine reduzierte Vaskularisierung, bedingt durch einen erhöhten Gewebedruck in adipösem Gewebe und der damit reduzierten Perfusion verursacht sein. Dadurch kann die Versorgung mit Sauerstoff, Nährstoffen und die Anflutung von perioperativ verabreichten Antibiotika beeinträchtigt sein. Diese Faktoren können den Zeitpunkt des Wundverschlusses verzögern und somit das Risiko für Infektionen steigern. Zusätzlich herrscht in adipösem Gewebe postoperativ mehr Spannung auf den Wundrändern, welche wiederum die Entstehung von Dehiszenzen begünstigen kann [61,64].

In den letzten Jahren wurden in Bezug auf die Zunahme der übergewichtigen Bevölkerung, in verschiedenen Studien die Verbindung Adipokin auf ihren Einfluss auf verschiedene Stoffwechselprozesse untersucht. Adipokin wird unter anderem in adipösem Gewebe sezerniert und kann als Signalmolekül agieren. Diese Funktion als Signalmolekül beeinflusst verschiedene Stoffwechsellvorgänge, wie den Lipid- und Glukosestoffwechsel und Entzündungsprozesse. In diesem Rahmen kann die Proliferationsrate während der Wundheilung in der Haut reduziert sein. Es wird vermutet, dass hier die Ursache für das häufigere Auftreten von postoperativen WHS, insbesondere von Infektionen und Dehiszenzen, bei adipösen Patienten liegt [61,73].

In dieser Studie hatten die Patientinnen mit einer WHS einen höheren BMI, insbesondere war der Unterschied des BMIs bei den Patientinnen mit Infektionen besonders hoch. Entgegen der Erwartung war der Zusammenhang eines erhöhten BMIs und dem Auftreten einer WHS jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 10). Wie bei der Variable Alter war der BMI in der Analyse, in der auch der DMT-II überprüft wurde nicht signifikant, obwohl die Literatur diesen mit WHS in Verbindung bringt.

Der Grund hierfür könnte, wie bei der Variable Alter, der klinisch wechselseitige Einfluss der

## Diskussion

Variablen BMI, Alter und DMT-II in dieser Studie gewesen sein.

In einer weiteren logistischen Regressionsanalyse wurde daher auch der Einfluss des BMIs auf das Vorliegen eines DMT-II überprüft. Es konnte festgestellt werden, dass erhöhter BMI das Entstehen eines DMT-II mit  $p=0,002$  (95% CI: [1.046, 1.229]) und einem geschätzten Odds Ratio von 1,134 signifikant beeinflusst (Tabelle 11). Dies unterstützt die vorliegende Literatur, die einen steigenden BMI mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung eines DMT-II in Verbindung bringt [86,87]. Der BMI könnte in dieser Studie durch seinen signifikanten Einfluss auf das Entstehen eines DMT-II als indirekter Einflussfaktor für eine WHS agiert haben. Dies könnte erklären, warum der BMI der Gruppe der Patientinnen mit einer WHS höher lag.

### 5.1.3 Diabetes Mellitus und Wundheilungsstörungen

Der DMT-II ist eine weltweit verbreitete, chronische Stoffwechselerkrankung, die auf jegliche Stoffwechselprozesse im Körper einen Einfluss haben kann. Daher wurde in dieser Studie der DMT-II mit erhoben und auf einen möglichen Zusammenhang mit postoperativen WHS untersucht.

In dieser Studie hatten 29 der 179 Patientinnen, also 16,2%, einen DMT-II. Davon hatten 51,7% eine WHS. Das Vorliegen eines DMT-II korrelierte in dieser Studie mit  $p=0,029$  (95% CI: [1.115, 7.7779]) und einem statistisch signifikanten geschätzten Odds Ratio von 2,945 signifikant mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von WHS. Das Vorliegen eines DMT-II erhöhte das Risiko für eine postoperative WHS um den Faktor 2,945 (Tabelle 10). Bei den Patientinnen mit einem DMT-II gab es 18 Fälle verschiedener WHS. Davon waren 11 eine Infektion, vier eine Dehiszenz, zwei Serome und eine Lymphozele (Anhang 3).

DMT-II wurde bereits vielfach in der Literatur auf verschiedenen Ebenen untersucht und als negativer Einflussfaktor in der Wundheilung beschrieben [55,56,73,88,89]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose des DMT-II liegt in Deutschland laut der Deutschen Diabetes Gesellschaft derzeit bei 61 Jahren bei Männern und 63 Jahren bei Frauen [90]. Unser Patientinnenkollektiv hatte einen Altersmedian von 65 Jahren. Pathognomische Charakteristika des DMT-II, wie die chronische Hyperglykämie, chronische Entzündungen, Mikro- und Makroangiopathie und die daraus resultierenden Langzeitfolgen, wie die periphere und autonome Polyneuropathie, können auf über 100 bekannten pathophysiologischen Prozessen die Wundheilung beeinträchtigen [56]. Dazu gehören unter anderem die Funktion der Makrophagen, die Angiogenese, die Kollagensynthese, die epidermale Barrierefunktion, die Bildung von Granulationsgewebe, die Migration und

## Diskussion

Proliferation von Keratinozyten und Fibroblasten und die Dichte der Nervenendigungen in der Haut (51,81,85). Insbesondere die Funktion der Makrophagen spielt eine wichtige Rolle in der Entzündungsphase der Wundheilung. Makrophagen schütten bei einer Gewebeerletzung unter anderem Zytokine aus, die die Entzündungsreaktion steuern und weitere Immunzellen mobilisieren. (56,89) Des Weiteren spielen die Zytokine für die Regulierung der Angiogenese eine wichtige Rolle. Die Angiogenese ist essenziell für die Perfusion und Oxygenierung des Wundgebietes. (47–49) Eine mangelnde Oxygenierung kann zu einer verzögerten Wundheilung und einem gesteigerten Risiko für WHS, insbesondere Infektionen, führen (55,61).

Bei einer chronischen Hyperglykämie, wie sie bei einem insuffizient eingestellten DMT-II vorkommen kann, können zu hohe Serumglukoselevel zu einer nicht-enzymatischen Glykierung von Kollagenfasern und anderen Proteinen im Gewebe führen [55]. Diese wiederum lagern sich als Advanced-Glycation-Endproducts (AGEs) im Gewebe ab und können dort eine chronische Entzündungsreaktion hervorrufen und zu oxidativem Stress führen [55]. Dies kann die Funktionalität wichtiger Membransysteme und Regulationsenzyme einschränken, welches im Umkehrschluss wiederum die Signalkaskaden des Immunsystems beeinträchtigt und zu einem Missverhältnis der Immunzellen in der Dermis führen kann. Dieses Missverhältnis kann zu einer verlängerten Entzündungsphase und verzögertem Wundverschluss während der Wundheilung führen [55,56]. Diese These wird durch mehrere Studien unterstützt, in welchen bei Menschen mit einem Diabetes höhere Raten neutrophiler Granulozyten und Makrophagen, als bei gesunden Menschen nachgewiesen wurden [79,89,94]. Man vermutet, dass neutrophile Granulozyten durch die Ausschüttung bioaktiver Substanzen, die Teil der initialen Immunabwehr sind, auch Gewebeschäden bewirken. Man nimmt an, dass diese erhöhte Rate neutrophiler Granulozyten beim Diabetiker eine der Ursachen für eine verzögerte Wundheilung, eine höhere Anfälligkeit für Infektionen und eine Chronifizierung von Wunden ist. Der genaue molekulare Pathomechanismus ist hierbei noch nicht abschließend geklärt [79,89,94].

Ein zusätzlich negativer Einflussfaktor für die Wundheilung beim langjährigen Diabetiker ist die häufig eintretende Mikro- und Makroangiopathie, welche die ausreichende Gewebepfusion erschwert [55]. Dadurch kann ebenfalls ein hypoxisches Milieu mit zusätzlich erhöhten Sauerstoffradikalen entstehen, welches, wie oben erläutert, den Wundheilungsprozess behindern kann [55].

Die periphere Polyneuropathie (pPNP) ist eine häufige Begleiterscheinung einer langjährigen Erkrankung mit einem DMT-II und wird in der Literatur zusätzlich als mögliche

## Diskussion

Einflussgröße für eine verzögerte Wundheilung beschrieben [95]. Bei einer bestehenden pPNP werden im Gewebe weniger nervale Wachstumsfaktoren, wie die Neuropeptide Substanz P oder Calcitonin ausgeschüttet [96]. Diese Neuropeptide spielen in der Wundheilung eine wichtige Rolle, da sie die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie VEGF und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) regulieren, welche wiederum die Angiogenese fördern [96–98].

Diese pathognomischen molekularen und zellulären Veränderungen beim DMT-II scheinen laut der oben erläuterten Literatur auf direktem und indirektem Weg zu einer verminderten Oxygenierung des Gewebes, zu einer eingeschränkten Funktionalität der Immunzellen im Wundgebiet und somit zu einem höheren Risiko für WHS zu führen. Auch in dieser Studie korrelierte das Vorliegen eines DMT-II signifikant mit dem Auftreten von WHS.

Die meisten WHS der Diabetiker waren Wundinfektionen (Anhang 3). Die vorliegende Studie hat zudem gezeigt, dass die Gruppe der Patientinnen mit einem DMT-II gleichzeitig auch einen höheren BMI von 28,72 kg/m<sup>2</sup> hatte (Anhang 3b). Man könnte mutmaßen, dass der DMT-II auch mit dem Auftreten von WHS korrelierte, weil die Patientinnen mit einem DMT-II durch das höhere Körpergewicht ein größeres Operationsgebiet und einen höheren Blutverlust hatten. In unserer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von über 12 Jahren war es nicht möglich diese Faktoren vollständig zu erfassen.

Die hier vorliegenden Ergebnisse könnten dazu dienen, in Hinblick auf das hohe Aufkommen von Wundinfektionen bei Diabetikern in der postoperativen Versorgung, einen stärkeren Fokus auf die Wundhygiene und die Verbesserung der Oxygenierung des Wundgebietes zu legen.

### **5.1.4 Zigarettenrauchen und Wundheilungsstörungen**

Von den 179 Patientinnen dieser Studie waren 41, also 22,91%, aktive Raucherinnen.

6 der 41 Raucherinnen, also 14,63%, entwickelten eine WHS. 29,3% der Nichtraucherinnen entwickelte eine WHS (siehe Anhang 4). Rauchen war als Einflussfaktor für eine WHS mit  $p=0,709$  zusätzlich nicht signifikant (siehe Anhang 5). In mehreren Studien wird Zigarettenrauchen jedoch mit einem erhöhten Auftreten von Komplikationen bei der Wundheilung in Verbindung gebracht [47,53,54].

