Araştırma Makalesi / *Research Article*

Ege Tıp Dergisi / *Ege Journal of Medicine* 2022; 61 (2): 159-165

Nüks gelişen vulvar skuamöz hücreli kanser hastalarında prognostik faktörler ve nüksün toplam sağ kalıma etkisi

Prognostic factors in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the vulva and the ınfluence of recurrence to the overall survival

Fatih Dinçer Gülşah Selvi Demirtaş

Mehmet Gökçü Muzaffer Sancı

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Nüks gelişmiş olan vulvar kanser hastalarında birçok faktörün etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda nüks gelişen ve gelişmeyen skuamöz hücreli vulvar kanserli hastalarda klinik ve patolojik faktörlerin karşılaştırılması ve nüksün toplam sağ kalıma olan etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde 1995 - 2018 yılları arasında opere olmuş ve takipleri hastanemizde olan vulvar kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalar nüks gelişmiş ve gelişmemiş olarak iki gruba ayrıldı. Yaş, evre, tümör boyutu, tümörün orta hat durumu, tümörün lokalizasyonu, yapılan operasyon, cerrahi sınır, tümörün invazyon derinliği, metastatik lenf nodu varlığı, adjuvan tedavi değişkenleri açısından gruplar karşılaştırıldı ve nüksün sağ kalıma olan etkisi araştırıldı.

Bulgular: Yaş, evre, tümör boyutu, tümörün orta hat durumu, tümörün lokalizasyonu, yapılan operasyon, cerrahi sınır, tümörün invazyon derinliği, metastatik lenf nodu varlığı, adjuvan tedavi gibi değişkenler vulvar kanserli hastalarda nüks gelişimi açısından istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nüks ile toplam sağ kalım arasında da bir korelasyon bulunmadı.

Sonuç: Literatürde belirtilen birçok prognostik faktör çalışmamızda nüks açısından anlamlı bulunmamış olup, toplam sağ kalım açısından da nüks olan ve olmayan grup arasında bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Vulvar kanser, nüks, sağ kalım.

ABSTRACT

***Aim**: The effects of many factors have been investigated in vulvar cancer patients with recurrence. In our study, we aimed to compare clinical and pathological factors and investigate the effect of recurrence on overall survival in patients with recurrent and non-recurrent squamous cell vulvar cancer.*

***Materials and Methods**: The files of vulvar cancer patients who were operated in İzmir Tepecik Education and Research Hospital Gynecological Oncology Clinic between 1995 and 2018 and were followed up in our hospital were retrospectively reviewed. Patients were divided into two groups, with and without recurrence. The groups were compared in terms of age, stage, tumor size, midline status of the tumor, localization of the tumor, operation, surgical margin, depth of tumor invasion, presence of metastatic lymph node, adjuvant therapy variables and the effect of recurrence on survival was investigated.*

***Results**: Variables such as age, stage, tumor size, midline status of the tumor, localization of the tumor, operation, surgical margin, tumor invasion depth, presence of metastatic lymph node, adjuvant therapy were not found to be statistically significant in terms of recurrent patients with vulvar cancer. There was also no correlation between recurrence and overall survival.*

Sorumlu yazar: Gülşah Selvi Demirtaş
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, İzmir, Türkiye
E-posta: *drg.selvi@gmail.com*
Başvuru tarihi: 20.05.2021 Kabul tarihi: 25.11.2021

***Conclusion**: Many prognostic factors mentioned in the literature were not found to be significant in terms of recurrence in our study, and no difference was found between the groups with and without recurrence in terms of overall survival.*

