

Aus der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. T. Fehm

**Standardtherapie des Vulvakarzinoms - Gehört die  
Sentinellymphonodektomie dazu?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Cassandra Schütt

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Monika Hampl

Zweitgutachter: PD Dr. med. Reifenberger

Meinen Eltern gewidmet

## Zusammenfassung

Das Vulvakarzinom ist eine seltene maligne Erkrankung mit jedoch steigender Inzidenz, besonders bei jüngeren Frauen. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung, sodass dem exakten Staging der inguinofemorale/pelvinen Lymphknoten eine wichtige Rolle zukommt. Die Standardtherapie des invasiven Vulvakarzinoms ist neben der Sanierung des Lokalbefundes die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie. Die onkologische Sicherheit der systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie ist hoch und wird in der Literatur mit einer inguinalen Rezidivrate von 0,8% beschrieben. Die vollständige Dissektion der inguinofemorale Lymphknoten ist aber mit einer hohen Rate (20-70%) an postoperativen Komplikationen assoziiert, wie Lymphozyten, Lymphödeme der Beine, Erysipele und Wundinfektionen. Beim frühinvasiven Vulvakarzinom ist das Risiko für eine inguinale Metastasierung gering (ca. 10%) und die meisten Patientinnen profitieren nicht von einer systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie, leiden jedoch häufig an den postoperativen Komplikationen dieser radikalen Operation. Die Sentinellymphonodektomie stellte eine gute Alternative beim frühinvasivem Vulvakarzinom mit hohen Detektionsraten (95-100%) und akzeptablen falsch-negativ Raten dar (um 7%). In der bislang größten prospektiven, randomisierten Studie (GROINSS-V-I) an über 400 Patientinnen konnte eine inguinale Rezidivrate nach Sentinellymphonodektomie und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten von nur 2,3% für Frauen mit unifokalem Karzinom bei gleichzeitig signifikant reduzierter Morbidität nachgewiesen werden. Ein 2016 veröffentlichtes Update mit Langzeitergebnissen (mediane Nachbeobachtungszeit 105 Monate) zeigte eine inguinale Rezidivrate von 2,5%. Unsere Daten der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf zeigen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten eine inguinale Rezidivrate von 3,2% an 63 Patientinnen und eine krankheitsspezifische Überlebensrate von 100%. Des Weiteren konnten wir eine signifikant verbesserte Lebensqualität bei Frauen nach Sentinellymphonodektomie im Vergleich zu Frauen mit zusätzlicher systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie nachweisen. Unsere Daten befürworten die Anwendung der Sentinellymphonodektomie bei ausgewählten Patientinnen mit frühinvasivem Vulvakarzinom. Inzwischen wird die Sentinellymphonodektomie in der 2015 aktualisierten Leitlinie der DGGG bei bestimmten Indikationen empfohlen (u.a. Primärtumor  $\leq 4$ cm, klinisch unauffällige inguinale Lymphknoten).

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Das Vulvakarzinom .....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	1
1.1.2	Ätiopathogenese .....	3
1.1.3	Klinik .....	4
1.1.4	Lokalisation .....	5
1.1.5	Diagnose und Staging.....	6
1.1.6	Standardtherapie .....	7
1.2	Sentinellymphonodektomie .....	12
1.2.1	Konzept.....	12
1.2.2	Anfänge der Sentinellymphonodektomie.....	13
1.2.3	Sentinellymphonodektomie in der Therapie des Vulvakarzinoms	14
<b>2</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
3.1	Patientinnenkollektiv.....	21
3.2	Markierungs- und Detektionsprotokoll.....	21
3.3	Histologische Diagnostik.....	22
3.4	Postoperative Versorgung.....	23
3.5	Follow-up.....	23
3.5.1	Nachsorge.....	23
3.5.2	Fragebögen.....	23
3.6	Erfassung der Daten .....	24
3.6.1	Ethikantrag.....	24
3.6.2	Statistische Auswertung .....	24
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1	Beschreibung der Gruppen .....	27
4.2	Alter der Patientinnen.....	27
4.3	Tumorcharakteristika .....	28
4.4	Therapie.....	37
4.4.1	Vulva .....	37

4.4.2	Leisten .....	40
4.5	Überleben.....	42
4.6	Rezidive .....	43
4.6.1	Vulvarezidive .....	43
4.6.2	Leistenrezidive .....	44
4.7	Lebensqualität .....	48
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>87</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>93</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>94</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, Deutschland 1999-2012 (2).....	2
Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen mit Vulvakarzinom 1965-1974 und 1990-1994 (8).....	2
Abb. 3: Zwei Entstehungsmechanismen, die zu einem Plattenepithelkarzinom der Vulva führen (10) .....	3
Abb. 4: 26 mm großer Tumor einer 90-jährigen Patientin der vorderen Kommissur und kleinen Labien auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus.....	4
Abb. 5: 16 mm großer Tumor einer 46-jährigen Patientin der vorderen Kommissur und kleinen Labien.....	5
Abb. 6: 18 mm großer Tumor einer 65-jährigen Patientin der vorderen Kommissur und der linken kleinen Labie.....	6
Abb. 7: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose, Deutschland 2011-2012 (2) ...	6
Abb. 8: Algorithmus zur Therapie von pT1b/pT2 Vulvakarzinomen.....	11
Abb. 9: Konzept des Sentinellymphknotens .....	12
Abb. 10: Altersverteilung Gruppe 1.....	28
Abb. 11: Altersverteilung der Gruppe 2 .....	28
Abb. 12: Verhornendes vs. nicht verhornendes Plattenepithelkarzinoms der Gruppe 1 .....	29
Abb. 13: Lokalisation des Primärtumors der Gruppe 1.....	29
Abb. 14: Differenzierung des Primärtumors der Gruppe 1.....	30
Abb. 15: Verhornendes vs. nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Gruppe 2 .....	31
Abb. 16: Lokalisation des Primärtumors der Gruppe 2.....	32
Abb. 17: Differenzierung des Primärtumors der Gruppe 2.....	32
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung des maximalen Tumordurchmessers.....	34
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Infiltrationstiefe .....	35
Abb. 20: Partielle vs. radikale Vulvektomie der Gruppe 1.....	38
Abb. 21: Defektdeckung der Vulva der Gruppe 1 .....	38
Abb. 22: Partielle vs. radikale Vulvektomie der Gruppe 2.....	39
Abb. 23: Defektdeckung der Vulva der Gruppe 2 .....	39