Zigarettenrauch enthält über 4000 toxische Bestandteile [53]. Nikotin ist hierbei eines der meist erforschten Toxine [53]. Es ist ein farbloses Alkaloid, das schnell resorbiert wird, das sympathische Nervensystem stimuliert und so eine Ausschüttung von Katecholaminen im Körper bewirken kann. Diese können eine Vasokonstriktion hervorrufen, die in einem

## Diskussion

verminderten Blutfluss resultiert [53]. Katecholamine fördern wiederum die Thrombozytenaggregation, was eine Steigerung der Blutviskosität nach sich zieht und somit die Gewebepерfusion weiter senkt [53]. Die dadurch resultierende Hypoxie im Gewebe, wurde mit einer höheren postoperativen Infektionsrate und WHS in Verbindung gebracht (92). Jedoch vermutet man mittlerweile, dass nicht allein der Einfluss von Nikotin auf die Durchblutung für WHS verantwortlich ist (92).

In einer Studie wurde nachgewiesen, dass 1 mg intravenös appliziertes Nikotin eine signifikante Senkung der Durchblutung der Subcutis, jedoch eine gesteigerte Durchblutung in der Cutis hatte [99]. Der Einfluss auf die Oxygenierung und Metabolismus im Gewebe war marginal [99]. In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass es nach 4-wöchiger Abstinenz der Raucher keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten von postoperativen Infektionen zwischen Nichtrauchern mit Nikotinplastern und abstinenten Rauchern mit Nikotinplastern gab [100]. Man schlussfolgerte, dass die negativen Effekte des Zigarettenrauchens bereits nach wenigen Wochen nachlassen [100]. Man stellte fest, dass die Gewebedurchblutung vor allem von aktiven Rauchern schlechter war und mehr postoperative Wundinfektionen auftraten als bei Nichtrauchern oder abstinenten Rauchern mit Nikotinplastern [65,99]. Der genaue Mechanismus, wie die Gewebehypoxie durch Zigarettenrauch verursacht wird, ist noch nicht abschließend erforscht [54]. Man vermutet, dass unter anderem Kohlenstoffmonoxid und Cyanwasserstoff eine maßgebliche Rolle spielen [54]. Kohlenstoffmonoxid hat eine 200-fach höhere Bindungskapazität an Hämoglobin als Sauerstoff [54]. Dies führt zu einer Linksverschiebung in der Sauerstoffbindungskurve und einer verschlechterten Oxygenierung im Gewebe [54]. Cyanwasserstoff inhibiert auf zellulärer Ebene den Sauerstoffmetabolismus [54]. Daraus resultiert eine Gewebehypoxie, die die Proliferation und Migration von Erythrozyten, Immunzellen und Fibroblasten verzögern kann [54,65,99,100]. Die reduzierte Verfügbarkeit oxygenierter Erythrozyten hat einen negativen Effekt auf die Stoffwechselaktivität im Wundgebiet [54]. Dies wiederum reduziert die Aktivität neutrophiler Granulozyten, Makrophagen, natürlicher Killerzellen und Lymphozyten [54,65,99,100]. Diese setzen normalerweise Zytokine frei, die eine wichtige Signalfunktion während der Entzündungsphase der Wundheilung haben [54]. Die verlangsamte Migration von Fibroblasten in das Wundgebiet verzögert wiederum die Produktion von Elastin und Kollagen und somit die Bildung von Granulationsgewebe [54]. Dies birgt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Infektion, da der Wundverschluss verzögert ist [54,65,99,100].

Die oben erläuterten Studien haben gezeigt, dass nicht Nikotin allein, sondern vor allem

## Diskussion

aktives Rauchen eine mangelnde Oxygenierung im Gewebe hervorruft und daher Raucher ein höheres Risiko für postoperative Wundinfektionen haben als Nichtraucher oder abstinente Raucher. Dass Rauchen in dieser Studie nicht mit dem Auftreten von WHS korrelierte, könnte zum einen daran gelegen haben, dass der Anteil aktiver Raucherinnen in dieser Studie nicht sehr groß war (n=41). Zum anderen könnte es daran gelegen haben, dass die Patientinnen im postoperativen Verlauf vorerst nicht mobil waren, das Rauchen daher unterlassen haben und somit kein kurzfristig negativer Einfluss auf die Wundheilung bestand. Zusätzlich wird Patienten in der Regel bei jeglicher OP-Planung vom verantwortlichen Operateur und Anästhesisten dazu geraten, das Rauchen zu unterlassen oder Nikotinersatzpräparate zu nutzen. Dies soll den negativen Einfluss des Rauchens auf die Narkose (Bronchospasmen/Laryngospasmen) und die spätere Wundheilung verringern. Es ist also möglich, dass die aktiven Raucher im perioperativen Zeitraum das Rauchen reduziert oder sogar ganz unterlassen haben und daher Rauchen kein signifikanter Risikofaktor für eine WHS war. Retrospektiv ist schwer zu erfassen, ob eine Abstinenz angeraten und diese auch eingehalten wurde. Denn es ist kein Bestandteil der Pflegebögen zu protokollieren, ob eine Patientin postoperativ eine Rauchkarenz eingehalten hat. Dies könnte unser Ergebnis eventuell verfälscht haben. Um genauere Ergebnisse zu erhalten, sollten in prospektiven klinischen Studien die Patienten während ihres stationären Aufenthaltes zu ihrem jeweiligen Rauchverhalten befragt werden.

### **5.1.5 Lichen sclerosus et atrophicus und Wundheilungsstörungen**

Der Lichen sclerosus et atrophicus wurde miterfasst, um herauszufinden, ob Patientinnen mit dieser Erkrankung häufiger eine WHS entwickeln als die ohne. In dieser Studie war bei 22 der 179 Patientinnen, also 12,3%, ein LS als Vorerkrankung bekannt oder wurde im Rahmen der Behandlung diagnostiziert. In dieser Studie traten bei insgesamt 31,8% der Patientinnen mit einem LS eine WHS auf. Im Vergleich dazu hatten 27,3% der Patientinnen ohne einen LS eine WHS. Obwohl die Annahme war, dass die veränderten Hautverhältnisse und die immunsuppressive Therapie mit lokalen Kortikosteroiden bei einer Erkrankung mit LS zu mehr WHS führen könnten, ergab sich mit  $p=0,368$  in dieser Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von WHS und dem Vorbestehen eines LS. In der Literatur ist der Lichen sclerosus et atrophicus mit seinen Langzeitfolgen gut beschrieben und als Risikofaktor für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms anerkannt [14,19,25]. Da die Erkrankung in den Frühstadien schwer zu erkennen ist, gibt es keine genaue Angabe über die Prävalenz des Lichen sclerosus et atrophicus [21]. Eine groß

## Diskussion

angelegte Studie in Österreich stellte eine Prävalenz von 8% in der Allgemeinbevölkerung fest [21]. Man geht jedoch davon aus, dass die Dunkelziffer höher ist, da die Erkrankung, vor allem in den Frühstadien nur unspezifische Symptome aufweist, wie Jucken, Brennen oder Fissuren und somit schwer zu diagnostizieren ist [21]. Daher vermutet man, dass der Lichen sclerosus et atrophicus auch in Deutschland unterdiagnostiziert ist [101]. Es gibt bislang wenige vergleichbare Studien, die untersuchen, ob der Lichen sclerosus et atrophicus die postoperative Wundheilung beeinflusst. Dies könnte zum einen daran liegen, dass es insgesamt wenige Indikationen für einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung eines LS gibt, zum anderen daran, dass es vermutlich keine auffällige Häufung von WHS bei Patienten mit einem LS gibt [102]. In einer Studie aus Skandinavien wurden innerhalb von vier Jahren 23 Patientinnen an der Vulva wegen struktureller Veränderungen durch einen fortgeschrittenen Lichen sclerosus et atrophicus plastisch rekonstruktiv operiert [102]. Eine der 23 Patientinnen entwickelte postoperativ eine Wundinfektion mit einer Wunddehiszenz und eine Reaktivierung des LS durch die Pausierung der Behandlung mit lokalen Kortikosteroiden [102]. Drei Frauen gaben nach der abgeschlossenen primären Verheilung der Wunde Schmerzen an der Vulva an [102]. Eine Frau musste ein zweites Mal wegen erneuter verengender Vernarbungen operiert werden [102]. Die Studie umfasste nur eine kleine Anzahl an Patientinnen, die alle die gleiche Vorerkrankung hatten und ließ daher keinen statistisch signifikanten Vergleich zu. Da der therapeutische Ansatz des Lichen sclerosus et atrophicus vorrangig konservativ ist, kommt eine Operation bei den Patienten meist erst in Frage, wenn die konservativen Maßnahmen ausgeschöpft sind [103]. Die Datenlage bezüglich der Studien über die Wundheilung bei Patientinnen mit einem anogenitalen LS bleibt daher eingeschränkt. Obwohl anzunehmen ist, dass die veränderten Hautverhältnisse und die immunsuppressive Therapie mit lokalen Kortikosteroiden bei einer Erkrankung mit LS zu mehr WHS führen könnten, ergab sich mit  $p=0,92$  in unserer Studie kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von WHS und dem Vorbestehen eines LS. Der Anteil der Patientinnen mit einem LS und WHS war gegenüber dem Anteil der Patientinnen mit einem LS ohne WHS in dieser Studie nicht wesentlich erhöht. Ob dies nun beweisend für einen fehlenden Zusammenhang von WHS und einem LS ist, kann auf Grund der wenigen Patientinnen in dieser Studie mit einem LS ( $n=22$ ) nicht geschlussfolgert werden. Selbst wenn das Kollektiv der Patientinnen mit einem LS für eine statistische Auswertung ausreichend gewesen wäre, müsste der Ausprägungsgrad des LS mit erhoben werden. Denn ob es sich beim Zeitpunkt der Operation um die Frühphase des LS oder bereits um die atrophe spätere Phase der Erkrankung handelt, ist nicht unerheblich. In dieser retrospektiven Studie war es mit



den vorliegenden Daten nicht möglich, dies nachträglich zu eruieren. Ob nun Patienten mit einem LS ein höheres Risiko für WHS haben, muss in weiteren prospektiven, klinischen Studien untersucht werden.

