

### Ist die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) der neue Standard beim Ovarialkarzinom?

Die intraperitoneale Applikation einer Chemotherapie bei bestehender Peritonealkarzinose ist ein Therapieansatz, der auf den ersten Blick nur logisch erscheint: die Chemotherapie wird in hoher Konzentration dorthin gebracht, wo die Haupttumorlast sitzt. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird diese Therapieform seit einigen Jahren diskutiert und auch in Studien untersucht. Im *New England Journal of Medicine* wurde jüngst eine Studie publiziert, die die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bei Ovarialkarzinompatientinnen untersuchte. 245 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, nach drei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie (mit Carboplatin und Paclitaxel) erfolgte die Intervalloperation mit/ohne gleichzeitige Applikation einer HIPEC mit Cisplatin. In der Auswertung zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die mit HIPEC behandelten Patientinnen (45.7 Monate versus 33.9 Monate). Höhergradige Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Van Driel et al., NEJM 2018).

#### Kommentar

*Die vorgestellte Studie erscheint vielversprechend, weist jedoch einige Schwachpunkte auf, die aktuell in der Fachwelt diskutiert werden: Eine Stratifizierung nach FIGO-Stadium erfolgte nicht, obwohl dieses prognostisch äussert relevant ist. Die Verteilung der Tumorstadien zwischen den Gruppen ist jedoch nicht eindeutig aufgeführt. Zum anderen nehmen wir das Ovarialkarzinom heute immer mehr als eine Gruppe heterogener Krankungsbilder wahr. Histopathologische und molekularbiologische Subgruppen sind etablierte prognostische Marker, mittlerweile gibt es mit der BRCA-Mutation auch einen prädiktiven Marker (für die Anwendung von PARP-Inhibitoren wie Olaparib). Schaut man sich die Verteilung der Subgruppen in der vorliegenden Studie genauer an, so scheint die HIPEC Gruppe eine höhere Zahl prognostisch günstigerer Tumortypen aufzuweisen.*

*Dies alles schmälert in Kombination mit einer verhältnismässig geringen Patientinnenzahl die Aussagekraft der Studie. Wird die HIPEC also einen Stellenwert in der Behandlung des Ovarialkarzinoms bekommen? Möglicherweise, für eine Etablierung als Standard ist es jedoch nach der aktuellen Datenlage noch zu früh.*

*Martin Heubner*

### Insemination (IUI): stimulieren oder nicht? – und wenn ja, wie?

Im Rahmen einer grossen, allerdings retrospektiven Kohortenstudie mit 14 519 IUI (intrauterinen Inseminationszyklen) bei 8 583 Paaren mit unerklärter Sterilität (mehr als ein Jahr unerfüllter Kinderwunsch, mindestens eine offene Tube, ovulatorische Zyklen, normaler männlicher Faktor) oder leichtem männlichem Faktor (5–20 Mio./ml Spermien, mehr als 10% progressiv motil) wurden unstimulierte Zyklen verglichen mit solchen unter Stimulation entweder mit Clomifencitrat (50–100 mg/d 3–7), Letrozol (2.5 mg/d 3–7) oder HMG/FSH 75 IU d ab Tag 3). Die Ovulationsauslösung erfolgte mittels 5 000–10 000 IU HCG bei mindestens einem Follikel mehr als 18 mm. Die IUI erfolgte 36–40 h nach HCG. Die Lutealphase wurde mit Gestagenen während 14 Tagen unterstützt.

#### Resultate

Unter Stimulation fand man signifikant mehr Follikel (CC 1.6 +/- 0.8; Letrozol 1.3 +/- 0.6; Gonadotropine 1.4 +/- 0.8) als ohne Stimulation (1,0 +/- 0.3). Nach drei Zyklen betrug die kumulative Lebendgeburtsrate 18.4% im natürlichen Zyklus, 26.2% unter Letrozol. Eine Stimulation mit Clomifencitrat oder Gonadotropinen führte zu ähnlichen Lebendgeburtsraten, aber zu signifikant mehr Mehrlingsgeburten (Huang, S. et al. *Fertil. Steril.* 2018; 109:872–878).