Abb. 24: Wahrscheinlichkeit für inguinale Metastasen nach Sentinellymphonodektomie des gesamten Patientinnenkollektivs .....	41
Abb. 25: Adjuvante Therapie der Leiste der Gruppe 2 .....	42
Abb. 26: Kumulativer Anteil von Patientinnen mit Rezidiv in der Leiste mit 95%-Konfidenzintervall.....	44
Abb. 27: Kumulatives Survival; als Event definiert: Auftreten eines inguinalen Rezidivs.....	45
Abb. 28: 12mm kleiner Tumor der vorderen Kommissur der Patientin D.....	47
Abb. 29: Lebensqualität der Patientinnen der Gruppe 1 nach der Operation .....	49
Abb. 30: Belastbarkeit der Patientinnen der Gruppe 1 nach der Operation.....	50
Abb. 31: Inkontinenz nach Operation der Gruppe 1 .....	50
Abb. 32: Beschwerden während der Miktion nach der Operation der Gruppe 1..	51
Abb. 33: Beschwerden beim Sitzen nach der Operation der Gruppe 1 .....	51
Abb. 34: Geschlechtsverkehr nach Operation der Gruppe 1 .....	52
Abb. 35: Lebensqualität der Patientinnen der Gruppe 2 nach der Operation .....	52
Abb. 36: Belastbarkeit der Patientinnen der Gruppe 2 nach der Operation.....	53
Abb. 37: Auswirkung der Operation auf das Arbeitsvolumen der Gruppe 2.....	53
Abb. 38: Inkontinenz nach Operation der Gruppe 2.....	54
Abb. 39: Beschwerden während der Miktion nach der Operation der Gruppe 2..	54
Abb. 40: Beschwerden während der Defäkation nach der Operation der Gruppe 2 .....	55
Abb. 41: Beschwerden beim Sitzen nach der Operation der Gruppe 2 .....	55
Abb. 42: Geschlechtsverkehr nach Operation der Gruppe 2 .....	56
Abb. 43: Ergebnisse GROINSS-V-I (A) .....	61

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neue FIGO-Klassifikation der Vulvakarzinome (Modifikation 2009)....	7
Tabelle 2: Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung nach Levenback (21).....	8
Tabelle 3: Korrelation zwischen Infiltrationstiefe und Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung nach Van der Velden (22,23).....	9
Tabelle 4: Präzisionsstudien zur Sentinellymphonodektomie beim frühinvasiven Vulvakarzinom.....	18
Tabelle 5: Übersicht der Tumorcharakteristika von Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2.....	34
Tabelle 6: Kreuztabelle Grading.....	36
Tabelle 7: Kreuztabelle Lymphgefäßinvasion .....	37
Tabelle 8: Detektionsraten SLN szintigraphisch und intraoperativ.....	40
Tabelle 9: Übersicht über die beiden Patientinnen der Gruppe 1 mit Rezidiv in der Leiste.....	48
Tabelle 10: Überblick über die Anzahl auswertbarer Variablen.....	49
Tabelle 11: Vergleich von Aspekten der Lebensqualität der Gruppe 1 und Gruppe 2.....	57
Tabelle 12: Korrelation zwischen Lymphgefäßinvasion und Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung (unsere Daten).....	66
Tabelle 13: Kurzzeitige und langzeitige Morbidität nach Sentinellymphonodektomie versus systematischer Lymphonodektomie der GROINSS-V (125).....	68
Tabelle 14: Morbidität nach Sentinellymphonodektomie nach Robison et al (81).....	69

## Abkürzungsverzeichnis

<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DGGG</b>	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
<b>FIGO</b>	Federation Internationale de Gynecologie et d`Obstetrique
<b>G</b>	Grading
<b>GOG</b>	Gynecologic Oncology Group
<b>GROINSS-V</b>	Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer
<b>HE</b>	Hämatoxylin-Eosin
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz Virus
<b>HPV</b>	Humaner Papillomavirus
<b>HR</b>	high risk
<b>L</b>	Lymphgefäßinvasion
<b>LK</b>	Lymphknoten
<b>LNE</b>	Lymphonodektomie
<b>LR</b>	low risk
<b>M</b>	Median
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>N</b>	Anzahl
<b>OP</b>	Operation
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>Pn</b>	Perineuralscheideninfiltration

<b>SCC</b>	Squamous Cell Carcinoma
<b>SD</b>	Standardabweichung (engl. standard deviation)
<b>SLN</b>	Sentinellymphonodektomie
<b>V</b>	Blutgefäßinvasion
<b>VIN</b>	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
<b>dVIN</b>	differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie
<b>uVIN</b>	usual vulväre intraepitheliale Neoplasie

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Vulvakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist nach dem Uteruskorpuskarzinom, dem Ovarialkarzinom und dem Cervixkarzinom der vierthäufigste gynäkologische Genitaltumor (1,2). Im Jahr 2012 erkrankten 3190 Frauen in Deutschland am Vulvakarzinom, 827 Frauen starben an den Folgen der Erkrankung. Die standardisierte Erkrankungsrate lag 2012 bei 4,6/100000 Frauen/Jahr. Für 2016 wurde die Anzahl der Neuerkrankungen auf 4400 Frauen geschätzt und die standardisierte Erkrankungsrate auf 5,8/100 000 Frauen/Jahr berechnet (2).

Innerhalb der letzten Jahrzehnte konnte in Deutschland ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des Vulvakarzinoms beobachtet werden, welcher sich vor allem auch bei jüngeren Frauen zeigte (3–6). Auch in anderen Ländern ist eine Zunahme zu verzeichnen: innerhalb des Zeitraums von 1973 bis 2000 war ein Anstieg des Carcinoma in situ der Vulva von 411% in den USA zu verzeichnen. Das invasive Vulvakarzinom zeigte in den USA im selben Zeitraum eine Zunahme der Inzidenz um 20% (7). Eine weitere Zunahme auch in den letzten Jahren belegen die Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts: 2010 kam es im Vergleich zu 2000 zu mehr als doppelt so vielen Neuerkrankungsfällen in Deutschland (Abb. 1). Im Zeitraum von 1965–1974 lag die Altersstruktur der Patientinnen mit Vulvakarzinom noch deutlich auf Seite älterer Patientinnen. Im Zeitraum von 1990 bis 1994 zeigt sich ein nennenswerter Anstieg bei Frauen unter 50 Jahren (Abb. 2) (8). Die Mehrheit der erkrankten Frauen sind aber immer noch ältere Patientinnen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (2).