### **5.1.6 6 Glukokortikoideinnahme und Wundheilungsstörungen**

Systemische Glukokortikoide werden oft bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt, um schädigende Entzündungsreaktionen zu hemmen. Glukokortikoide haben insgesamt eine systemisch immunsupprimierende Wirkung [47]. So hat man festgestellt, dass bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, bei der Wundheilung das Granulationsgewebe und die Kollagensynthese reduziert sind [51]. Kortikoide beeinträchtigen auch die Lymphozytenproliferation und die Freisetzung des Hypoxie-induzierenden-Faktors-1 (HIF-1) [104]. Dieser Faktor ist ein wichtiger Regulator des Sauerstoffgleichgewichts im Wundgebiet [104]. Er steuert den metabolischen Wechsel zur anaeroben Glykolyse und somit die Anpassungsfähigkeit aller kernhaltigen Zellen bei hypoxischen Bedingungen, wie man sie bei der Wundheilung findet [104]. Neutrophile Granulozyten sind beispielsweise stark auf Adenosintriphosphat (ATP) aus der anaeroben Glykolyse angewiesen [104]. HIF-1 hat die Aufgabe den Sauerstoff- und Energiestoffwechsel der an der Wundheilung beteiligten Zellen zu steuern, sowie Einfluss auf die Zellproliferation, die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, die Bildung von Granulationsgewebe und die lokale Immunabwehr zu nehmen [47,58,104]. Die reduzierte Freisetzung von HIF-1 unter Glukokortikoideinnahme scheint das Risiko für WHS zu erhöhen [47,58,76].

In dieser Studie waren bei n=15 Patientinnen perioperativ Glukokortikoide auf der Medikamentenliste. Davon trat bei n=4 Patientinnen eine WHS auf, also bei 26,67%. Von den n=164 Patientinnen ohne Glukokortikoideinnahme hatten n=46, also 28,04% eine WHS. Zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Glukokortikoideinnahme gab es keinen großen Unterschied beim Auftreten von WHS und in der Regressionsanalyse korrelierte diese Variable mit  $p=0,667$  nicht signifikant mit dem Auftreten von WHS. Dies könnte jedoch auch an der Natur des Studienmodells gelegen haben, denn retrospektiv konnte die Information über die Einnahme von Glukokortikoiden nur unzuverlässig erfasst werden. Die Medikamentenliste des Arztbriefes und des Anästhesieprotokolls führte die jeweilige, tatsächlich eingenommene Medikation auf. Da die Patientinnen elektiv operiert und meist erst einen Tag vor der Operation stationär aufgenommen wurden, könnte es sein, dass eine langfristige Glukokortikoideinnahme schon vor der stationären Aufnahme pausiert und nicht

entsprechend in den stationären Arztbriefen protokolliert wurde. Dadurch kann es sein, dass eine Glukokortikoideinnahme der Patientinnen nicht miterfasst wurden.

### 5.1.7 TNM-Stadium und Wundheilungsstörungen

Die Leitlinien geben anhand des vorliegenden TNM-Stadiums eine Empfehlung bezüglich der Therapie vor. Das TNM-Stadium beschreibt den Tumor bezüglich seiner Ausdehnung, der Infiltrationstiefe und des Vorliegens einer Metastasierung der angrenzenden Lymphknoten [4]. Es wurde untersucht, ob das TNM-Stadium, die Operationsart, der Tumordurchmesser und die Lymphonodektomie mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer postoperativen WHS korrelierten. Es wurde angenommen, dass das T-Stadium und das N-Stadium, die den Tumor in Hinblick auf seine Ausdehnung und Metastasierung beschreiben und auch eine Einschätzung über das Operationsmaß zulassen könnten, auch mit dem Auftreten von WHS korrelierten. Jedoch war das Ergebnis für das T-Stadium mit  $p=0,692$  und das N-Stadium mit  $p=0,341$  statistisch nicht signifikant.

Die meisten Patientinnen wurden gemäß ihres T-Stadiums entsprechend der Leitlinie therapiert. Jedoch wich bei wenigen Patientinnen die tatsächlich durchgeführte Therapie von den Empfehlungen für das jeweilige T-Stadium ab. Es könnte sein, dass die individuellen Wünsche der Patientinnen berücksichtigt wurden und daher von den Leitlinien abgewichen wurde. Oder die behandelnden Ärzte schätzten das Risiko der Patientin höher/niedriger ein. Eine weitere Möglichkeit könnte gewesen sein, dass ein klinischer Befund vorlag, der das Therapieschema veränderte und die entsprechende Information in den uns zur Verfügung stehenden Daten nicht vorlag.

Beispielsweise lag bei 36 Patientinnen, also 21,4% aller Patientinnen, das T-Stadium T1/T1a vor. Dieses beschreibt eine Tumordinfiltration unter 1 mm und eine Ausdehnung unter 2 cm. An diesem Punkt empfiehlt die aktuelle AWMF-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, die lokale-radikale Exzision und keine SLNB oder ILND. 35 der Patientinnen mit einem T-Stadium T1/1a wurden partiell vulvektomiert und eine radikal vulvektomiert. Bei 6 dieser Patientinnen wurde trotzdem eine SLNB oder ILND durchgeführt, obwohl es, gemäß den Leitlinien, noch nicht indiziert gewesen wäre. Bei  $n=118$ , also 70,2% der Patientinnen, wurde der Tumor im Stadium T1b diagnostiziert (Anhang 6). Das bedeutet, dass der Tumor  $> 2\text{cm}$  in der Ausbreitung war und die Infiltrationstiefe  $>1\text{ mm}$  betrug. In diesem Stadium wird eine lokale, radikale Exzision des Tumors mit einer anschließenden ILND oder SLNB empfohlen [36]. Von diesen Patientinnen wurden 9 radikal und 109 partiell vulvektomiert. 40 Patientinnen erhielten keine

## Diskussion

Lymphonodektomie, 11 eine SLNB und 67 eine ILND. Bei n=14 Patientinnen lag ein T-Stadium T1c und höher vor. Von diesen Patientinnen bekamen 9 eine ILND und eine Patientin eine SLNB. Alle 14 Patientinnen wurden partiell vulvektomiert.

Es wurde bei nicht allen Patientinnen, bei denen eine Lymphonodektomie laut der aktuellen Leitlinie indiziert gewesen wäre, auch eine ILND durchgeführt. Umgekehrt wurde bei Patientinnen eine ILND durchgeführt, obwohl bei deren T-Stadium gemäß der Leitlinie noch keine empfohlen wird. Welche Faktoren genau bei den Patientinnen dazu geführt haben, dass keine oder trotzdem eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, ließ sich retrospektiv nicht mehr erheben. Ein weiterer Grund für die fehlende Signifikanz des T-Stadiums könnte sein, dass ein T-Stadium von T1-T1a lediglich die horizontale Ausbreitung des Tumors  $\leq 2$  cm und das T-Stadium T1b eine Ausbreitung  $> 2$  cm beschreibt. Die Tumorgöße kann bei der Angabe eines T1/T1a-Stadiums oder eines T1b-Stadiums variieren und bezogen auf die Resektatgröße im Bereich der Vulva einen signifikanten Unterschied machen, da wichtige anatomische Strukturen, wie die Urethra oder die Klitoris, nah beieinander liegen. Je nach Lokalisation und Wünschen der Patientin könnte man, um die Kontinenz und die Sexualität der Patientin zu erhalten, den Tumor hier mit weniger Sicherheitsabstand als empfohlen resektieren und die Wundränder postoperativ bestrahlen. Die Größe des Wundgebiets könnte so in manchen Fällen variiert haben, abhängig von der Lokalisation und unabhängig vom T-Stadium. Auch bei der Indikation der Lymphonodektomie gibt es, neben dem vorliegenden T-Stadium, die Therapie beeinflussende Faktoren. Liegt beispielsweise ein T1b-Tumor nahe der Mittellinie, wird bei dieser Patientin wegen des Lymphabflusses bereits eine beidseitige ILND empfohlen, was bei einer anderen Patientin mit einem T1b-Tumor mit einer anderen Lokalisation noch nicht der Fall wäre.

Diese Beispiele veranschaulichen, dass das T-Stadium/N-Stadium nicht allein darauf rückschließen ließen, welches Ausmaß die Therapie einer Patientin hatte und sich daher keine signifikante Korrelation nachweisen ließ. Das Therapieverfahren ist bei jeder Patientin, abhängig von einer Vielzahl an Faktoren, individuell. Es ist auch nicht auszuschließen, dass die Patientinnen innerhalb des gewählten Zeitraumes von 12 Jahren (2006-2018) bei einer ähnlichen Ausgangssituation in einem anderen Ausmaß operiert wurden. Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie (2015) wird beispielsweise ein Sicherheitsabstand von mindestens 3 mm empfohlen, wofür die operativen Voraussetzungen vorliegen müssen [4]. In verschiedenen Studien aus den Jahren 2002-2013, die den Sicherheitsabstand für ein möglichst niedriges Lokalrezidivrisiko untersuchten, variierten die empfohlenen Sicherheitsabstände von 0,5 - 2 cm, was einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Wundheilung haben kann [105–

107].

### **5.1.8 Resektatgröße und Wundheilungsstörungen**

Mit steigender Resektatgröße ergab sich mit  $p=0,609$  keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit einer WHS. Dies könnte zum einen daran gelegen haben, dass die exakte Resektatgröße in der retrospektiven Studie schwer zu erheben war. Die Pathologen gaben die Ausdehnung des Resektats in Zentimetern jeweils von der Richtung 9-3 Uhr und 12-6 Uhr an. Die Dicke wurde ebenfalls in Zentimetern angegeben. Ein Resektat ist keine geometrische Form, dessen Größe sich aus den Angaben des Pathologieberichtes exakt berechnen ließ. In einem Scatterplot überprüften wir, ob diese drei Werte in ihrer Größe miteinander korrelierten (Anhang 7). Weil eine Korrelation vorlag, wurde aus den vorliegenden Angaben das Volumen errechnet. Dies stellte eine näherungsweise und keinesfalls präzise Quantifizierung des Resektats dar und könnte ein Grund für das nicht signifikante Ergebnis gewesen sein.

Zum anderen könnte die fehlende Signifikanz daran gelegen haben, dass ein Resektat bei gleichem Tumorstadium bei Patientinnen mit unterschiedlicher Statur im Volumen variiert. Beispielsweise ist bei adipösen Patienten die Körperoberfläche und das Volumen des Gewebes erhöht [84]. Das Resektat könnte daher größer gewesen sein. Im Alter wiederum nimmt die Dicke der Haut und das Unterhautfettgewebe ab [108]. Daher könnte bei einer älteren oder dünneren Patientin das Resektat bei gleichem Tumorstadium kleiner ausgefallen sein, als bei einer jüngeren oder übergewichtigen Patientin.

### **5.1.9 Tumordurchmesser und Wundheilungsstörungen**

Im Pathologiebericht wurde die größte Ausdehnung des Tumors als Tumordurchmesser und zusätzlich dessen Infiltrationstiefe angegeben. Der Tumordurchmesser korrelierte mit  $p=0,000013$  signifikant mit dem Auftreten von WHS (Tabelle 10). Im Median betrug der Tumordurchmesser bei allen Patientinnen 2,1 cm. Bei den Patientinnen ohne WHS betrug dieser 1,8 cm und bei den Patientinnen mit WHS 3 cm. Der mediane Tumordurchmesser bei den Patientinnen mit einer WHS war 66,7% größer als der Durchmesser der Gruppe ohne WHS. Das geschätzte Odds Ratio des Tumordurchmessers lag bei 1,446 (95% CI: [1.221, 1.728]). Daraus kann man schlussfolgern, dass das Risiko für eine WHS mit jedem zusätzlichen Zentimeter des Tumordurchmessers um den Faktor 1,446 stieg.