***Keywords:** Vulvar cancer, recurrence, survival.*

GİRİŞ

Vulvar kanserler jinekolojik kanserlerin yaklaşık olarak %3-5 ini oluştururlar (1). Skuamoz hücreli kanser en sık görülen tipidir (2). En önemli prognostik faktör inguinal lenf nodu tutulumudur (3). Birçok hastada cerrahi tedavi sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Ancak cerrahi müdahale tümör eğer klitorise anüs ve vajinaya yakın ise morbidite ilişkili olabilmektedir (4). Klitoris, vajina ve anüse yakın lezyonlarda öncelikle neoadjuvan radyoterapi tercih edilir. Cerrahi tedavide ise en az 8 mm tümör marjini ile tümörün çıkarılması lokal nükslerin önlenmesi açısından önerilmektedir (5). Vulvar skuamoz hücreli kanserlerde tedavi sonrası nüks yaklaşık olarak %25 hastada meydana gelmektedir (6). Lokal nükslerin çoğu ilk 2 yıl içerisinde meydana gelmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde opere olmuş ve lokal, inguinal ve sistemik olarak nüks gelişmiş skuamöz hücreli vulvar kanser hastalarında başta tümör cerrahi sınırı olmak üzere yaş, evre, tümör boyutu, tümörün orta hat durumu, tümörün lokalizasyonu, yapılan operasyon, tümörün invazyon derinliği, metastatik lenf nodu varlığı, adjuvan tedavi gibi prognostik faktörler ve nüksün sağ kalıma olan etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji kliniğinde skuamoz hücreli vulvar kanser tanısı ile opere olmuş ve takipleri kliniğimizde olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Tüm ameliyatlar kliniğimizde jinekolog onkologlar tarafından ve histopatolojik değerlendirmeler hastanemiz patologları tarafından yapılmıştır. Hastalar kliniğimizde ilk iki yıl üç ayda bir, sonraki 3 yılda ise 6 ayda bir kontrol edilmişlerdir. Tüm kontrollerde hastalar detaylı olarak jinekolojik muayene edilmiş ve gerekli tüm görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmişlerdir. Hastaların kontrolleri sırasında nüks şüphesinde doğrulama biyopsisi ve görüntüleme tetkikleri istenerek klinik ve patolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu hastalar jinekolojik onkoloji konseyinde medikal onkoloji, patoloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji uzmanları ile birlikte değerlendirilmiştir. Çalışma 2020/10-8 nolu etik kurul onayı almış olup, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Hastalar lokal, inguinal ve sistemik nüks gelişmiş olanlar nüks grubu ve nüks gelişmeyen grup ise diğer grup olarak ayırıldı. Hasta grupları yaş, evre, tümör boyutu, tümörün orta hat durumu, tümörün lokalizasyonu, yapılan operasyon, cerrahi sınır, tümörün invazyon derinliği, metastatik lenf nodu varlığı, adjuvan tedavi gibi değişkenler kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorize edilen değişkenler SPSS 22. sürüm programı kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar ve ortalamaların karşılaştırılması ki kare testi, independent T test kullanılarak yapıldı. Nüks gelişimi açısından risk faktörleri binary logistic regresyon analizi yapılarak değerlendirildi. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak değerlendirildi. Çalışma ile ilgili olarak hastane etik kurulunun onayı bulunmaktadır.

SONUÇLAR

Kliniğimizde 1995 ve 2018 yılları arasında opere olmuş toplam 98 hastanın dosyası arşivden tarandı. Bu hastaların 64 skuamöz hücreli kanser tanılı olanları çalışmaya dahil edildi. Diğer histopatolojik tanılı olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait yaş, operasyon tipi, nüks, evre, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, cerrahi sınır, lenfovasküler invasyon (LVSI), adjuvan tedavi, nüks lokalizasyonu, nüks tedavileri incelendi (Tablo-1).

Pozitif cerrahi sınır tümörün spesmen sınırı ve veya 8 mm'e ye kadar alanda varlığı olarak tanımlanmıştır. Altmış dört skuamöz hücreli vulva kanseri tanılı hastanın 17'sinde lokal, inguinal ve sistemik nüks gelişmiş olup 47 hastada takip süresinde nüks saptanmamıştır. Nüks saptanan ve saptanmayan hasta grupları tümör boyutu, invazyon derinliği, cerrahi sınır açısından değerlendirildi (Tablo-2).