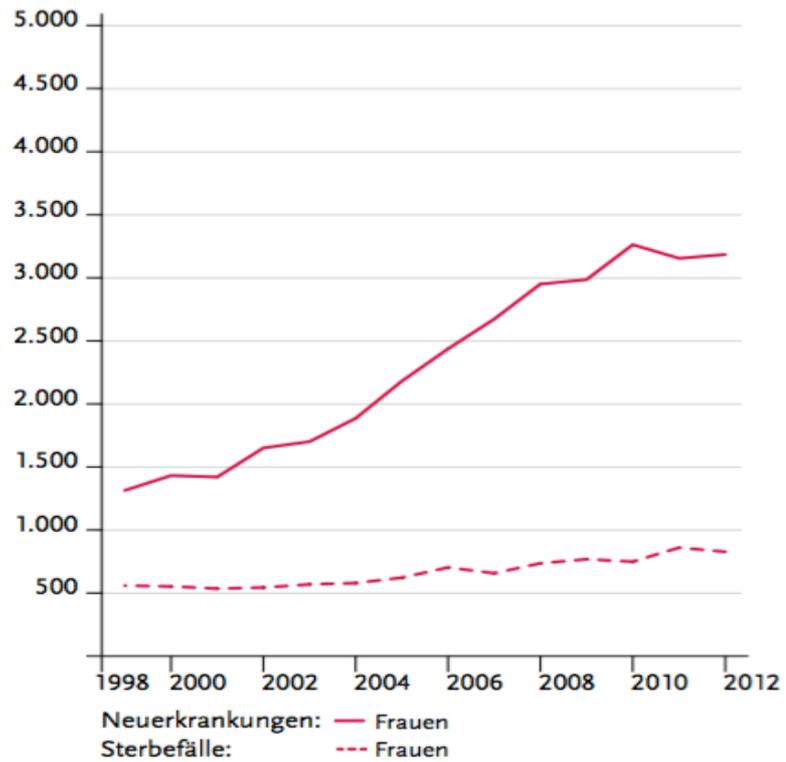


Abb. 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, Deutschland 1999-2012 (2)

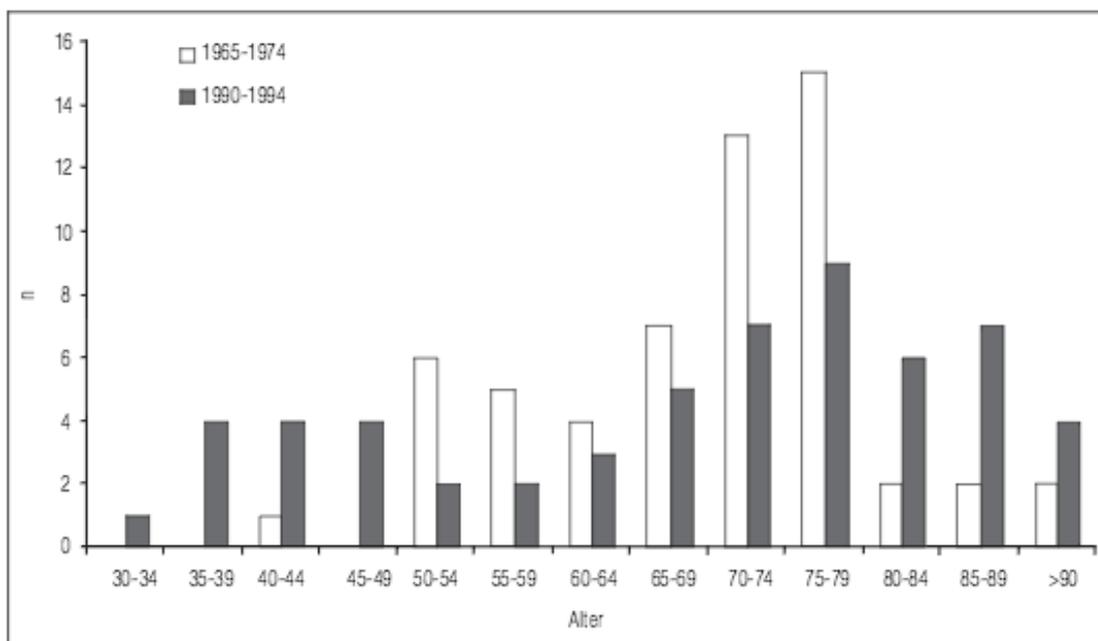


Abb. 2: Altersverteilung der Patientinnen mit Vulvakarzinom 1965-1974 und 1990-1994 (8)

## 1.1.2 Ätiopathogenese

Bei den primären Malignomen der Vulva handelt es sich in über 90% um Plattenepithelkarzinome. Seltener finden sich maligne Melanome (Anteil ca. 5%), Sarkome (Anteile ca. 1%), seltene Malignome wie Basalzellkarzinome, Adenokarzinome, Schweißdrüsenkarzinome (Anteil ca. 3%) und Metastasen (Anteil ca. 1%) (9). Pathogenetisch zeigt das Plattenepithelkarzinom der Vulva zwei unterschiedliche Entstehungsmechanismen (Abb. 3):