In der Literatur wird beim Plattenepithelkarzinom ein direkter Zusammenhang zwischen der Tumorausdehnung und Tumordinfiltration beschrieben [2,29]. Je größer der Tumor, desto höher auch die Wahrscheinlichkeit einer größeren Eindringtiefe und eines konsekutiven

Befalls der inguinalen Lymphknoten [2,29]. Und das Risiko einer WHS bei einem Vulvakarzinom ist bei einer zusätzlich durchgeführten ILND/SLNB deutlich höher [109,110]. Der Tumordurchmesser ließ so von allen tumorbezogenen Parametern, am ehesten Rückschlüsse über das Ausmaß der operativen Therapie und somit dem Risiko für WHS zu.

### **5.1.10 ILND/SLNB und Wundheilungsstörungen**

Die Rezidivrate des Vulvakarzinoms hängt vorwiegend vom Status der regionären Lymphknoten ab [29]. Daher bleibt die ILND eine notwendige Maßnahme, um die Prognose der Patientin zu verbessern [29]. Die ILND ist jedoch mit einer höheren Rate an postoperativen Komplikationen verbunden als die SLNB [109]. Letztere hat sich zwar als Therapiestandard etabliert, jedoch kann die SLNB nur unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt werden [4]. In einer Studie aus dem Jahr 2011 wurde festgestellt, dass bei ca. 50% der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom noch eine ILND durchgeführt wird [111]. In dieser Studie wurde ebenfalls bei 29,05% der Patientinnen, bei denen eine Lymphonodektomie indiziert war, eine ILND durchgeführt und nur bei 5,03% eine SLNB.

Für die SLNB ergab sich mit  $p=0,406$  und für die ILND mit  $p=0,256$  keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer WHS. In dieser Studie konnte man dennoch erkennen, dass die Rate der WHS nach einer ILND wesentlich höher war, als die der Patientinnen mit einer SLNB, obwohl sich Therapiemaßnahmen, wie die „Triple-Inzision“ und das Belassen der Vena saphena magna bei der ILND mittlerweile durchgesetzt haben. Zu den Komplikationen während der Wundheilung gehören unter anderem Wundinfektionen, die Bildung eines Seroms oder einer Lymphozele und Lymphödeme der entsprechenden Seite [31,38,74]. Im Rahmen dieser Studie wurden die Inzidenzen der einzelnen postoperativen WHS nach einer ILND mit denen anderer Studien verglichen. In den verglichenen Studien machten die Wundinfektionen mit 21,3%-39% gut ein Fünftel der WHS nach ILND aus (Tabelle 13). Die Anteile der anderen WHS weichen zum Teil stark voneinander ab. Dies könnte daran liegen, dass bei den einzelnen Studien die jeweilige WHS anders definiert wurde. Unterschiede entstehen auch bei prospektiven und retrospektiven Studien, wobei in prospektiven Studien vorher definierte Symptome besser detektiert werden können (Tabelle 12):

**Tabelle 12: Anteil der verschiedenen WHS in unterschiedlichen Studien**

	<b>Unsere Studie</b>	<b>Soliman et al.[31]</b>	<b>Gaarenstroom et al.[75]</b>	<b>Gould et al.[112]</b>	<b>Tounouchi et al. [110]</b>	<b>Van der Zee et al. [109]</b>
<b>Dehiszenz</b>	19,2%	9.7%	17%	19.4%	<i>Nicht erhoben</i>	34%
<b>Serome</b>	9,6%	12.5%	40%	13.1%	32%	
<b>Wundinfektion</b>	25%	24.2%	39%	35,4%	24%	21,3%
<b>Lymphödem</b>	5,7%	4.8%	28%	4.8%	40%	25,2%
<b>Hämatom</b>	5,8%	<i>Nicht erhoben</i>	<i>Nicht erhoben</i>	<i>Nicht erhoben</i>	4%	<i>Nicht erhoben</i>
<b>Lymphozele</b>	1,4%	<i>Nicht erhoben</i>	<i>Nicht erhoben</i>	<i>Nicht erhoben</i>	<i>Nicht erhoben</i>	<i>Nicht erhoben</i>

In dieser Studie konnte die vorliegende Literatur bestätigt werden, indem festgestellt wurde, dass die Rate aller WHS bei einer SLNB ebenfalls deutlich niedriger lag (11,11%), als die der Gruppe mit einer ILND (38,4%). Bei 20,6% der Patientinnen wurde eine SLNB begonnen und letztendlich doch eine ILND durchgeführt, weil sich etwa die Sentinellymphknoten intraoperativ nicht gut detektieren ließen oder sich zu viele Lymphknoten anfärbten und die Sentinellymphknoten nicht ausfindig gemacht werden konnten. Die Rate von WHS in dieser Gruppe betrug 37,84%. Die weitere Optimierung der Technik der SLNB könnte ein Ansatz sein, die Rate der postoperativen WHS der Patientinnen mit einem Vulvakarzinom zu senken.

### **5.1.11 Antibiotikaprophylaxe und Wundheilungsstörungen**

Unsere Analyse ergab, dass 20,1% der Patientinnen keine perioperative Antibiotikaprophylaxe bekamen. 24,6% bekamen eine „single-shot“-Antibiotikaprophylaxe, 18,4% eine zweitägige und 27,9% eine dreitägige Prophylaxe. Von den Patientinnen mit einer „single-shot“-Antibiotikaprophylaxe hatten 31,8% eine WHS, von denjenigen mit einer zweitägigen Prophylaxe hatten 33,3% eine WHS und von denjenigen mit einer dreitägigen Prophylaxe hatten 26% eine WHS. Es gab zwischen den Gruppen mit unterschiedlich langen Antibiotikagaben, keinen großen Unterschied beim Aufkommen von WHS (26-33,3%). Im Gegensatz dazu hatten überraschenderweise nur 5,7% der Patientinnen ohne eine Antibiotikaprophylaxe eine WHS. Die Antibiotikaprophylaxe war im Bezug zum Auftreten einer WHS mit  $p=0,626$  nicht signifikant. Jedoch gab es auch keine negative Korrelation, die einen Hinweis darauf hätte geben können, warum nur 5,7% der Patientinnen ohne Prophylaxe eine WHS entwickelten.

Es fiel auf, dass in dieser Studie die Gruppe der Patientinnen mit einer Antibiotikaprophylaxe sogar eine höhere Rate an WHS hatten, als die ohne Prophylaxe. In der Gruppe ohne eine

## Diskussion

Prophylaxe waren, bis auf eine Ausnahme, niedrigere T-Stadien bis T1b vertreten (siehe Anhang 8), wohingegen in der Gruppe mit einer Antibiotikaprophylaxe auch höhere T-Stadien vertreten waren. Zusätzlich war der Tumordurchmesser der Patientinnen ohne eine Antibiotikaprophylaxe 1,9 cm und der der Patientinnen mit einer Prophylaxe 2,8 cm groß (Anhang 8b). Je größer der Tumordurchmesser, desto eher wurde der Patientin eine Antibiotikaprophylaxe verabreicht. Dies könnte die höhere Rate der WHS bei der Gruppe mit einer Prophylaxe erklären. Die höhere Rate lag nicht etwa an der Verabreichung des Antibiotikums, sondern an dem größeren Tumordurchmesser, welcher in dieser Studie signifikant mit dem Auftreten von WHS korrelierte. Dies lässt die Annahme zu, dass in den einzelnen Fällen die individuelle klinische Einschätzung durch die jeweilig behandelnden Ärzte für das postoperative Risiko einer WHS, für oder gegen die Verabreichung einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe entscheidend ist.

Da es bisher keine standardisierte Leitlinie bezüglich der Antibiotikaprophylaxe beim Vulvakarzinom gibt, kann retrospektiv nicht eruiert werden, welche Kriterien die Indikationsstellung für oder gegen eine Antibiotikaprophylaxe beeinflussten.

Eine Hypothese weshalb perioperativ verabreichte Antibiotikaprophylaxen die Raten für WHS nicht verringern ist laut einer Studie, dass die Anflutung von intravenös verabreichten Antibiotika im peripheren Gewebe erst nach einigen Stunden erfolgt und der ideale Zeitpunkt für die Verabreichung der Prophylaxe schon einige Stunden vor der Inzision ist [51]. Eine spätere Verabreichung habe keinen signifikanten Effekt mehr auf die bakterielle Besiedelung des Wundgebietes [51]. Eventuell könnte hiermit die fehlende Signifikanz der Antibiotikaprophylaxe in dieser Studie erklärt werden.

Andererseits könnte die fehlende Signifikanz der Antibiotikaprophylaxe in Bezug auf WHS weitere Studien [74,110,111] in der Annahme unterstützen, dass perioperativ verabreichte Antibiotika keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate haben. Es muss in weiteren prospektiven klinischen Beobachtungsstudien eruiert werden, ob die Antibiotikaprophylaxe eventuell durch einen veränderten Verabreichungszeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate hat.

### **5.1.12 Topische Therapie und Wundheilungsstörungen**

Laut der Pflegebögen wurden die Wunden der Patientinnen in der Regel mit topischen, antiseptischen Spülungen wie Lavanid®, Lavasorb®, Lavasept®, Bepanthen®, Iruxolsalbe®, Ocenisept®, Ovestin®, Tanolact®, Purilon®, Polyhexanid® gespült und daraufhin der Verband erneuert. 91,6% der Patientinnen haben eine topische Therapie nach der Operation bekommen und 8,4% keine. Von den Patientinnen mit einer topischen Therapie entwickelten

26,8% eine WHS. Obwohl der Zusammenhang der topischen Therapie und der WHS mit  $p=0,128$  statistisch nicht signifikant war, entwickelten 26,8% der Patientinnen mit einer topischen Therapie und 40% der Patientinnen ohne topische Therapie eine WHS (Anhang 9). In der Nachsorge nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt gibt es feste Schemata, welche die Intervalle und Untersuchungstechniken für die Früherkennung von Rezidiven festlegen [4]. Jedoch scheint es in der frühen, postoperativen Phase keine einheitlichen Schemata für die Wundtherapie zu geben. Uns stellte sich die Frage, weswegen bei einigen Patientinnen auf die topische Therapie verzichtet wurde. Es fiel auf, dass bei niedrigeren T-Stadien häufiger auf eine topische Therapie verzichtet wurde (Anhang 9). Auch beim Tumordurchmesser gab es deutliche Unterschiede. Bei den Patientinnen ohne eine postoperative topische Therapie betrug dieser 1,9 cm und bei den Patientinnen mit einer topischen Therapie 2,7 cm. Beim Vulvakarzinom scheint es, ähnlich wie bei der Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikaprophylaxe, von den jeweilig behandelnden Ärzten abhängig zu sein, wie die postoperative stationäre Nachsorge gestaltet werden sollte. So schien bei den Patientinnen mit einem kleineren Tumor und einem niedrigeren Tumorstadium häufiger auf eine topische Therapie verzichtet worden zu sein, mutmaßlich in der Annahme, dass das Risiko einer WHS bei diesen Patientinnen niedriger ist. Die topische Therapie korrelierte zwar statistisch nicht signifikant mit WHS, jedoch zeigte sich in den beiden Gruppen ein klinisch relevanter Unterschied bezüglich des Auftretens von WHS.