### Kommentar

In einer kürzlich veröffentlichten, wesentlich kleineren, dafür aber prospektiv-randomisierten Studie mit je 100 Patientinnen pro Gruppe, zeigte sich, dass die kumulative Lebendgeburtsrate nach drei stimulierten IUI-Zyklen mit 31 % deutlich höher lag als ohne IUI (Kontrollgruppe, expektativ: 9%) (Farquhar, Z.M. et. al. Lancet 2018; 391:441–450). Die vorliegende Studie unterschied sich in einigen Punkten vom viel zitierten AMIGOS-Trial, der im New England Journal of Medicine publiziert wurde (Diamond M.P. et. al. N. Engl. J. Med. 2015; 373:1230 – 1240). Dort war die Lebendgeburtsrate unter Gonadotropinen nach vier Zyklen höher (32%) als unter Letrozol (18.7% bei einer aggressiveren Stimulation als in der vorliegenden Studie. Dies allerdings zum Preis einer wesentlich höheren Mehrlingsrate (32% statt 13%).

Die IUI wird also zu Recht weltweit sehr häufig als erster Therapieschritt bei dieser Indikation angewandt. Nimmt man alle vorliegenden Daten zusammen, so spricht heute vieles für eine „einfache, orale Stimulation“ (z.B. Letrozol 2.5mg / d 3–7), die mit wenig Kosten, Aufwand für Patientinnen und Ärztinnen, einer akzeptablen Effizienz und niedrigen Mehrlingsrate verbunden ist.

Michael K.Hohl

### Metformin in der Schwangerschaft

Die Prävalenz an Gestationsdiabetes nimmt beinahe epidemisch zu bedingt einerseits durch die zunehmende Rate an übergewichtigen oder adipösen Frauen aber auch durch die veränderten Grenzwerte bzw. Screeningmodalitäten für diese metabolische Störung in der Schwangerschaft. In den meisten Fällen reicht eine Lifestyle-Anpassung mit Diät und Bewegung. In den anderen Fällen muss Insulin verabreicht werden um eine Euglykämie zu erreichen. Schon die ewigen Blutzuckermessungen ab Diagnosestellung sind ein gewichtiger Einschnitt in die Lebensqualität der Frauen. Die zusätzliche Eigenverab-

reichung von Insulin macht das Schwanger sein nicht einfacher. Wie bereits oben erwähnt, sind vorbestehende metabolisch-endokrinologische Störungen wie Typ 2 Diabetes mellitus oder das PCO-Syndrom im Zunehmen begriffen. Oft werden diese Frauen entweder wegen des Diabetes oder wegen der peripheren Insulinresistenz beim PCO-Syndrom bereits präkonzeptionell mit einem oralen Antidiabetikum, oft dem Glucophage oder Metfin (Metformin Hydrochlorid) behandelt. Es ist naheliegend, solche Medikamente auch in der Schwangerschaft zu geben da die Akzeptanz deutlich besser wäre als das tägliche Injizieren von Insulin. Auch in Kombination mit Insulin kann gelegentlich hilfreich sein um den Zucker in den Griff zu bekommen. Aber wie sicher ist denn dieses Medikament in der Schwangerschaft? Was weiss man über dessen Wirkprinzip?

Metformin ist seit über 40 Jahren im Handel und es erstaunt sehr (oder eben nicht), dass es nur wenige, grössere oder auch gute Arbeiten gibt, welche sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt haben. Es war jedenfalls schon früh bekannt, dass Metformin die Plazentaschranke passiert und es im Blut der Kinder in ähnlicher Konzentration gefunden wird wie bei der Mutter [1]. Entsprechend hat man sich auch Gedanken gemacht über die Langzeitauswirkungen dieses Medikamentes auf den Feten bzw. später auf das Kind. Die kumulative Erfahrung bis anhin waren positiv bzw. Metformin scheint – bei perikonzeptionellem Einsatz – weder die Rate an kongenitalen Fehlbildungen noch das perinatale Risiko für das Kind zu erhöhen [1, 2]. Offensichtlich scheint auch die Mutter vom Metformin zu profitieren. Auch wenn die Datenlage noch sehr dürftig ist, weisen Frauen unter Metformin in der Schwangerschaft ein niedriges Risiko auf hypertensiv zu werden und auch die Sectiorate wird positiv beeinflusst [2–4]. Was im MiG-Trial jedoch klar herauskam, war, dass die Frauen Metformin dem Insulin bevorzugen ohne dass das Outcome der Schwangerschaft sich wesentlich unterschieden hatte [3]. Das erstaunt nicht, denn stehen ist allemal schmerzhafter als eine Ta-