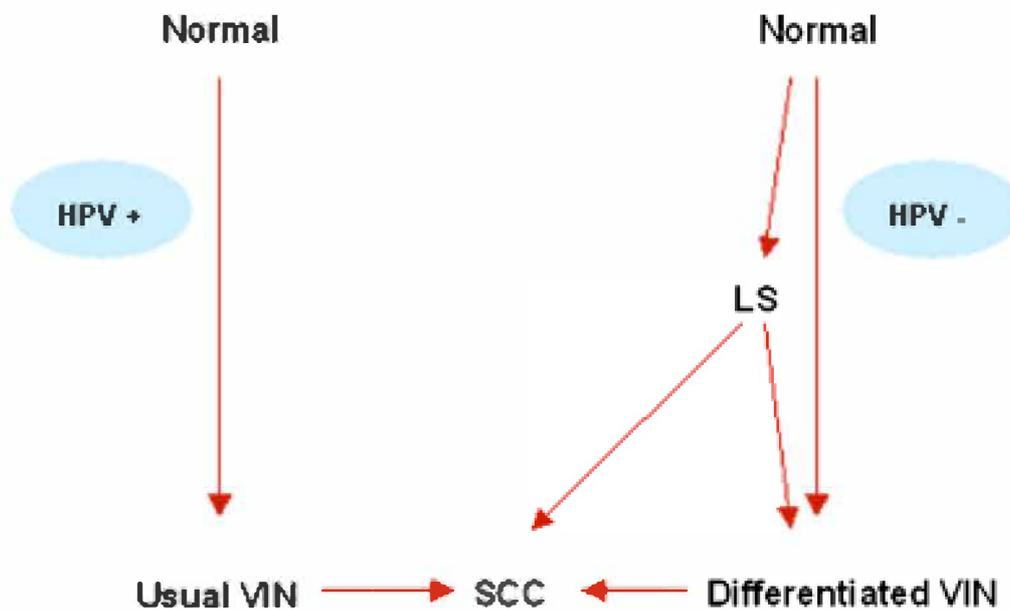
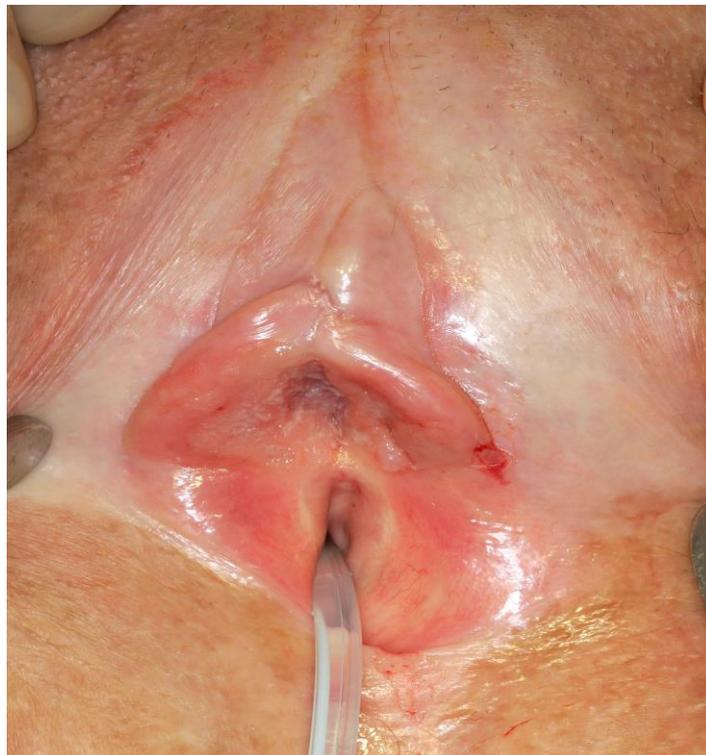


Abb. 3: Zwei Entstehungsmechanismen, die zu einem Plattenepithelkarzinom der Vulva führen (10)

1. Bis zu 40 % der Tumore entstehen auf dem Boden einer HPV-high-risk Infektion, welche über eine klassische VIN (uVIN), die häufigste prämaligne Erkrankung der Vulva, zu einem invasiven Karzinom führen. In über 90% ist die klassische VIN mit dem Nachweis von high-risk-HP-Viren assoziiert und tritt bevorzugt bei jungen Frauen auf (11). Die Angaben über die Progressionsrate der unbehandelten VIN III variieren zwischen 4 – 7% und 88% (12), da nur wenige unbehandelte Fälle beobachtet worden sind. Die Inzidenz der VIN hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Daten aus den USA zeigen eine Inzidenz der VIN 1973 von 0,6/100000 Frauen, während die Inzidenz im Jahr 2000 auf 2,9/100000 Frauen angestiegen war. Ein besonderes onkogenes Potenzial scheint der HPV-high-risk Typ 16 zu haben, da er in über 70% der VIN II/III isoliert werden konnte. HPV-high-risk Typ 33

konnte in knapp 10% isoliert werden (13). Promiskuität, Rauchen und ein kompromittierter Immunstatus, vor allem in Folge einer HIV-Infektion gelten als Risikofaktoren für eine HPV Infektion. HPV positive Tumore finden sich bevorzugt bei jungen Frauen (3,13).

2. Der Rest der Vulvakarzinome (ca. 60% der Fälle) entsteht HPV-unabhängig, diese Tumore sind gekennzeichnet durch eine p53 Überexpression und entstehen vor allem auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus (14,15) (Abb. 4). Diese Tumore sind bösartiger und treffen vor allem ältere Frauen (16). Ungefähr 3 bis 5% aller Frauen mit Lichen sclerosus entwickeln ein Plattenepithelkarzinom der Vulva (14,17). Die differenzierte VIN (dVIN) gilt als Vorläufer des HPV-unabhängigen Karzinoms, allerdings ist die Diagnose schwierig.



**Abb. 4: 26 mm großer Tumor einer 90-jährigen Patientin der vorderen Kommissur und kleinen Labien auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus**

### 1.1.3 Klinik

Die subjektiven Beschwerden der Patientinnen mit Vulvakarzinom sind uncharakteristisch. Es bestehen keine für die Erkrankung typischen Frühsymptome. Die Patientinnen berichten häufig über Pruritus vulvae, ein Brennen bzw. ein Wundgefühl

der Vulva, welche häufig schon jahrelang bestehen. In seltenen Fällen klagen die Patientinnen über Blutungen oder tastbare knotige Veränderungen im Bereich der Vulva (18,19).

#### **1.1.4 Lokalisation**

Das Vulvakarzinom kann an allen Stellen der Vulva auftreten, allerdings konnte in den letzten Jahren eine zunehmende Lokalisation im Bereich der vorderen Kommissur festgestellt werden (Abb. 5, Abb. 6). Das Karzinom liegt dabei häufig relativ verdeckt zwischen Klitoris und Urethra, sodass es in der Routinediagnostik schnell übersehen werden kann und erst im fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird (3).



**Abb. 5: 16 mm großer Tumor einer 46-jährigen Patientin der vorderen Kommissur und kleinen Labien**



Abb. 6: 18 mm großer Tumor einer 65-jährigen Patientin der vorderen Kommissur und der linken kleinen Labie

### 1.1.5 Diagnose und Staging

Die Diagnose wird meist in einem noch nicht weit fortgeschrittenen Stadium gestellt. In > 85% aller Fälle handelt es sich bei dem Tumor um einen pT1 histopathologisch klassifizierten Tumor (Abb. 7), wovon jede fünfte Frau (über alle Stadien berechnet) Metastasen in den inguinalen Lymphknoten aufweist (2).

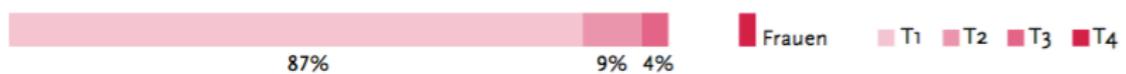


Abb. 7: Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose, Deutschland 2011-2012 (2)

Die Diagnose erfolgt durch die Inspektion oder besser die Vulvoskopie nach Applikation von Essigsäure. Zur Verifizierung des Befundes wird aus dem suspekten Areal eine Stanzbiopsie entnommen.