### **5.1.13 Häufigkeit der Wundheilungsstörungen**

Die erfassten Wundkomplikationen waren eine Infektion mit 71,4% der Fälle, eine Wunddehiszenz mit 38,1%, eine Serombildung mit 21,4%, eine Hämatombildung mit 21,4%, ein Lymphödem mit 7,1% der Fälle, die Bildung eines Abszesses mit 4,8% und die Bildung einer Lymphozele mit 2,4%. Das hohe Aufkommen von Wundinfektionen nach einer Vulvektomie und einer Lymphonodektomie könnte darin begründet sein, dass die Genitalregion und die Leistenregion zu den intertriginösen Hautarealen gehören. Diese haben eine andere Temperatur und Feuchtigkeit als umliegende, exponiertere Haut [61,64]. Die gesunde Haut wird von fakultativ pathogenen Keimen besiedelt, welche durch ein funktionierendes Immunsystem und durch die Aufrechterhaltung eines normalen Hautmilieus eingedämmt werden [63]. Postoperativ können austretendes Wundwasser oder blutiges Sekret einen idealen Nährboden für Bakterien darstellen [63]. Die Patientinnen haben in der Regel ebenfalls noch einen Blasenverweilkatheter, welcher eine zusätzliche Keimquelle darstellt [63]. Aus dem Perianalbereich können zusätzlich Keime in den Wundbereich verschleppt



## Diskussion

werden. Die Möglichkeit der Intimhygiene ist in der frühen postoperativen Phase erschwert. Dies begünstigt die Entstehung eines Milieus, welches ideale Wachstumsbedingungen für Bakterien darstellen kann [63]. Dies sind alles postoperative Risiken besonders nach einer Operation an der Vulva, die die Entstehung einer Wundinfektion begünstigen können [63]. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Operationszeit des Vulvakarzinoms in der Regel einige Stunden dauert. Es ist bekannt, dass mit jeder zusätzlichen Stunde mehrere tausend Keime aus der Raumluft in das OP-Gebiet eindringen können [51].

In dieser Studie war die Wunddehiszenz, neben der Wundinfektion, die zweithäufigste WHS mit 22,9%. Dies rückt den Stellengrad der topischen Therapie weiter nach vorne. Antiseptische Lösungen wie Lavasorb®, Lavanid®, Lavasept® zielen darauf ab, die Keimlast im Wundgebiet zu reduzieren.

Die Durchführung der topischen Therapie schien zwar bei den meisten Patientinnen erfolgt, jedoch noch kein fest etablierter Standard im Rahmen einer Leitlinie zu sein und unterlag mutmaßlich dem Ermessen der jeweiligen ärztlichen und pflegerischen Betreuung. Die Rate der WHS war bei den Patientinnen mit einer topischen Therapie deutlich geringer als in der Gruppe ohne topische Therapie. Im Hinblick auf die steigende Inzidenz des Vulvakarzinoms in den letzten Jahren und die Rate der postoperativen WHS von 27,9% in dieser Studie, könnten zukünftige Patientinnen von einem festen Therapiestandard bezüglich der Wundpflege profitieren und zudem die Therapiekosten durch einen kürzeren, stationären Krankenhausaufenthalt reduziert werden.

### **5.2 Fazit und Ausblick**

In dieser retrospektiven Analyse konnten wir, wie in der Literatur bereits beschrieben, eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen eines DMT-II und dem Auftreten von WHS feststellen. Ein höheres Alter und ein erhöhter BMI stellten eine statistisch signifikante Suszeptibilität für DMT-II dar und konnten als indirekte Einflussfaktoren für WHS detektiert werden. Die signifikante Korrelation des DMT-II mit WHS sowie die indirekte Einflussnahme eines höheren Körpergewichts und Alters der Patientinnen, könnte die Basis für eine fokussierte postoperative Wundversorgung bei dieser Patientinnengruppe sein, um das Risiko für die Entwicklung einer WHS zu reduzieren.

Bei einigen Patientinnen in dieser Studie wurde auf die topische Therapie und die Antibiotikaphylaxe verzichtet. Es fiel auf, dass dies eine Gruppe von Patientinnen mit kleineren Tumordurchmessern und niedrigeren T-Stadien betraf. Bei der topischen Therapie fiel auf, dass die WHS bei der Gruppe ohne topische Therapie trotz des kleineren

## Diskussion

Tumordurchmessers deutlich höher war. Das Ergebnis korrelierte zwar statistisch nicht signifikant mit WHS, jedoch scheint es eine klinische Relevanz in Bezug auf die topische Therapie zu geben.

Die Tumorgröße korrelierte statistisch signifikant mit Auftreten von WHS. Dieses Ergebnis deckte sich mit der vorliegenden Literatur, die einen Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Infiltrationstiefe und Lymphknoteninfiltration herstellte.

Ein bislang fehlender fester Therapiestandard in der postoperativen Versorgung ließ die Hypothese zu, dass die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Prophylaxe und antiseptische Therapie auf Grundlage der individuellen Risikoeinschätzung seitens der jeweilig behandelnden Ärzte getroffen werden musste. Die Etablierung eines festen Therapiestandards für die postoperative Wundversorgung könnte die Rate von WHS in der postoperativen Versorgung des Vulvakarzinoms reduzieren.

### 6 Zusammenfassung

In der hier beschriebenen retrospektiven Studie wurde untersucht, ob es Faktoren gibt, die die Auftretenswahrscheinlichkeit von WHS im postoperativen Verlauf nach der Operation eines Vulvakarzinoms maßgeblich beeinflusst haben. Hierzu wurden Daten von insgesamt 179 Patientinnen im Alter von 19-92 Jahren erhoben und ausgewertet, die im Zeitraum von 2006 bis 2018 wegen eines Vulvakarzinoms oder dem ersten Rezidiv eines solchen operiert wurden. Die beiden Gruppen der Patientinnen mit WHS (n=50) und ohne WHS (n=129) wurden in Bezug auf verschiedene Faktoren (Alter, Vorerkrankungen, OP-Art etc.) untersucht, die die Auftretenswahrscheinlichkeit von WHS signifikant steigerten. In dieser Studie stellte sich heraus, dass es trotz fortgeschrittener therapeutischer Maßnahmen im postoperativen Zeitraum noch häufig zu WHS kommt.

1. Obwohl nur 5,6% der Patientinnen radikal vulvektomiert wurden, kam es bei insgesamt 50 Patientinnen innerhalb der ersten 50 postoperativen Tagen WHS. Die häufigsten WHS in dieser Studie waren die Wundinfektion und die Wunddehiszenz.
2. Der DMT-II korrelierte in dieser Studie signifikant mit dem Auftreten einer WHS. Die häufigsten WHS der Diabetiker waren Infektionen, Wunddehiszenzen, Serome und Lymphozelen.
3. Der BMI und das Alter korrelierten statistisch signifikant mit dem Auftreten von DMT-II und stellten somit einen indirekten Einflussfaktor für WHS dar.
4. In Bezug auf das T-Stadium wurde festgestellt, dass die meisten Tumoren im Stadium T1b diagnostiziert werden. Vom histologischen Typ hatte das Plattenepithelkarzinom mit 83,8% den größten Anteil, gefolgt vom Basalzellkarzinom, dem Morbus Paget-Tumor und dem malignen Melanom. Dies deckte sich mit der vorhandenen Literatur.
5. Das T-Stadium mit  $p=0,692$  und das N-Stadium mit  $p=0,341$  waren als Einflussfaktoren nicht signifikant. Es wurde festgestellt, dass die beiden Stadien keinen direkten Rückschluss zuließen, welches Ausmaß die Therapie der Patientin hatte.
6. Der Tumordurchmesser korrelierte mit  $p=0,000013$  signifikant mit dem Auftreten von WHS. Das Risiko einer WHS stieg mit jedem Zentimeter mehr an Tumordurchmesser um den Faktor 1,44. Der mediane Tumordurchmesser der Patientinnen mit einer WHS war um 66,7% größer.
7. 12,3% aller Patientinnen hatten einen Lichen Sclerosus et atrophicus. Die Rate der WHS der Patientinnen mit einem LS war gegenüber der Gruppe ohne einen LS geringfügig erhöht. Das Vorliegen eines LS korrelierte nicht signifikant mit dem Auftreten von WHS.