blatte zu schlucken! Offensichtlich geht nur wenig Metformin in die Muttermilch über und das Stillen wird als unproblematisch erachtet [5]. Nicht nur aus diesen Gründen, sondern auch weil das Medikament relativ billig ist, wird im letzten Jahrzehnt Metformin (und andere orale Antidiabetika) vermehrt verschrieben. Entsprechend äusseren sich viele Fachgesellschaften positiv zum Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft. Es ist aber auffällig, dass die meisten Gesellschaften dies eher als second line Therapie propagieren oder als Zusatzmedikation zum Insulin [1]. Auch bei Frauen mit PCO-Syndrom welche präkonzeptionell mit Metformin behandelt wurden, sollte man bei Schwangerschaftseintritt das Metformin stoppen [6]. Diese letzte Empfehlung erscheint mir umso weiser, da vor kurzem berichtet worden ist, dass die frühkindliche Inzidenz von Übergewicht/Adipositas bei Frauen mit PCO-Syndrom welche Metformin in der Schwangerschaft hatten signifikant höher war (32 % in der Metformin-Gruppe vs. 18 % in der Placebogruppe; OR 2.17 [95 % CI 1.04–4.61];  $p < 0.05$ ). Dafür gibt es auch im Tiermodell Hinweise, dass Metformin in der Leber – über komplexe Mechanismen – eine reduzierte Methylierung der DNA verursacht und dies langfristig die Entwicklung der Leber sowie dessen Funktion über epigenetische Prozesse zu beeinflussen vermag [8]. Das wird auch als „fetal origin of adult metabolic abnormalities“ bezeichnet, Prozesse, welche auch bei intrauteriner Wachstumsrestriktion bekannt sind. Diese sind für das höhere kardiovaskuläre Risiko bei diesen Menschen verantwortlich.

#### Literatur

- Lindsay RS et al. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* (2017) 60:1612–1619.
- Tieu J et al. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes (Review). *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2017, Issue 10, Art.No.: CD007724. DOI:10.1002/14651858.CD007724.pub. 3.
- Janet A et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
- Han Ch et al. Glucose and Metformin modulate human first trimester trophoblast function: a model and potential therapy for diabetes-associated uteroplacental insufficiency. *AJRI* 2015;73:362–371.
- Hale TW et al. Transfer of Metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509–14.
13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1):S137–S143 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>.
- Hanem Engen Guro L et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1612–1621.
- Deng J, Müller M et al. H19 lncRNA alters methylation and expression of Hnf4 $\alpha$  in the liver of metformin-exposed fetuses. *Cell Death and Disease* 2017;8:e3175; DOI: 10.1038/cddis.

Luigi Raio

#### Numbers needed to harm

1994 hat das National Institute of Health (NIH) auf der Basis der damals vorgelegten Evidenz in einer Konsensuskonferenz empfohlen, bei drohender Frühgeburt vor 34 Wochen, der Mutter Steroide zu verabreichen um die perinatale Morbidität und Mortalität zu senken [1]. Damals ist man davon ausgegangen (oder man hatte zu wenig Daten), dass Kinder nach 34 Wochen in der Regel ähnlich gut adaptieren wie Neugeborene nach 37 Wochen. Erst in letzter Zeit hat man zunehmend realisiert, dass die sog. late preterms (34+0 bis 36+6 Wochen) doch mehr Probleme verursachen v.a. respiratorische, verglichen mit den Terminkindern (>37 Wochen) [2]. Sie können sich nun vorstellen, was danach gekommen ist? Ja, eine grosse (n = 2831 Fälle), sauber durchgeführte randomisierte und placebokontrollierte Studie welche zeigen konnte, dass auch diese Kinder von einer Steroidgabe bei drohender Geburt zwischen 34+0 und 36+6 Wochen profitieren [3]. Kurze Zeit später hat eine Review von randomisierten Studien das Gleiche zeigen können und zusätzlich, dass auch bei Terminkindern (>37 Wochen) bei elektiver Sectio, die respiratorische Morbidität signifikant gesenkt werden kann [4].