Das Staging erfolgt nach der 2009 modifizierten FIGO-Klassifikation. Da der Lymphknotenstatus eine exorbitant wichtige prognostische Bedeutung darstellt,

wurde die FIGO-Klassifikation 2009 so geändert, dass Lymphknotenmetastasen einem Stadium 3 entsprechen und negative Lymphknoten einem Stadium 2 unabhängig von den Charakteristika des Primärtumors (Tab.1).

---

I	Tumor auf die Vulva begrenzt
IA	Auf Vulva begrenzt, <2cm Durchmesser und Stromainvasion <1mm, neg. LK
IB	Auf Vulva begrenzt, >2cm Durchmesser oder Stromainvasion >1mm, neg. LK
II	Tumorbefall regionärer Strukturen (distales 1/3 Urethra, Vagina, Anus)
III	Regionäre Lymphknotenmetastasen (=inguinal und femoral)
IIIA	1. Eine Lymphknotenmetastase >5mm oder 2. Eine bis zwei Lymphknotenmetastasen <5mm
IIIB	1. Zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen >5mm oder 2. Drei oder mehr Lymphknotenmetastasen <5mm
IIIC	Positive Lymphknoten mit extrakapsulärem Befall
IV	Tumorbefall anderer regionärer Lokalisationen (obere 2/3 Urethra, Vagina) oder Fernmetastasen
IVA	1. Befall obere Urethra und/oder Mukosa der Vagina, Blase oder Rektum, oder ossäre Fixation pelvin, oder 2. Fixierte oder exulzerierte inguinofemorale Lymphknoten
IVB	Fernmetastasen (inkl. pelvine Lymphknoten)

---

Tabelle 1: Neue FIGO-Klassifikation der Vulvakarzinome (Modifikation 2009)

### 1.1.6 Standardtherapie

Die Standardtherapie (gemäß der aktuellen Leitlinie 2015 für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen der DGGG) bei

invasiven Tumoren der Vulva ist die lokale radikale Exzision des Primärtumors. Der karzinomfreie Gewebsrand sollte im histologischen Präparat mindestens 3mm betragen. Eine komplette Vulvektomie sollte nur durchgeführt werden, wenn diese tumorbedingt nicht zu vermeiden ist, wie zum Beispiel bei großen Tumoren, multifokalen Tumoren oder Tumoren mit umgebender VIN. Bei Inoperabilität, hoher Komorbidität oder weit fortgeschrittenen Tumoren kann auch eine alleinige Radio(chemo-)therapie indiziert sein. Neben der Resektion des Primärtumors soll bei Tumoren mit einer Infiltrationstiefe größer als 1mm immer ein Staging der inguinofemoralen Lymphknoten erfolgen, da eine lymphogene Metastasierung die höchste prognostische Bedeutung beim Vulvakarzinom besitzt: Patientinnen mit negativen inguinofemoralen Lymphknoten haben eine 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 90%, während die 5-Jahresüberlebensrate beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen deutlich abnimmt: 67% bei einem befallenen Lymphknoten, 55% bei zwei befallenen Lymphknoten, 48% bei drei befallenen Lymphknoten und 25% bei vier und mehr befallenen Lymphknoten (20). Das Risiko einer inguinofemoralen Metastasierung steigt mit der Größe (21) (Tab. 2) und vor allem der Infiltrationstiefe des Karzinoms (Tab. 3) (22,23).

<b>Tumordurchmesser in cm</b>	<b>Anzahl der Patientinnen</b>	<b>Anzahl mit N+</b>	<b>% mit N+</b>
2,0-3,9	269	71	26,4
4,0-6,0	149	61	40,9

**Tabelle 2: Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung nach Levenback (21)**

<b>Infiltrations- tiefe in mm</b>	<b>Anzahl der Pa- tientinnen</b>	<b>Anzahl mit N+</b>	<b>% mit N+</b>
≤ 1,0	163	0	0
1,1-2,0	145	11	7,6
2,1-3,0	131	11	8,3
3,1-5,0	101	27	26,7
>5,0	38	13	34,2
	<b>578</b>	<b>62</b>	<b>10,7</b>

**Tabelle 3: Korrelation zwischen Infiltrationstiefe und Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung nach Van der Velden (22,23)**

Zudem konnte in einer prospektiven randomisierten Studie gezeigt werden, dass die operative Therapie der Leisten einer Radiatio der Leisten deutlich überlegen ist. Operierte Patientinnen entwickelten deutlich seltener Rezidive in den Leistenlymphknoten (24). Ein Rezidiv in den Leistenlymphknoten zu vermeiden hat höchste Priorität, da die 5-Jahresüberlebensrate der Frauen auf rund 27% sinkt nach Auftreten eines Rezidivs (25). Das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen ist der wichtigste prognostische Faktor (26). In Abhängigkeit von der Lage des Tumors wird bei streng lateral gelegenen Tumoren (> 1cm Abstand zur Mittellinie und maximalem Tumordurchmesser von 2cm) eine ipsilaterale systematische inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt. Bei mittelliniennahen oder auf der Mittellinie liegenden Tumoren muss eine bilaterale systematische inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt werden. Bei Tumoren unter 1mm Infiltrationstiefe kann auf ein Staging der Lymphknoten verzichtet werden, da die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen äußerst gering ist. In den meisten Fällen erfolgt die Sanierung des Primärtumors und die Therapie der Leisten mit der 3-Schnitt-Technik. Das bedeutet, dass die Resektion des Primärtumors und die Lymphonodektomien über separate Inzisionen durchgeführt werden. Dennoch ist die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie mit einer hohen Morbidität assoziiert: Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen (29 bis 39%), Lymphozelen (15 bis 40%), Lymphödeme der Beine (15 bis 49%) und Erysipele (ungefähr 34%)