Nükslerin 10'u lokal, 4'ü inguinal ve 3' ü sistemik nüks idi. İki grup yaş, evre, tümör boyutu, tümörün orta hat durumu, tümörün lokalizasyonu, yapılan operasyon, cerrahi sınır, tümörün invazyon derinliği, metastatik lenf nodu varlığı, adjuvan tedavi gibi değişkenler açısından karşılaştırıldı (Tablo-3).

Tablo-1. Hastaların genel özellikleri.

	n (%)	95% CI	Ortalama ± SS
Yaş	90 (100%)		65,5±11,2
Operasyon			
Sadece Tümör Eksizyonu	7 (7,8%)	2,2-13,3	
Tümör Eksizyonu+Unilateral Lenf Nodu Eksizyonu	8 (8,9%)	3,3-15,6	
Tümör Eksizyonu+Bilateral Lenf Nodu Eksizyonu	75 (83,3%)	75,6-90,0	
Nüks			
Var	26 (28,9%)	20,0-38,9	
Yok	64 (71,1%)	61,1-80,0	
Evre			
1	54 (60,0%)	48,9-71,1	
3	34 (37,8%)	27,8-48,9	
4	2 (2,2%)	0,0-5,6	
Tümör Lokalizasyonu			
Orta Hattan <2 cm	83(92,2%)	86,7-97,8	
Orta Hattan >2cm	7 (7,8%)	2,2-13,3	
Tümör Çapı			3,04±1,42
Cerrahi Sınır			
Pozitif	24 (26,7%)	17,8-35,6	
Negatif	66 (73,3%)	64,4-82,2	
Cerrahi sınır (mm)			5,71±5,03
LVSI			
Yok	78 (86,7%)	78,9-93,3	
Var	12 (13,3%)	6,7-21,1	
Adjuvan Tedavi			
Yok	31 (34,4%)	25,6-43,3	
Var	59 (65,6%)	56,7-74,4	
Nüks Lokalizasyonu			
Lokal	14 (53,8%)	34,6-73,1	
İnguinal	9 (34,6%)	15,4-53,8	
Sistemik	3 (11,5%)	0-23,1	
Nüks Tedavisi			
Cerrahi	4 (15,4%)	3,8-30,8	
RT	6 (23,1%)	7,7-38,5	
KRT	2 (7,7%)	0-19,2	
KT	9 (34,6%)	15,4-53,8	
Cerrahi+KRT	5 (19,2%)	7,7-34,6	

LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu

RT: Radyoterapi

KRT: Kemoterapi

Tablo-2. Nüks olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Nüks Var Ortalama ± SS	Nüks Yok Ortalama ± SS	P (2 -tailed)
Tümör Çapı (cm)	3,23±1,42	2,98±1,39	0,45
Invazyon Derinliği(mm)	6,40±5,71	4,39±4,50	0,03
Cerrahi Sınır Mesafesi(mm)	4,53±5,28	6,18±4,88	0,16

Independent T- test. p<0,05 anlamlı. .SS: Standart sapma.

Tablo-3. Hastaların klinik ve patolojik karakteristikleri ve nüks durumu ile ilişkileri.

	Toplam (n)	Nüks Var (n:17)	NüksYok (n:47)	P Değeri
Yaş (ortalama)				
50 yaş altı	7 (%10,9)	0(%0)	7 (10,9)	P=0,10
50 yaş üstü	57 (%89,1)	17(%29,8)	40(%70,2)	
Evre				
EVRE 1 -2	41(%64,1)	9 (%52,9)	32(%68,1)	P=0,265
EVRE 3 -4	23(%35,9)	8(%47,1)	15(%31,9)	
Tümör Boyutu Ortalama				
≤ 4cm	59 (%92,2)	16(%27,1)	43(%72,9)	P=0,59
>4 cm	5(%7,8)	1(%20)	4(%80)	
Tümör Cerrahi Sınır				
8mm ve altında	41(%64,1)	9(%22)	32(%78)	P=0,265
8 mm üstünde	23(%35,9)	8(%34,8)	15(%65,2)	
Tümör İnvazyon Derinliği				
1 mm ve altı	12(%36,4)	2(%16,7)	10(%83,3)	P=0,67
2 mm ve üstü	21(%63,6)	6(%28,6)	15(%71,4)	
Metastatik Lenf Nodu Varlığı	23(%35,9)	8(%34,8)	15(%65,2)	P=0,37
Metastatik lenf nodu yokluğu	41(%64,1)	9(%22,0)	32(%78,0)	
Adjuvan Tedavi				
Tedavisiz İzlem	22(%34,4)	4(%18,2)	18 (%81,8)	
Sadece RT	24(%37,5)	9(%37,5)	15(%62,5)	P=0,29
RT ve KT	18(%28,1)	4(%22,2)	14(%77,8)	