Kaum waren diese Studien publiziert, hat die ACOG ihre Richtlinien angepasst und empfohlen, dass bei drohender Geburt zwischen 34+0 und 36+6 Wochen, Einlingschwangerschaft ohne diabetische Stoffwechsellage und ohne vorgängig Steroide erhalten zu haben, Betamethason verabreicht werden sollte [5]. Nun, eine wahre Erfolgsgeschichte, oder? Berechtigte Frage! Die sog. "Number Needed to Treat (NNT) sagt aus, wie viele Frauen ich behandeln muss um eine Komplikation zu verhindern. Im aktuellen Fall eine respiratorische Komplikation und/oder ein intrauteriner und/oder neonataler Todesfall. In der Studie von Gyamfi-Bannermann et al. [3] war die Risikoreduktion nach Steroiden zwar signifikant, aber dennoch klinisch wenig relevant (Reduktion von 2.8%) und die NNT war 36! Natürlich haben effektive Medikamente auch Nebenwirkungen. Steroide führen unter anderem auch zu metabolischen Störungen nicht nur bei der Mutter, sondern auch bei den Kindern. So war die Inzidenz von fetalen Hypoglykämien in der Steroidgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (24% vs. 15%). Das bedeutet ein absoluter Anstieg um 9% und eine Number Needed to Harm (NNH) von 11 [3]! Ähnliche Resultate wurden auch in der Metaanalyse von Saccone et al. gefunden [4].

So wie beim Metformin („Für Sie kommentiert“ in diesem Heft) scheint auch die gutgemeinte Verabreichung von Steroiden eher mehr Schaden anzurichten als zu vermeiden. Dies kommt auch in einem kritischen Leitartikel von Rosenbloom et al. [6] im letzten JAMA Pediatrics gut zum Ausdruck. Solange das Langzeitrisiko einer Steroidexposition (Hypoglykämie) nicht klar ist, sollte man sehr vorsichtig sein mit der Gabe von Steroiden bei den late-preterms!

#### Literatur

1. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. NIH consensus statement. 1994;12:1–24.
2. Hibbard JU et al. Respiratory morbidity in late prterm births. JAMA 2010;304:419–25.

3. Gyamfi-Bannerman C et al. Antenatal corticosteroids for women at risk of late preterm delivery. N Engl J Med 2016; 374:1311–1320.
4. Saccone G et al. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2016;355:i5044.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetrics practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion no.677: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol 2016;128(4);e187–e194.
6. Rosenbloom JI, Lewkowitz AK. Risks and benefits of antenatal late-preterm corticosteroids. JAMA Pediatrics 2018.

Luigi Raio

#### Endometriose ist mit Migräne assoziiert

Im Rahmen der „Women's Health Study – from Adolescence to Adulthood“ einer longitudinalen Kohortenstudien der Harvard Medical School wurden junge Mädchen ab dem 7. Lebensjahr erfasst. Junge Patientinnen mit laparoskopisch diagnostizierter Endometriose wurden mit einer Kontrollgruppe gesunder junger Frauen mittels ausführlichen Baselinefragebogen und jährlichen Follow up's analysiert und verglichen.

#### Resultate

Adoleszente mit Endometriose klagten signifikant häufiger über Migräne (69.3%) als solche ohne Endometriose (30.7%, OR 4,77; CI 2,53–9.02). Je stärker die Migräne, desto wahrscheinlicher hatten die Betroffenen eine Endometriose (lineare Korrelation) Endometriosepatientinnen mit Migräne hatten häufiger auch eine stärkere Dysmenorrhoe (Miller, J.A. Fertil. Steril. 2018; 109:685–690).