zeigen sich häufig als postoperative Komplikationen (27–29). Zudem leiden viele Patientinnen an frühinvasiven Tumoren der Vulva. Das Risiko für metastatisch befallene Leistenlymphknoten liegt bei Tumoren mit einer Infiltrationstiefe unter 3mm bei unter 10% (30). Das bedeutet, dass diese Patientinnen bei einem geringen Risiko auf Metastasen ein exorbitant hohes Risiko an postoperativen Komplikationen nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie akzeptieren, ohne in den meisten Fällen davon zu profitieren. Aufgrund dessen wurde nach anderen Verfahren gesucht, die ebenfalls präzise den metastatischen Befall der Leistenlymphknoten vorhersagen konnten. Nichtinvasive Verfahren wie Ultraschall (31,32) und PET (33) konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse zur Vorhersage des Lymphknotenstatus liefern. Auch die CT und MRT haben keine ausreichende Aussagekraft bezüglich des Lymphknotenstatus (34,35). Ihre Rolle für die Diagnostik ist noch nicht endgültig geklärt. Es wird diskutiert, CT und MRT als bildgebende Verfahren zum Ausschluss großer Metastasen der Leistenlymphknoten routinemäßig einzusetzen (36). Eine Ultraschall gesteuerte Feinnadelpunktion erschien vielversprechend, Mikrometastasen können aber leicht übersehen werden (37). Die Sentinellymphonodektomie stellte eine gut durchführbare Methode mit hohen Detektionsraten zur Evaluation des Lymphknotenstatus dar (21,38–51). Mittlerweile konnte sich die Sentinellymphonodektomie bei unifokalem Primärtumor mit einem Durchmesser  $<4\text{cm}$  und klinisch negativen Leistenlymphknoten erfolgreich etablieren und wird nun in spezialisierten Kliniken bei diesen Tumoren statt einer systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie durchgeführt (52). Voraussetzungen für die Anwendung der Sentinellymphonodektomie sind Erfahrungen im Team mit dem Sentinel-Markierungsverfahren, klinisch unauffällige Lymphknoten präoperativ, Ultrastaging der Sentinellymphknoten mit immunhistochemischer Zusatzuntersuchung durch den Pathologen, eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode und eine ausreichende Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge. Bei  $>2$  befallenen inguinalen Lymphknoten, Metastasen  $>5\text{mm}$ , Kapseldurchbruch oder fixierten/exulzerierten Lymphknoten muss zusätzlich in allen Fällen eine postoperative Radiatio der inguinalen Lymphabflusswege erfolgen und eine Dissektion der pelvinen Lymphknoten (Abb. 8).

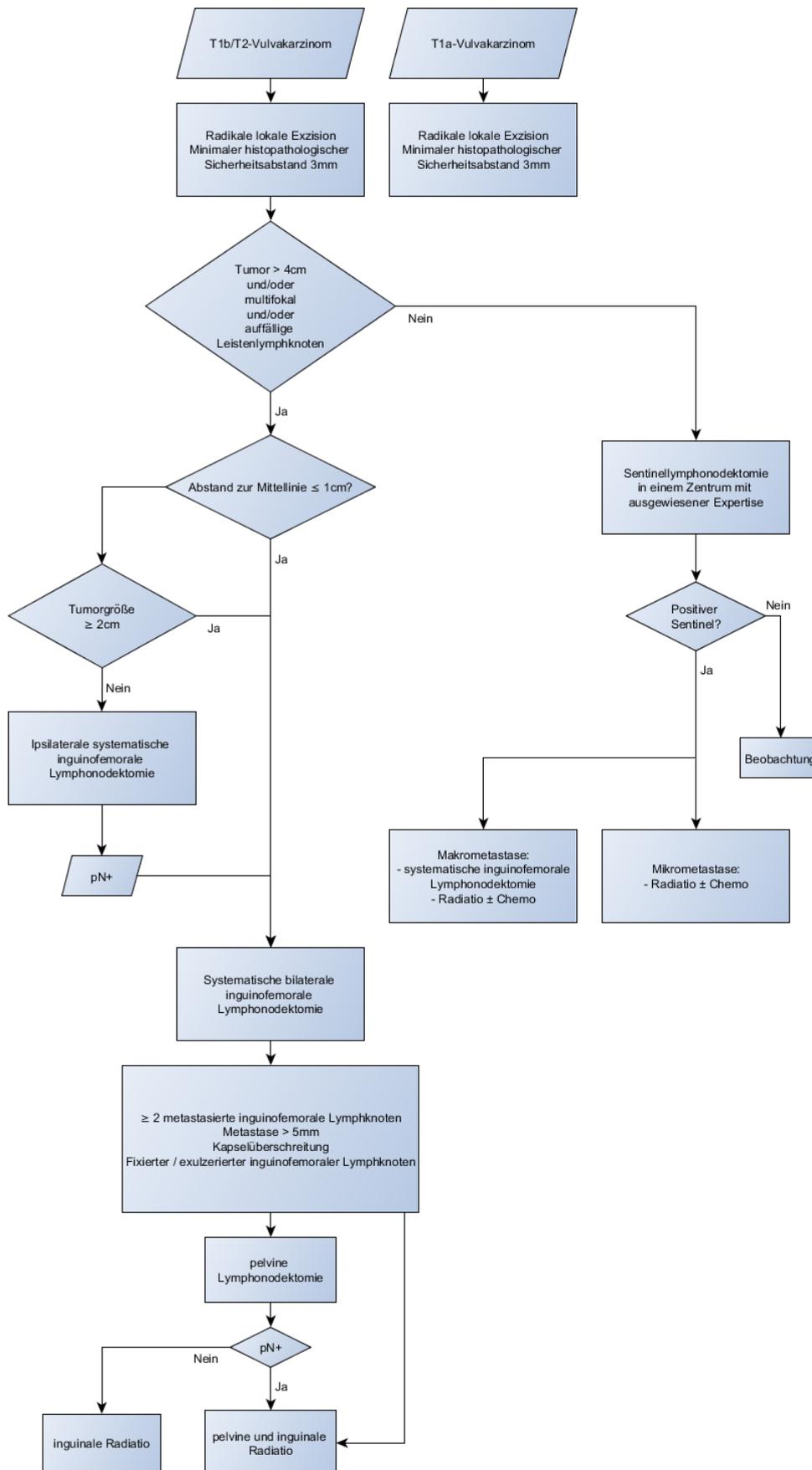


Abb. 8: Algorithmus zur Therapie von pT1b/pT2 Vulvakarzinomen

## 1.2 Sentinellymphonodektomie

### 1.2.1 Konzept

Als Sentinellymphknoten werden diejenigen Lymphknoten bezeichnet, die im Abflussgebiet der Lymphe eines Tumors an erster Stelle liegen. Falls der Sentinellymphknoten Tumorzellen enthält, steigt die Wahrscheinlichkeit für weitere Tumorzellen in den nachgeschalteten Lymphknoten. Sind die Sentinellymphknoten dagegen tumorfrei, ist die Wahrscheinlichkeit für andere Lymphknotenmetastasen gering (Abb. 9).