Hastaları yaş ortalamaları 64,6 ± 11,2 idi. Nüks gelişen grupta yaş ortalaması 67 ±11,9 iken nüks gelişmeyen grupta 63,7±11,9 idi. Her iki grup 50 yaş altı ve üstü olarak nüks açısından karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p=0,10). Hastaların cerrahi evrelemesi 2009 FIGO evrelemesine göre yapıldı. 41 hasta evre 1, 25 hasta evre 3, 2 hasta evre 4 tanılı idi. Evre 1 ve 2 erken evre olarak evre 3 ve 4 ise ileri evre olarak gruplandırıldı. Nüks varlığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,265).

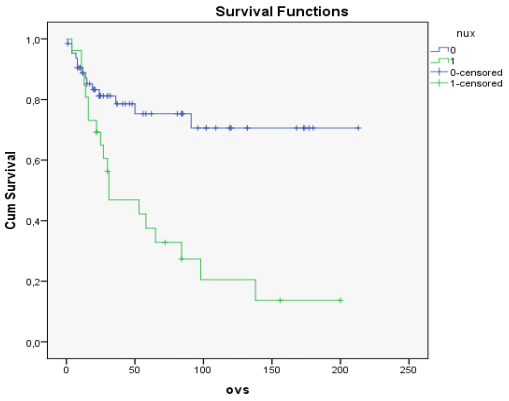
Ortalama tümör çapı 2,8±1,6 cm ve ortalama invazyon derinliği 5,3±5,4 mm idi. Nüks gelişen grup ile gelişmeyen grup tümör boyutu (4 cm ve altı, 4 cm üstü), tümörün invazyon derinliği (1mm ve altı, 1mm üstü) ve tümör orta hat durumu (orta hatta, orta hattan uzakta) ve tümör lokalizasyonuna (klitorise yakın, orta hatta 2 cm den daha yakın, orta hattan 2 cm daha uzakta) göre karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p=0,59, p=0,67 p=0,65, p=0,84).

Dosya kayıtlarından patolojik verilerde cerrahi sınır değerleri 52 hastada değerlendirilebildi. Ortalama cerrahi sınır 4,4±5,17 mm idi. Cerrahi sınır 8 mm olarak gruplandırıldığında nüks olan ve olmayan gruplar arasında anlamlılık saptanmadı (p=0,265).

Cerrahi olarak hastaların üçüne radikal lokal eksizyon, birine radikal vulvektomi, 45'ine radikal vulvektomi ve bilateral inguinal lenf nodu diseksiyonu, yedisine radikal vulvektomi unilateral lenf nodu diseksiyonu, bir hastaya radikal vulvektomi bilateral lenf nodu diseksiyonu ve pelvik lenf nodu diseksiyonu, yedi hastaya ise simple vulvektomi bilateral lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Cerrahi tedavide lenf nodu diseksiyonu yapılan ve yapılmayan gruplar nüks açısından karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmamıştır (p=0,43).

Yirmi üç hasta cerrahiden sonra tedavisiz olarak izlenmiştir. On üç hasta adjuvan tedavi olarak cerrahi bölgeye radyoterapi, sekiz hasta ise hem cerrahi hem de inguinal bölgeye radyoterapi almıştır. Kemoradyoterapi alan hasta sayısı ise 17 idi. Gruplar sadece cerrahi, cerrahi tedavi ve radyoterapi, cerrahi ve kemoradyoterapi alanlar olarak nüks açısından karşılaştırıldığında istatiksel anlamlılık saptanmadı (p= 0,29).