#### Kommentar

*Obwohl methodische Einwände bestehen (Die Kontrollpatientinnen hatten zwar keine Endometriosesymptome aber auch keine Laparoskopie), ist die Korrelation doch solide. Die komorbide Verbindung Migräne-Endometriose*

wurde bereits früher bei Erwachsenenpopulationen festgestellt (Yang, M.H. et al. *PloS one* 2012; 7:e33941; Nyholt, D.R. et al. *Genet. Epidemiol.* 2009; 33:105–113). Die vorliegende Studie zeigte auch, dass je schwerer die Migräneschmerzen waren, desto wahrscheinlicher die Patientinnen eine Endometriose hatten.

*Welche praktische Bedeutung hat die vorliegende Studie? Heute wissen wir, dass bereits junge Mädchen im adoleszenten Alter an Endometriose erkranken können. Trotzdem wird die Diagnose oft nicht oder erst später gestellt. Bei der Befragung nach typischen Endometrioseschmerzsymptomen (zunehmende Dysmenorrhoe, Unterbauchschmerzen) aber auch unspezifischen weiteren Symptomen wie Gastrointestinalbeschwerden etc., sollte die Frage nach Migräneschmerzen deshalb nicht fehlen.*

Michael K. Hohl

### **Outcome bei jungen Brustkrebspatientinnen mit und ohne BRCA-Mutation**

Ziel der Autoren der britischen POSH-Studie war es, den Effekt einer BRCA-Mutation auf die Prognose bei jungen Brustkrebspatientinnen zu untersuchen.

In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Brustkrebspatientinnen, die bei Diagnosestellung 40 Jahre oder jünger waren, eingeschlossen und hinsichtlich ihres long-term outcomes beobachtet.

Insgesamt wurden 2733 Frauen rekrutiert. Von diesen lag bei 12% eine BRCA-Mutation vor (n = 338; BRCA1: 201, BRCA2:137). 22% der BRCA-Mutationsträgerinnen hatten eine unauffällige Familienanamnese und auch die Tumorbiologie war nicht suggestiv für das Vorliegen einer BRCA-Mutation.

Nach einem medianen Follow-up von 8.2 Jahren waren insgesamt 678 Todesfälle aufgetreten, 651 (96%) davon

waren Brustkrebs-assoziiert. Zwischen Brustkrebspatientinnen mit oder ohne BRCA-Mutation zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben. So waren die adjustierten Überlebensraten nach 2 Jahren 97% (BRCA-Mutation) vs. 96.6% (keine BRCA-Mutation), nach 5 Jahren 83.8% vs. 85.0% und nach 10 Jahren 73.4% vs. 70.1%.

Bei 20% der Patientinnen (n = 558) lag ein triple-negatives Mammakarzinom (TNBC) vor, wobei jede vierte Patientin mit TNBC eine BRCA-Mutation aufwies. Nach 2 Jahren zeigte sich bei den BRCA-Mutationsträgerinnen mit TNBC ein besseres Gesamtüberleben als bei den TNBC-Patientinnen ohne BRCA-Mutation (95% vs. 91%). Jedoch war dieser Unterschied nach 5 Jahren und 10 Jahren nicht mehr signifikant (5 Jahre: 81% vs. 74%; 10 Jahre: 72% vs. 69%).

In der Gesamtkohorte trat bei 151 Patientinnen (6%) ein kontralateraler Brustkrebs auf. Das höchste Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom hatten die BRCA-1 Mutationsträgerinnen: Von 201 Patientinnen mit BRCA-1 Mutation erlitten 37 (18%) ein Zweitkarzinom. 17 (12%) der 137 BRCA-2 Mutationsträgerinnen erhielten die Diagnose eines kontralateralen Zweitkarzinoms und 97 (4%) der 2395 Patientinnen ohne BRCA-Mutation.