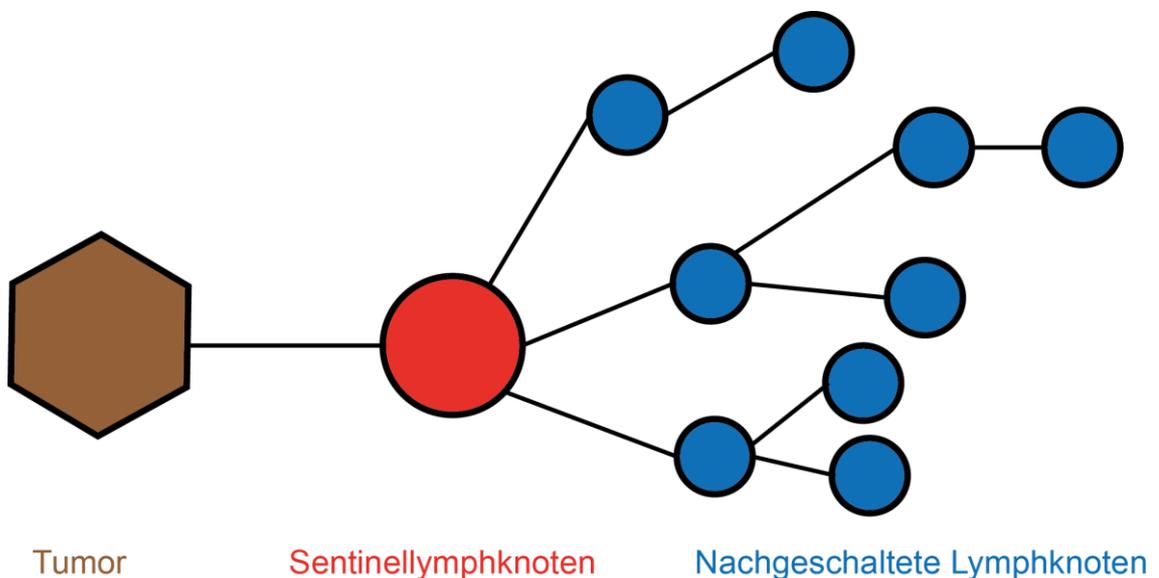


Abb. 9: Konzept des Sentinellymphknotens

Zur Darstellung des Sentinellymphknotens wird eine Substanz peritumoral um den Primärtumor injiziert. Diese wird über die Lymphgefäße in die erste Lymphknotenstation, der/die Sentinellymphknoten, abtransportiert und dort vorübergehend gespeichert. Es stehen zwei verschiedene Substanzen zur Verfügung: Ein blauer Farbstoff (Patentblau), welcher visuell detektiert werden kann oder Technetium-99m-markiertes Nanokolloid, welches mittels einer Handgammasonde intraoperativ apparativ detektiert werden kann. Der Vorteil des Farbstoffs besteht in der fehlenden Strahlenbelastung und der unmittelbaren visuellen intraoperativen Detektion. Mit Hilfe von radioaktivem Technetium kann dagegen schon präoperativ mit einer Lymphabflussszintigraphie die Lokalisation und die Anzahl des/der Sentinellymphknoten vorausgesagt werden. Des Weiteren kann vor Inzision der Leistenhaut der/die

Sentinellymphknoten mit einer Handgammasonde detektiert werden, sodass die Inzision möglichst klein sein kann. Beim Vulvakarzinom werden die Substanzen sowohl getrennt als auch kombiniert eingesetzt. Die Detektionsrate beim Vulvakarzinom ist sehr gut (50,52–54). Die detektierten Sentinellymphknoten werden anschließend in einem Schnellschnitt und später mittels HE-Färbung und Ultrastaging untersucht. Bei Vorlage eines negativen Sentinellymphknotens erfolgt keine weitere Therapie der Lymphknoten, im Falle eines positiven Sentinellymphknotens folgt der Sentinellymphonodektomie eine systematische inguinofemorale Lymphknoten-dissektion. Dieses Konzept ermöglicht Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten, auf eine komplette Dissektion der inguinofemorale Lymphknoten zu verzichten. Ziel ist die Reduktion der Morbidität bei ähnlicher Mortalität.

### **1.2.2 Anfänge der Sentinellymphonodektomie**

1959 beschrieb Gould et al. erstmals einen „sentinel node“ im Zusammenhang mit dem Karzinom der Parotis (55). 1977 wurde das Konzept der Sentinellymphknotentechnik durch Cabanas für das Peniskarzinom beschrieben. Cabanas postulierte den Sentinellymphknoten als erste Lymphknotenstation des Penis und als Prädi-  
lektionsstelle für eine lymphogene Metastasierung beim Peniskarzinom. Dieser Sentinellymphknoten sollte an der Mündung zur Vena saphena magna zu finden sein (56). 1991 beschrieben Wong et al. Isosulfan Blau als optimalen Farbstoff zur Darstellung der Lymphgefäße und zeigten die Durchführbarkeit einer Lymphonodektomie nach intradermaler Injektion von Isosulfan Blau am Katzenmodell (57). 1992 beschrieben Morton et al. erstmals die Darstellung der Lymphgefäße und des Sentinellymphknotens mittels moderner Sentinellymphonodektomie beim malignem Melanom des Menschen. Intradermal injiziertes Isosulfan Blau färbte die drainierenden Lymphgefäße und den Sentinellymphknoten blau. In 82% konnte ein Sentinellymphknoten detektiert werden, die falsch-negativ Rate lag bei unter 1% (58). Alex und Krag zeigten 1993 eine mögliche Kombination mit einem radioaktiven Tracer zur Detektion des Sentinellymphknotens am Katzenmodell (59). Seither gab es zahlreiche Studien zur Sentinellymphonodektomie bei verschiedenen Tumorentitäten. Für das Mammakarzinom konnten sehr niedrige Rezidivraten in den axillären Lymphknoten nach Sentinellymphonodektomie nachgewiesen werden und eine erheblich geringere Morbidität und dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Patientinnen nach systematischer axillärer Lymphonodektomie

(60–63). 2001 änderte das *American Joint Committee on Cancer* die Richtlinien für das Staging des malignen Melanoms. Die Sentinellymphonodektomie sollte zukünftig standardmäßig zur Bestimmung des Nodalstatus im Rahmen des pathologischen Stagings durchgeführt werden (64). Auch beim Prostatakarzinom konnten Weckermann et al. 2007 zeigen, dass neben der systematischen Lymphonodektomie eine zusätzliche Sentinellymphonodektomie die Sensitivität der Beurteilung der Lymphknoten erhöht. Mit Hilfe der Sentinellymphonodektomie steigt die Wahrscheinlichkeit, metastatische Lymphknoten beim Prostatakarzinom zu finden, da mehr als die Hälfte der Patienten positive Lymphknoten außerhalb der Standardregion aufweisen (65). Neben dem malignem Melanom, dem Mammakarzinom, Vulvakarzinom und Prostatakarzinom wird die Sentinellymphonodektomie auch in einigen anderen Tumorentitäten als experimentelles Verfahren durchgeführt (66–68).