Nüksün sağ kalıma etkisine bakıldığında, toplam sağ kalım süresini etkilemediği saptanmıştır (p=0,571) (Şekil-1).



Şekil-1. Nüksün sağkalıma etkisi (p=0,00).

TARTIŞMA

Vulvar kanserlerin çok sık olarak karşımıza gelmemesi nedeni ile bu kanserlerle ilgili geniş randomize çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda nadir olan bu hastalığın nüks gelişen ve gelişmeyen gruplarında başta cerrahi sınır olmak üzere birçok prognostik faktör değerlendirilmiştir. Nüks oranı literatürde bildirilen nüks oranı ile uyumlu olarak saptanmıştır (7, 8). Nükslerin çoğu takipte ilk 2 yılda meydana gelmektedir (8). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nüks ortalama 19 ±7,5. ayda meydana gelmiştir. Nüks gelişen hastalar birçok klinik ve histopatolojik faktör açısından retrospektif olarak değerlendirmiştir. Hastalara uygulanan adjuvan tedavi, tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği ve cerrahi sınır pozitifliğine göre belirlenmiştir.

Literatürde nodal tutulum en önemli prognostik faktör olarak bildirilmekle birlikte nodal tutulumun nüksü belirlemesinde ki rolü net değildir (7, 9, 10). Çalışmamızda metastatik lenf nodu açısından nüks olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Cerrahi sınır özellikle lokal nükslerde birçok çalışmada en önemli faktör olarak belirtilmiştir (11, 12, 4). Çalışmamızda ise başta cerrahi sınır 8 mm olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak lokal inguinal ve sistemik olarak tüm nükslerde bir korelasyon bulunmamıştır. Baiocchi ve arkadaşları da çalışmamız ile benzer olarak cerrahi sınır uzaklığı ile lokal rekürrensde bir ilişki saptamamışlardır (13). Birçok yayında da cerrahi tedavide tümör cerrahi sınır mesafesi en az 8 mm olarak önerilmektedir (14, 15). Minar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 8 mm tümör cerrahi sınır uzaklığını lokal nüks gelişmesinde ana prognostik faktör olarak saptamışlardır (16). Heaps ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 8 mm altındaki cerrahi sınır mesafesinde % 50 oranında lokal nüks oranı saptamışlardır (11). Chan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada ise 8 mm patolojik cerrahi sınırda lokal nüks saptamamışlardır (4). 8 mm altındaki cerrahi sınır mesafesine sahip hastalarda %23 oranında lokal nüks bildirmişlerdir. Groenen ve arkadaşları da bizim çalışmamızda olduğu gibi lokal nüks ile 8 mm değeri açısından bir fark bulamamışlardır (17).

Adjuvan tedavilerin cerrahi sınır ile birlikte değerlendirildiği bir çalışmada ise Viswanathan ve arkadaşları nüks oranlarını 1cm, 1cm altında ve pozitif sınırlı hastalarda sırası ile 37% 63%, 82% olarak saptamışlardır. (5). Çalışmamızda ise nüks ile adjuvan tedaviler karşılaştırıldığında tedavisiz izlem, sadece radyoterapi, radyoterapi ve kemoterapi alan gruplar arasında anlamlılık saptanmamıştır.

Tümör boyutu olarak Baiocchi ve arkadaşları 4 cm ve altı tümör boyutu ile 4 cm ve üstü tümör boyutlu hastaları cerrahi sınır açısından karşılaştırdıklarında korelasyon saptamamışlardır (p=0,59) (13). Bizim çalışmamızda da tümör boyutu ile nüks açısından istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Te grootenhuis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da lokal nüks ile tümör boyutu arasında bir ilişki saptanmamıştır (7). Woelber ve arkadaşları 102 hasta içeren çalışmalarında cerrahi tümör mesafesinin sağ kalıma etkisinin olmadığını saptamışlardır (18). Karataslı ve arkadaşları yaş, tümör çapı, cerrahi sınır lenf nodu durumu ve adjuvan tedavinin hastalıksız sağ kalıma etkisinin olmadığını saptamışlardır (19).