*Fazit: POSH ist die bisher grösste prospektive Kohortenstudie, die die Prognose von Brustkrebspatientinnen mit BRCA-Mutationen mit der von Patientinnen mit sporadischem Brustkrebs vergleicht. Die Autoren zeigen, dass das Gesamtüberleben junger Patientinnen (Alter <= 40 Jahre) mit BRCA-Mutation vergleichbar ist mit dem von Nicht-Mutationsträgerinnen. Interessanterweise zeigte sich in den ersten 2 Jahren nach der Diagnosestellung ein Überlebensvorteil bei BRCA-Mutationsträgerinnen mit TNBC, was möglicherweise auf das bessere Ansprechen der Chemotherapie in dieser Subgruppe zurückzuführen ist.*

*Für Entscheidungen bezüglich risiko-reduzierender Operationen sollten primär die prognostischen Charakteristika des Primärtumors sowie die Patientenpräferenz die Grundlage bilden (Copson E.R. et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018 Feb;19:169–180.*

Cornelia Leo

### Rezidivrisiko nach vulvärer intraepithelialer Neoplasie

Seit Jahren steigt die Inzidenz der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN). Zudem besteht – trotz entsprechender chirurgischer Massnahmen – ein hohes Rezidivrisiko dieser Läsionen. In der hier kommentierten Arbeit haben sich die Autoren (Satmary et al.) in einer retrospektiven Kohortenstudie mit der Frage befasst, welche Faktoren für das Auftreten von Rezidiven prädisponieren.



**UNTERSTÜTZEN**

**ORGANISIEREN**

**HELFFEN**

Als Ihr regionaler Laborpartner stehen wir Ihnen beratend zur Seite. Immer mit dem Ziel vor Augen, Ihnen den Arbeitsalltag zu erleichtern.

Sie untersuchten eine grosse Gruppe von Frauen mit high-grade VIN (n = 784), um sowohl Patientinnen-assoziierte als auch behandlungsabhängige Risikofaktoren für Rezidiv und Progression zu invasivem Vulvakarzinom zu identifizieren. In die Analyse wurden VIN2/VIN3-Läsionen, HSIL der Vulva, VIN vom gewöhnlichen Typ und differenzierte VIN aufgenommen. VIN1 und LSIL der Vulva wurden nicht berücksichtigt. Als Therapieoptionen kamen chirurgische Massnahmen, Laser, topische Medikamentenapplikation sowie Kombinationen der genannten Methoden in Frage. Der Grossteil der Patientinnen erhielt eine operative Therapie (54.8% lokale Exzision, 2.4% Vulvektomie), 10 Patientinnen wurden ausschliesslich topisch behandelt (Imiquimod oder 5-Fluorouracil), bei 134 Fällen konnte die Therapieart nicht festgestellt werden.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 89 Monaten. In dieser Zeit fanden sich 171 Rezidive (26.3%). Durchschnittlich vergingen 16.9 Monate bis zum Rezidiv. Drei Viertel der Rezidive traten während der ersten 43 Monate auf, ein Viertel jedoch erst später. Bei 14 Patientinnen (2.2%) kam es zur Progression zu einem mikro-/invasiven Vulvakarzinom.

Mittels multivariater Analyse wurden folgende unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines VIN-Rezidivs festgestellt: Alter >50 Jahre, Immunsuppression sowie metasynchrones Vorliegen einer VAIN oder CIN. Bei den ausschliesslich chirurgisch behandelten Frauen waren ausserdem der Resektionsrandbefall, das gleichzeitige Vorliegen eines Lichen sclerosus et atrophicus sowie der HPV-Befall unabhängige Risikofaktoren. Nikotinabusus und Art der Therapie hatten keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko.

*Fazit: Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs nach Behandlung einer VIN sind: Alter >50 Jahre, Immunsuppression, metasynchrones Vorliegen einer VAIN oder CIN, positive Resektatränder, begleitender Lichen sclerosus sowie die HPV-Infektion. Dass 25% der Rezidive spät auftreten (nach 43 Monaten) unterstreicht die Wichtigkeit einer langfristigen Nachsorge auch über den Zeitraum von 5 Jahren hinaus (Satmary W. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. Gynecol. Oncol. 2018 Jan; 148:126–131).*

Cornelia Leo