## Zusammenfassung

8. Wie in der Literatur bereits beschrieben, war die Rate der WHS bei der Gruppe mit einer SLNB niedriger, als bei den Patientinnen mit einer ILND. Bei einigen Patientinnen wurde eine SLNB begonnen, aber intraoperativ aus verschiedenen Gründen eine ILND durchgeführt. Patientinnen könnten davon profitieren, die Technik der Sentinellymphknotenbiopsie weiter zu optimieren.
9. Die Einnahme von Glukokortikoiden und die Raucheranamnese unseres Patientinnenkollektivs korrelierten nicht signifikant mit dem Auftreten von WHS. Dies könnte an der Natur der retrospektiven Studie gelegen haben, wo es keine eindeutige Dokumentation über eine ausgesetzte Glukokortikoideinnahme oder das Rauchverhalten der Patientinnen gab.
10. Die Analyse ergab, dass 20,1% der Patientinnen keine perioperative Antibiotikaphylaxe erhielten. Die Rate der WHS war, unabhängig von der Dauer der Antibiotikatherapie, in etwa gleich hoch. Der Einfluss der Antibiotikaphylaxe war im Bezug zum Auftreten einer WHS ebenfalls nicht signifikant. Dies deckte sich mit einigen Studien, die die Wirksamkeit der perioperativ verabreichten Antibiotikaphylaxe prinzipiell in Frage stellen.
11. Die Durchführung einer postoperativen topischen Therapie korrelierte zwar statistisch nicht signifikant mit dem Auftreten von WHS, jedoch hatten die Patientinnen ohne eine topische Therapie eine deutlich höhere Rate an WHS. Es fiel auf, dass bei den Patientinnen ohne eine topische Therapie der Tumordurchmesser kleiner und das T-Stadium niedriger war als bei den Patientinnen mit topischer Therapie.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet* . 2018;143(S2):4–13.
2. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Heal*. 2015;(7):305–13.
3. RKI. Krebsregister der deutschen Krebsgesellschaft. [Internet] Prof. Dr. Pauline Wimberger, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; 2015. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/vulvakrebs/klassifikation-und-krankheitsverlauf-von-.html>
4. Hampl M, Schnürch HG. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe August 2015.
5. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the Incidence of Invasive and In Situ Vulvar Carcinoma. *Obs Gynecol* . 2006;107(5):1018–20.
6. Hami LT, Lampe B, Mallmann P, Forner DM. The Impact of Age on the Prognosis of Vulvar Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(9):520–4.
7. Günther V, Alkatout I, Lez C, Altarac S, Fures R, Cupic H, Persec Z, Hrgovic Z, Mundhenke C. Malignant Melanoma of the Urethra: A Rare Histologic Subdivision of Vulvar Cancer with a Poor Prognosis . Vol. 2012, Case Reports in Obstetrics and Gynecology. 2012. p. 385175.
8. Taussig F. Diseases of the Vulva. *Gynecol Obstet Monogr*. 1940.
9. Zhang X, Sheng X, Niu J, Li H, Li D, Tang L, Li Q, Li Q. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):722–6.
10. RKI Zentrum für Krebsregisterdaten. Krebs der Vulva [Internet].2016. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Vulvakrebs/vulvakrebs_node.html)
11. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obs* . 2009;105(2):103–4.
12. Buttman-Schweiger N, Barinoff J, Waldmann A, Barnes B, Kraywinke K. Epidemiologie der Krebserkrankungen von Vulva und Vagina in Deutschland. *Der Onkol*. 2019;(25):396–403.
13. Hantschmann P, Sterzer S, Jeschke U, Friese K. P53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosus. *Anticancer Res*. 2005;25(3a):1739–45.
14. Gutiérrez-Pascual M, Vicente-Martín FJ, López-Estebanz J. Lichen Sclerosus and Squamous Cell Carcinoma. *Controv Dermatology*. 2012;103(1):21–8.
15. Smola S. Human Papillomaviruses and Skin Cancer. *Adv Exp Med Biol* . 2020;1268:195–209.
16. Rakislova N, Saco A, Sierra A, Del Pino M, Ordi J. Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(4):201–14.
17. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017;141(11):2174–86.
18. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2827–34.
19. Goldnau C, Köninger A, Kimmig R. Das äußere Genitale der Frau Pathologische Befunde und initiale Behandlungsschritte. *Der Urologe*. 2010;49(12):1496–502.
20. S2k Guideline of the OEGGG and DGGG. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vaginalkarzinoms und seiner Vorstufen. S2k-Level, AWMF Regist No 032/042. 2018;1.0(Oktober):1–253.
21. Hampl M, Schnürch HG. Tumorerkrankungen der Vulva und Vagina (E-Book). Springer Verlag. 2018.
22. Saunders NA, Haefner HK. Vulvar Lichen Sclerosus in the Elderly. *Drugs Aging* . 2009;26(10):803–12.
23. Van der Linden M, Meeuwis K, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MI, de Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;(101):60–74.
24. Singh N, Blake Gilks C. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology* . 2020;76(1):128–38.
25. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013;62(1):161–75.
26. Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur D. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):76–115.
27. Bancher-Todesca D, Obermair A, Bilgi S, Kohlberger P, Kainz C, Breitenecker G, Leodolter S, Gitsch G. Angiogenesis in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1997;64(3):496–500.
28. Gätzschmann F. Die operative Therapie des Vulvakarzinoms - eine retrospektive Analyse. Medizinischen Fakultät der Universität München; 2003.
29. Wilkinson EJ, Rico MJ, Pierson KK. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* .

## Literaturverzeichnis

- 1982;1(1):29–39.
30. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Matthaeus H, Jaenicke F, Giesecking F, Kock L, Ihnen M, Petersen C, Schwarz J, Mahner S. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Ann Surg Oncol*. 2011;(18):3811–8.
  31. Soliman AA, Heubner M, Kimmig R, Wimberger P. Morbidity of Inguinofemoral Lymphadenectomy in Vulval Cancer. *ScientificWorldJourna*. 2012;2021:341253.
  32. MacMillan Cancer Support. Vulvar Cancer Treatment. Treatment of vulvar cancer. 2018. [Internet] Available from: [https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/surgery-for-vulval-cancer#surgery\\_to\\_remove\\_cancer\\_of\\_the\\_vulva](https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/surgery-for-vulval-cancer#surgery_to_remove_cancer_of_the_vulva)
  33. Janni W, Gregorio N, Schwentner L, Kürzl R, Berlin, Boston: Benigne Erkrankungen der Vulva. De Gruyter, 2016, pp. 5-24.
  34. Morgan MA, Kim SH, Patel SA. Vulvar and Vaginal Excisional Procedures. *Int. Gynecologic Oncology: Clinical Practice and Surgical Atlas*. 2019.
  35. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D. *Gynäkologische Onkologie*. (7. Aufl. Schattauer, Stuttgart).
  36. Hampl M, Schnürch HG. Diagnostik und Therapie der Lymphknoten bei Tumoren von Vagina und Vulva. Diagnostic procedures and treatment of regional lymph nodes. *Der Onkologe*. Ausgabe 1/2009.
  37. Swan MC, Furniss D, Cassell OCS. Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy. *Br Med J*. 2004;329 (7477):1272–6.
  38. Mulita F, Mukkamalla SKR. Lymph Node Dissection. [Updated 2021 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564397/>
  39. Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma Formation after Breast Cancer Surgery: What We Have Learned in the Last Two Decades. *J Breast Cancer*. 2012;15(4):373–80.
  40. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1997;66(2):258–61.
  41. Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, Homesley HD, Walker JL. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):529–33.
  42. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD003752.
  43. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, Tancini G, Mangioni C. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1996;61(3):321–7.
  44. Geisler J, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):53–7.
  45. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* . 2014;25(1):22–9.
  46. Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):56–62.
  47. DiPietro L, Guo S. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219–29.
  48. Rosen RD, Manna B. Wound Dehiscence. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31869176.
  49. Gosain A, DiPietro LA. Aging and Wound Healing. *World J Surg*. 2004;28(3):321–6.
  50. Makrantonaki E, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Pathogenese von Wundheilungsstörungen bei älteren Patienten. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017; 15(3):255-278
  51. Robson MC, Franz MG, Steed DL. Optimizing Healing of the Acute Wound by Minimizing Complications. *Curr Probl Durgery*. 2007;44(11):691–763.
  52. Dias-Jr AR, Soares-Jr JM, de Faria MBS, Genta MLND, Carvalho JP, Baracat EC. Secondary healing strategy for difficult wound closure in invasive vulvar cancer: a pilot case-control study. *Clin (Sao Paulo)*. 2019;(74):e1218.
  53. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*. 2004;93(1):22–4.
  54. McDaniel JC, Browning KK. Smoking, Chronic Wound Healing, and Implications for Evidence-Based Practice. *J Wound Ostomy Cont Nurs*. 2014;41(5):415-E2.
  55. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Adv Ther* . 2014;31(8):817–836.
  56. Tomic-Canic M, Brem H. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1219–22.
  57. Sgonc R, Gruber J. Age-Related Aspects of Cutaneous Wound Healing: A Mini-Review. *Gerontology*.

## Literaturverzeichnis

- 2013;59:159–64.
58. Wagner A, Huck G, Stiehl D, Jelkmann W, Hellwig-Bürigel T. Dexamethasone impairs hypoxia-inducible factor-1 function. *Biochem Biophys Res Commun* . 2008;372(2):336–40.
59. Nuttall FQ. Body Mass Index. *Nutr Today*. 2015;50(3):117–28.
60. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Dig Dis Sci v* . 2009;(54):1847–56.
61. Wilson JA, Clark JJ. Obesity: Impediment to Postsurgical Wound Healing. *Bariatr Ski Wound Care* . 2004;17(8):426–32.
62. Hede P, Åkerblom, Sörensson M, Polleryd P, Persson K, Hallgren T. Influence of BMI on short-term surgical outcome after colorectal cancer surgery: a study based on the Swedish national quality registry. *Int J Color Dis Vol* . 2015;30(9):1201–7.
63. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):244–69.
64. Anaya DA, Patchen Dellinger E. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. *Surg Infect*. 2006;7(5):473–80.
65. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(6):1069–79.
66. Szabo G, Mandrekar PA. A recent perspective on alcohol, immunity and host defense. *Alcohol Clin Exp Res* . 2008;33(2):220–32.
67. Manna B, Rosen RD. Wound Dehiscence. 2021 May 9. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31869176.
68. Sampathraju S, Rodrigues G. Seroma Formation after Mastectomy: Pathogenesis and Prevention. *Indian J Surg Oncol* . 2010;1(4):328–33.
69. Watanabe Y, Koshiyama M, Seki K, Nakagawa M, Ikuta E, Oowaki M, Sakamoto SI. Development and Themes of Diagnostic and Treatment Procedures for Secondary Leg Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancers. *Healthc*. 2019;7(3):101.
70. Wilting J, Bartkowski R, Baumeister R, Földi E, Stöhr S, Strubel G, Schrader K, Traber J. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. AWMF online.2017;(AWMF Reg.-Nr. 058-001).
71. Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer. *Med Balt* . 2017;96(46):e8722.
72. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph Edema of the Lower Extremities after Lymphadenectomy and Radiotherapy for Cervical Cancer. *Strahlentherapie und Onkol*. 2008;184(4):206–11.
73. Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem*. 2007;(42):63–91.
74. Faut M, Heidema RM, Hoekstra HJ, van Ginkel RJ, Been SL, Kruijff S, van Leeuwen BL. Morbidity After Inguinal Lymph Node Dissections: It Is Time for a Change. *Ann Surg Oncol* . 2016;24(2):330–9.
75. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant I, Peters AAW, Vergote I. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):522–7.
76. Terao M, Katayama I. Local cortisol/corticosterone activation in skin physiology and pathology. *J Dermatol Sci*. 2016;84(1):11–6.
77. Salazar JJ, Ennis WJ, Koh TJ. Diabetes Medications: Impact on Inflammation and Wound Healing. *J Diabetes Complicat*. 2016;30(4):746–52.
78. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest*. 1998;78(1):47–58.
79. Dovi J V, Szpaderska AM, DiPietro LA. Neutrophil function in the healing wound: adding insult to injury? *Thromb Haemost*. 2004;92(2):275–80.
80. Hardmann MJ, Gillian SA. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. *Genome Biol*. 2008;9(5):80.
81. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Am Cancer Journals*. 1983;51(11):2152–6.
82. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(2):17–23.
83. Robert-Koch-Institut. Gesundheitsmonitoring Deutschland. 2014; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht\\_Adipositas/Uebergewicht\\_Adipositas\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html)
84. Lang LH, Parekh K, Tsui BYK, Maze M. Perioperative management of the obese surgical patient. *Br Med Bull*. 2017;124(1):135–55.
85. Arnaoutakis D, Scully R, Sharma G, Shah S, Ozaki C, Belkin M, Nguyen L. Impact of body mass index and gender on wound complications after lower extremity arterial surgery. Vol. 65, *Journal of Vascular*