Diğer prognostik faktörler incelendiğinde, Podratz ve arkadaşlarının çalışmasında klinik evre, pozitif inguinal nod ve tümör çapı prognostik faktör olarak belirtmiş fakat hasta yaşı bu faktörlere dahil edilmemiştir (20). Boyce ve arkadaşları ise

sadece evreyi prognostik faktör olarak almışlardır (21). Çalışmamızda ise yaş, evre, tümör boyutu, tümörün orta hat durumu, tümör invazyon derinliği ve adjuvan tedavi nüks açısından prognostik faktör olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı örneklem sayısının azlığı ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Çalışmamız literatürde yer alan prognostik faktörlerin tümünün birlikte değerlendirildiği bir çalışma olup bu anlamda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Çalışmamız nüks gelişiminde araştırılmış olan prognostik faktörleri birlikte değerlendirmesi açısından literatürdeki birçok çalışmadan farklı olup değerlendirilen prognostik faktörlerin nükste etkisinin olmadığı ve nüks gelişen hastaların toplam sağ kalımlarında da bir fark olmaması açısından farklı sonuçları olan çalışmadır. Sonuç olarak çalışmamızda her ne kadar nüks açısından literatürde değerlendirilen prognostik faktörlerin tamamı değerlendirilmiş olup istatiksel anlamda bir korelasyon bulamasak da kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışmaması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 60 (1): 38–58.
2. Hacker NF, Eifel PJ, van dV. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet 2012; 119 (2): 90-6.
3. Baiocchi G, Silva Cestari FM, Rocha RM, Lavorato-Rocha A, Maia MB, Cestari LA, et al. Prognostic value of the number and laterality of metastatic inguinal lymph nodes in vulvar cancer: revisiting the FIGO staging system. Eur J Surg Oncol 2013; 39 (7): 780–5.
4. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. Gynecol Oncol 2007; 104 (3): 636-41.
5. 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 sept 2013; 130 (3): 545-9.
6. Gadducci A, Tana R, Barsotti C, Guerrieri ME, Genazzani AR. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 83 (1): 71-83.
7. Te Grootenhuis NC, Pouwer AFW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. Gynecol Oncol. 2018; 148 (3): 622–31.
8. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. Cancer. 2000; 89 (1): 116–22.
9. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruell A, Peterson C, Gieseking F, et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22 (3): 503–8.
10. Woelber L, Kock L, Gieseking F, Peterson C, Trillsch F, Choschzick M, et al. Clinical management of primary vulvar cancer. Eur J Cancer. 2011; 47 (15): 2315–21
11. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker F, Berek JS. Surgicale pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol 1990; 38: 309–14.
12. de Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. Cancer 2002; 95: 2331–8.
13. Baiocchi G, Mantoan H, de Brot L, Badiglian-Filho L, Kumagai LY, Faloppa CC, et al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? Eur J Surg Oncol. 2015; 41 (12): 1653-8.
14. National Dutch guideline gynaecologic tumors; Vulvar carcinoma. 2015. http://www.oncoline.nl.
15. National Cancer Institute. Vulvar cancer treatment. 2015. http://www.cancer.gov/types/vulvar/h.

16. Minar L, Felsinger M, Cihalova M, Zlamal F, Bienertova-Vasku J. Vulvar cancer recurrence an analysis of prognostic factors in tumour free pathological margins patients group. Ginekol Pol. 2018; 89 (8): 424-31
17. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 869–73.
18. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Gieseking F, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. Ann Surg Oncol 2011; 18 (13): 3811–8.
19. Karataşlı V, Erkılınç S, Çakır İ, Can B, Karadeniz T, Gökçü M, et al. The effect of lymph node metastasis onoverall survival and diseasefree survival in vulvar cancer patients. Ginekol Pol. 2020; 91 (2): 62-7.
20. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment failures. Am J Obstet Gynecol. 1982; 143: 340–51.
21.. Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E, Nicastri AD, Sedlis A, Remy JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1985;20:364–377. doi: 10.1016/0090-8258(85)90218-5.