## Literaturverzeichnis

- Surgery. 2017. p. 1713–8.
86. Bays HE, Chapman RH, Grandy S, Group the SI. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pr* . 2007;61(5):737–47.
  87. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J* . 2015;108(1):29–36.
  88. Desta T, Li J, Chino T, Graves DT. Altered Fibroblast Proliferation and Apoptosis in Diabetic Gingival Wounds. *J Dent Res*. 2010;89(6):609–14.
  89. Tellechea A, Kafanas A, Leal EC, Tecilazich F, Kuchibhotla S, Auster ME, Kontoes I, Paolino J, Carvalho E, Nabzdyk LP, Veves A. Increased Skin Inflammation and Blood Vessel Density in Human and Experimental Diabetes. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(1):4–11.
  90. Gesellschaft DD. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes. Factsheet der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Eine Bestandsaufnahme. 2022. Available from: [https://www.diabetesde.org/system/files/documents/factsheet\\_ddg\\_2020\\_stand\\_02\\_2021.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/factsheet_ddg_2020_stand_02_2021.pdf)
  91. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen* . 2006;14(5):558–565.
  92. Goren I, Muller E, Pfeilschifter J, Frank S. Severely impaired insulin signaling in chronic wounds of diabetic ob/ob mice: a potential role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Am J Pathol*. 2006;168(3):765–777.
  93. Sibbald GR, Woo KY. The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* . 2008;24(1):25–30.
  94. Dowe R, Iqbal A, Heller SR, Sabroe I, Prince LR. A Bittersweet Response to Infection in Diabetes; Targeting Neutrophils to Modify Inflammation and Improve Host Immunity . *Front. Immunol*. 2021.
  95. Burgess J, Frank B, Marshall A, Khalil RS, Ponirakis G, Petropoulos IN, Cuthbertson DJ, Malik RA, Alam U. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. *Diagnostics (Basel)* . 2021;11(2):165.
  96. Ekstrand AJ, Cao R, Bjorndahl M, Nystrom S, Jonsson-Rylander AC, Hassani H, Hallberg B, Nordlander M, Cao Y. Deletion of neuropeptide Y (NPY) 2 receptor in mice results in blockage of NPY-induced angiogenesis and delayed wound healing. *Med Sci*. 2003;100(10):6033–8.
  97. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1479–88.
  98. Toda M, Suzuki T, Hosono K, Kurihara Y, Kurihara H, Hayashi I, Kitasato H, Hoka S, Majima M. Roles of calcitonin gene-related peptide in facilitation of wound healing and angiogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2008;62(6):352–9.
  99. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, Gottrup F. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res*. 2009;152(2):224–30.
  100. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(1):1–5.
  101. Kirtschig G. Lichen Sclerosus—Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(19):337–43.
  102. Burger MP, Obdeijn MC. Complications after surgery for the relief of dyspareunia in women with lichen sclerosus: a case series. *Obstet Gynaecol*. 2016;95(4):467–72.
  103. Smith YR, Haefner HK. Vulvar Lichen Sclerosus. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:105–125.
  104. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, McArdle A, Paik KJ, Duscher D, Gurtner GC, Lorenz HP, Longaker MT. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv wound Care*. 2014;3(5):390–9.
  105. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, Aalders JG, Mourits MJ, Van Der Zee AG. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*. 2002;(95):2331.
  106. Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;(130):545–9.
  107. Iacoponi S, Zapardiel I, Diestro MD, Hernandez A, De Santiago J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol*. 2013;(24):242–8.
  108. Kohl E, Steinbauer E, Landthaler M, Szeimies RM. Skin ageing. *J Eur Acad Dermatology Venereol* . 2011;25(8):873–84.
  109. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel Node Dissection Is Safe in the Treatment of Early-Stage Vulvar Cancer. *J Clin Oncol* . 2007;26(6):884–9.
  110. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Konishi N, Tanaka K, Mohri Y, Mizutani H, Kusunoki M. Operative morbidity associated with groin dissections. *Surg Today*. 2004;34(5):413–8.
  111. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, van de Nieuwenhof



## Literaturverzeichnis

- HP, de Hullu JA. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer* Vol . 2011;105(9):1279–1287.
112. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, Scribner D, Gold M, Walker J, Mannel R. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):329–32.
113. Leminen A, Forss M, Paavonen J. Wound complications in patients with carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol .* 2000;92(2):193–7.
114. Wagman LD, Tegtmeier B, Beatty JD, Kloth DD, Kokal WA, Riihimaki DU, Terz JJ. A prospective, randomized double-blind study of the use of antibiotics at the time of mastectomy. *Surg Gynecol Obstet .* 1990;170(1):12–6.

## 8 Anhang

### Anhang 1: N-Stadium

		Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	81	77,1	77,1
	1	13	12,4	89,5
	2	10	9,5	99,0
	3	1	1,0	100,0
	Gesamt	105	100,0	
Fehlend	keine Untersuchung	74		
	Gesamt	74		
Gesamt		179		

### Anhang 2a: BMI und Wundinfektion

		BMI						
		Mittelwert	Anzahl	Maximum	Median	Minimum	Fehlend	Gültige N
Infektion	Nein	26,95	149	47,19	26,35	17,31	0	149
	Ja	29,46	30	43,87	28,68	14,88	0	30

### Anhang 2b: BMI und die verschiedenen WHS

		BMI	
		Mittelwert	Median
WHS_Haematom	Nein	27,31	27,20
	Ja	28,54	28,48
WHS_Infektion	Nein	26,95	26,35
	Ja	29,46	28,68
WHS_Dehiszenz	Nein	27,27	27,05
	Ja	28,40	27,95
WHS_Serom	Nein	27,34	27,10
	Ja	28,03	28,67
WHS_Lymphozele	Nein	27,33	27,20
	Ja	35,16	35,16
WHS_Lymphoedem	Nein	27,33	27,20
	Ja	29,67	27,43
WHS_Abszess	Nein	27,33	27,14
	Ja	31,30	31,30

### Anhang 3: Diabetes und Wundheilungsstörungen

### Diabetes

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Nein	150	83,8	83,8	83,8
	Ja	29	16,2	16,2	100,0
	Gesamt	179	100,0	100,0	

### Diabetes und Dehiszenz

		Diabetes		Gesamt	
		Nein	Ja		
WHS_Dehiszenz	Nein	Anzahl	138	25	163
		% innerhalb von WHS_Dehiszenz	84,7%	15,3%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	92,0%	86,2%	91,1%
	Ja	Anzahl	12	4	16
		% innerhalb von WHS_Dehiszenz	75,0%	25,0%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	8,0%	13,8%	8,9%
Gesamt	Anzahl	150	29	179	
	% innerhalb von WHS_Dehiszenz	83,8%	16,2%	100,0%	
	% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	

### Diabetes und Wundinfektion

			Diabetes		Gesamt
			Nein	Ja	
WHS_Infektion	Nein	Anzahl	131	18	149
		% innerhalb von WHS_Infektion	87,9%	12,1%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	87,3%	62,1%	83,2%
WHS_Infektion	Ja	Anzahl	19	11	30
		% innerhalb von WHS_Infektion	63,3%	36,7%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	12,7%	37,9%	16,8%
Gesamt		Anzahl	150	29	179
		% innerhalb von WHS_Infektion	83,8%	16,2%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%

### Diabetes und Hämatome

			Diabetes		Gesamt
			Nein	Ja	
WHS_Haematom	Nein	Anzahl	143	27	170
		% innerhalb von WHS_Haematom	84,1%	15,9%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	95,3%	93,1%	95,0%
WHS_Haematom	Ja	Anzahl	7	2	9
		% innerhalb von WHS_Haematom	77,8%	22,2%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	4,7%	6,9%	5,0%
Gesamt		Anzahl	150	29	179
		% innerhalb von WHS_Haematom	83,8%	16,2%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%

### Diabetes und Serome

			Diabetes		Gesamt
			Nein	Ja	
WHS_Serom	Nein	Anzahl	143	27	170
		% innerhalb von WHS_Serom	84,1%	15,9%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	95,3%	93,1%	95,0%
	Ja	Anzahl	7	2	9
		% innerhalb von WHS_Serom	77,8%	22,2%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	4,7%	6,9%	5,0%
Gesamt	Anzahl	150	29	179	
	% innerhalb von WHS_Serom	83,8%	16,2%	100,0%	
	% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Diabetes und Lymphozelen

			Diabetes		Gesamt
			Nein	Ja	
WHS_Lymphozele	Nein	Anzahl	150	28	178
		% innerhalb von WHS_Lymphozele	84,3%	15,7%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	100,0%	96,6%	99,4%
	Ja	Anzahl	0	1	1
		% innerhalb von WHS_Lymphozele	0,0%	100,0%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	0,0%	3,4%	0,6%
Gesamt	Anzahl	150	29	179	
	% innerhalb von WHS_Lymphozele	83,8%	16,2%	100,0%	
	% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Diabetes und Lymphödeme

			Diabetes		Gesamt
			Nein	Ja	
WHS_Lymphoedem	Nein	Anzahl	147	29	176
		% innerhalb von WHS_Lymphoedem	83,5%	16,5%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	98,0%	100,0%	98,3%
	Ja	Anzahl	3	0	3
		% innerhalb von WHS_Lymphoedem	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	2,0%	0,0%	1,7%
Gesamt	Anzahl	150	29	179	
	% innerhalb von WHS_Lymphoedem	83,8%	16,2%	100,0%	
	% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Diabetes und Abszesse

			Diabetes		Gesamt
			Nein	Ja	
WHS_Abszess	Nein	Anzahl	148	29	177
		% innerhalb von WHS_Abszess	83,6%	16,4%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	98,7%	100,0%	98,9%
	Ja	Anzahl	2	0	2
		% innerhalb von WHS_Abszess	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Diabetes	1,3%	0,0%	1,1%
Gesamt	Anzahl	150	29	179	
	% innerhalb von WHS_Abszess	83,8%	16,2%	100,0%	
	% innerhalb von Diabetes	100,0%	100,0%	100,0%	

#### Anhang 3b: Diabetes und BMI

		BMI				
		Mittelwert	Anzahl	Median	Fehlend	Gültige N
Diabetes	Nein	26,79	150	<b>26,51</b>	0	150
	Ja	30,36	29	<b>28,72</b>	0	29

#### Anhang 4: WHS und Raucheranamnese

	Raucher			Gesamt
	Nein	Ja	Exraucher	
Keine WHS	94	35	0	129
WHS	39	6	5	50
Gesamt	133	41	5	179

Anhang 5: Explorative sequenzielle Vorwärtsanalyse der Variablen mit Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von WHS

Step	Variables	Score	df	Sig.
Step 1	Alter_bei_OP	2.469	1	.116
	BMI	.023	1	.881
	Glukokortikoide	.003	1	.955
	Diabetes	6.498	1	.011
	Lichen_ruber	1.718	1	.190
	Lichen_sclerosus	.919	1	.338
	HPV Infektion	2.039	1	.153
	Resektat_gesamt	.150	1	.698
	Drainage_vaginal	.059	1	.808
	Drainage_inguinal	2.719	1	.099
	Lymphonodektomie_sentinel	1.239	1	.266
	Lymphonodektomie_inguinal	2.228	1	.136
	OP_Art(1)	4.446	1	.035
	Erstes_Rezidiv	.135	1	.714
	Antibiotika_Prophylaxe_OP	.202	1	.653
	Therapie_topisch	5.503	1	.019
	T Stadium	3.298	6	.771
	T Stadium(1)	.440	1	.507
	T Stadium(2)	.650	1	.420
	T Stadium(3)	.403	1	.526
	T Stadium(4)	.326	1	.568
	T Stadium(5)	1.319	1	.251
	T Stadium(6)	.408	1	.523
	N Stadium	1.385	1	.239
Raucher	.148	1	.700	
Overall Statistics		29.711	24	.195
Step 2	Alter_bei_OP	.701	1	.402
	BMI	.089	1	.766
	Glukokortikoide	.140	1	.708

	Lichen_ruber	.618	1	.432
	Lichen_sclerosus	1.178	1	.278
	HPV Infektion	1.540	1	.215
	Resektat_gesamt	.126	1	.723
	Drainage_vaginal	.028	1	.868
	Drainageinguinal	2.295	1	.130
	Lymphonodektomie_sentinel	.501	1	.479
	Lymphonodektomieinguinal	1.350	1	.245
	OP_Art(1)	4.170	1	.041
	Erstes_Rezidiv	.155	1	.694
	Antibiotika_Prophylaxe_OP	.221	1	.638
	Therapie_topisch	4.609	1	.032
	T Stadium	4.258	6	.642
	T Stadium(1)	.328	1	.567
	T Stadium(2)	.937	1	.333
	T Stadium(3)	.539	1	.463
	T Stadium(4)	.244	1	.621
	T Stadium(5)	1.477	1	.224
	T Stadium(6)	1.263	1	.261
	N Stadium	.563	1	.453
	Raucher	.237	1	.626
	Overall Statistics	24.764	23	.363
Step 3	Variables			
	Alter_bei_OP	1.519	1	.218
	BMI	.036	1	.849
	Glukokortikoide	.186	1	.667
	Lichen_ruber	.756	1	.385
	Lichen_sclerosus	.811	1	.368
	HPV Infektion	1.327	1	.249
	Resektat_gesamt	.261	1	.609
	Drainage_vaginal	.022	1	.882
	Drainageinguinal	2.066	1	.151
	Lymphonodektomie_sentinel	.689	1	.406
	Lymphonodektomieinguinal	1.293	1	.256
	OP_Art(1)	3.697	1	.055
	Erstes_Rezidiv	.188	1	.664
	Antibiotika_Prophylaxe_OP	.238	1	.626
	T Stadium	3.883	6	<b>.692</b>
	T Stadium(1)	.272	1	.602
	T Stadium(2)	.435	1	.509
	T Stadium(3)	.523	1	.470
	T Stadium(4)	.196	1	.658

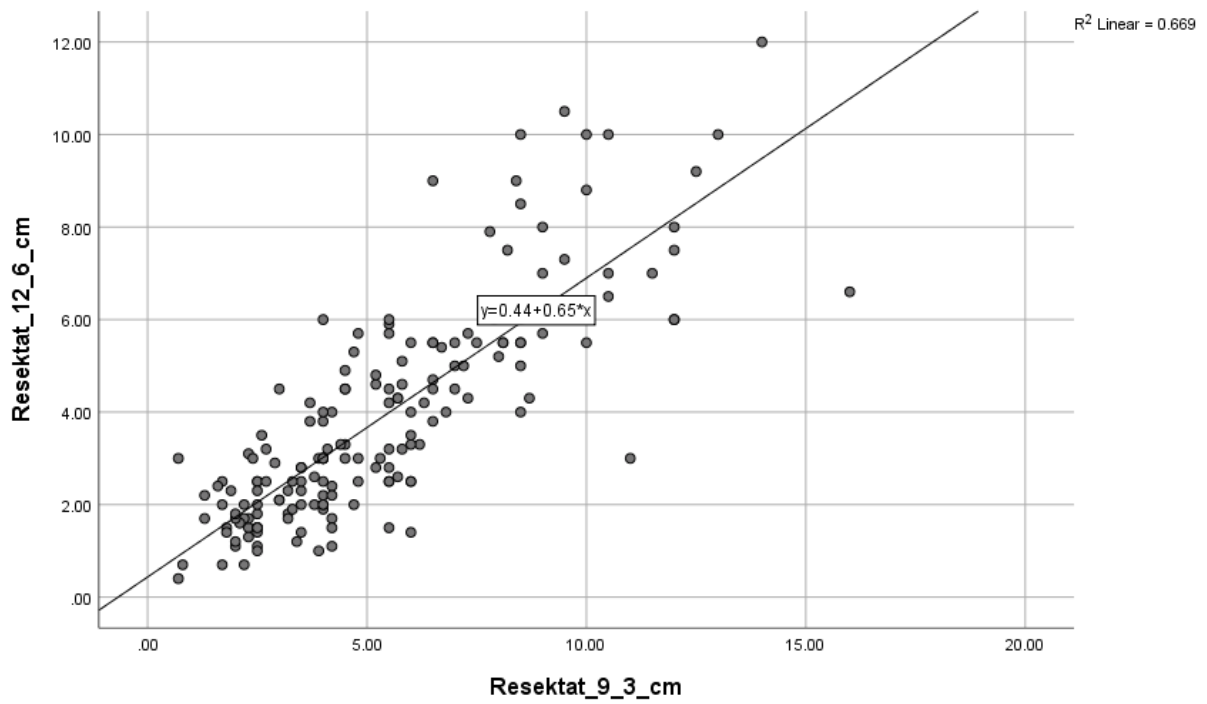


T Stadium(5)	1.959	1	.162
T Stadium(6)	1.009	1	.315
N Stadium	.905	1	<b>.341</b>
Raucher	.139	1	.709
Overall Statistics	21.440	22	.494

#### Anhang 6: T -Stadium

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
T Stadium	1	6	3,6%
	1a	30	17,9%
	1b	118	70,2%
	1c	1	0,6%
	2	8	4,8%
	2a	0	0,0%
	2b	1	0,6%
	2c	0	0,0%
	3	1	0,6%
	3a	0	0,0%
	3b	2	1,2%
	3c	0	0,0%
	4	0	0,0%
	4a	1	0,6%
	4b	0	0,0%
	4c	0	0,0%
	Gesamt	168	100,0%

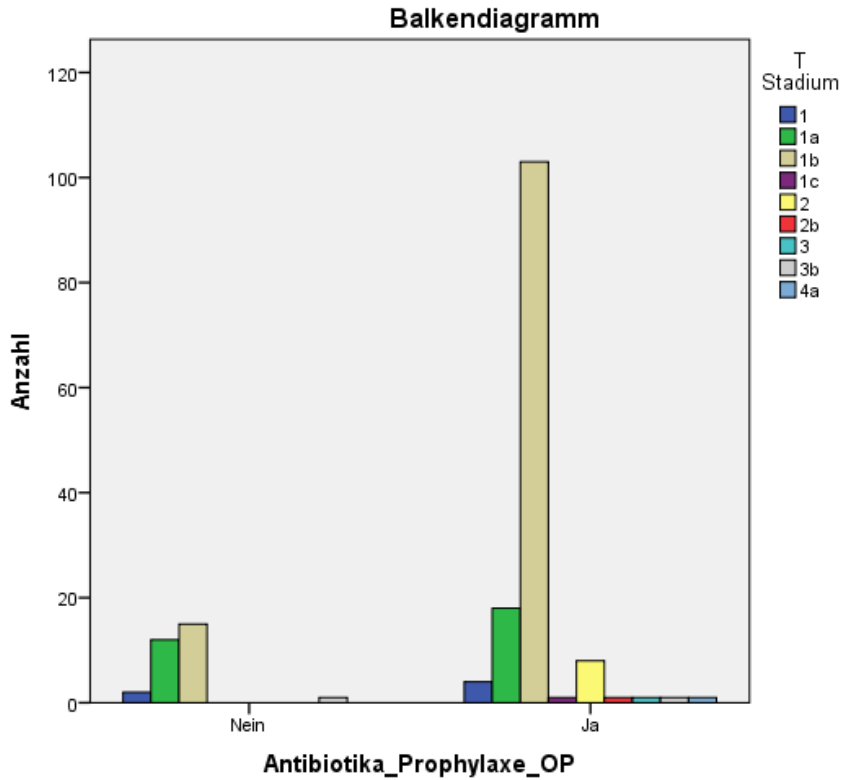
#### Anhang 7: Korrelation der Resektatangaben



## Anhang 8: Antibiotikaphylaxe

### Antibiotikaphylaxe

		T Stadium									Gesamt
		1	1a	1b	1c	2	2b	3	3b	4a	
Antibiotika	Nein	2	12	15	0	0	0	0	1	0	30
Prophylaxe	Ja	4	18	103	1	8	1	1	1	1	138
Gesamt		6	30	118	1	8	1	1	2	1	168



Anhang 8b: Antibiotikaprophylaxe und Tumordurchmesser

	Antibiotika Prophylaxe OP	
	Nein	Ja
	Mittelwert	Mittelwert
Tumordurchmesser in cm	1,89	2,84

Anhang 9: Topische Therapie

**Topische Therapie und WHS**

Anzahl

		WHS		Gesamt
		Keine WHS	WHS	
Therapie topisch	Nein	9	6	15
	Ja	120	44	164
Gesamt		129	50	179

### Topische Therapie und Tumorstadium

Anzahl

	T Stadium									Gesamt
	1	1a	1b	1c	2	2b	3	3b	4a	
Therapie_topischNein	1	4	8	0	1	0	0	0	0	14
Ja	5	26	110	1	7	1	1	2	1	154
Gesamt	6	30	118	1	8	1	1	2	1	168

### Topische Therapie und Tumordurchmesser

	Therapie_topisch	
	Nein	Ja
	Mittelwert	Mittelwert
Tumordurchmesser_cm	1,88	2,73