### **1.2.3 Sentinellymphonodektomie in der Therapie des Vulvakarzinoms**

1979 beschrieben DiSaia et al. erstmals das Konzept des Sentinellymphknotens beim Vulvakarzinom. Sie postulierten die superfiziellen Lymphknoten als Sentinellymphknoten (69). 1981 publizierten Chu et al. Daten über Metastasen in den femoralen Lymphknoten trotz negativer superfizieller inguinaler Lymphknoten (70). Die superfizielle inguinale Lymphonodektomie erwies sich auch in der GOG-Studie 74 als unzureichend und mit einer hohen Rezidivrate assoziiert. Bei 15,6% von 121 Frauen, welche zwischen 1983 und 1989 operiert wurden, kam es nach superfizieller inguinaler Lymphonodektomie zu Rezidiven. 8,2% der Frauen litten an einem Lokalrezidiv der Vulva; 7,3% der Frauen litten an einem Rezidiv der Leistenlymphknoten. Die Studie zeigte einen signifikanten Unterschied des rezidivfreien Intervalls zwischen den Frauen, die mit oberflächlicher inguinaler Lymphonodektomie operiert wurden und historischen Kontrollen, die durch radikale Vulvektomie und beidseitige systematische inguiofemorale Lymphonodektomie operiert wurden (71). Die Annahme, dass bei Frauen mit Leistenrezidiv weniger superfizielle Lymphknoten entfernt wurden im Vergleich zu Frauen ohne Rezidiv, konnte nicht bestätigt werden (72). Gordinier et al. bestätigten eine hohe Rezidivrate (8,7%) der Leistenlymphknoten bei Frauen nach superfizieller inguinaler Lymphonodektomie und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 63 Monaten (73). Aufgrund der hohen

Rezidivraten wurde die oberflächliche inguinale Lymphonodektomie nicht weiter durchgeführt und stattdessen wieder die systematische inguinofemorale Dissektion der Leistenlymphknoten beim Vulvakarzinom durchgeführt (74,75). 1994 publizierten Levenback et al. erste Daten über die Durchführbarkeit der Sentinellymphonodektomie mit Hilfe von Isosulfan Blau bei 9 Vulvakarzinompatientinnen (76). Die superfiziellen Lymphknoten wurden nun nicht länger als Sentinellymphknoten betrachtet, sondern die sich blau färbenden Lymphknoten nach intradermaler Injektion eines blauen Farbstoffs. Die Studie wurde auf 21 Patientinnen erweitert. Bei 18 Patientinnen (86%) bzw. in 19 Leisten (66%) konnte ein Sentinellymphknoten detektiert werden. Es zeigte sich kein Fall, in dem ein non-Sentinellymphknoten positiv war und ein Sentinellymphknoten negativ (77). 1997 wiesen DeCesare et al. an 10 Patientinnen eine hohe Identifikationsrate bei Verwendung des radioaktiven Tracers Technetium zur Bestimmung des Sentinellymphknotens nach (78). 1998 publizierten de Hullu et al. eine 100%ige Detektionsrate für den Sentinellymphknoten bei der kombinierten Anwendung des radioaktiven Tracers Technetium und Isosulfan Blau an 10 Patientinnen. Die Sentinellymphknoten konnten primär alle mit Hilfe einer Hand-Gammasonde aufgesucht werden. In 56% der Fälle waren die entnommenen Sentinellymphknoten blau gefärbt. Eine anschließende systematische inguinofemorale Lymphonodektomie konnte keine falsch-negativen Sentinellymphknoten nachweisen (79). Echt et al. beschrieben 1999 eine Detektionsrate von 75% unter Verwendung von Lymphazurin (Isosulfan Blau) beim Vulvakarzinom (80). In all diesen Studien wurde die Sentinellymphonodektomie durch eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie ergänzt. Es zeigte sich eine gute Durchführbarkeit der Sentinellymphonodektomie mit einer hohen Detektionsrate des Sentinellymphknotens bei Patientinnen mit Vulvakarzinom. In nachfolgenden Studien sollte nun die Sensitivität und Spezifität als auch der positive und negative Vorhersagewert bestimmt werden. Dazu folgte jeder Sentinellymphonodektomie eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie.

Die erste größere Präzisionsstudie beim frühinvasiven Vulvakarzinom wurde 1999 von Ansink et al. publiziert. Sie führten die Sentinellymphonodektomie unter Verwendung von Isosulfan Blau an insgesamt 51 Patientinnen durch. Das Ergebnis war ernüchternd: Die Detektionsrate der Sentinellymphknoten lag bei 56% der Leisten, 2 falsch-negativen Sentinellymphknoten und damit einem negativen prädiktiven Wert von nur 95% (38). Levenback et al. verwendeten ebenfalls zur Markierung

des Sentinellymphknotens Isosulfan Blau und publizierten eine Detektionsrate von 75% der Leisten an insgesamt 52 Patientinnen. Falsch-negative Sentinellymphknoten wurden nicht beschrieben (41). Die Detektionsrate unter Verwendung von Isosulfan Blau war zu niedrig, sodass andere oder zusätzliche Markierungsverfahren dringend indiziert waren. De Cicco et al. veröffentlichten im Jahr 2000 die Ergebnisse von 37 Patientinnen, bei welchen der radioaktive Tracer Technetium zur Markierung des Sentinellymphknotens verwendet wurde. Noch im selben Jahr veröffentlichten auch De Hullu et al. ihre Ergebnisse von 59 Patientinnen, bei welchen Isosulfan Blau und der radioaktive Tracer Technetium in Kombination verwendet wurden. In beiden Studien zeigten sich eine Detektionsrate von 100% und keine falsch-negativen Sentinellymphknoten (39,40). In den folgenden Jahren veröffentlichten viele Wissenschaftler ihre Ergebnisse und konnten einstimmig hohe Detektionsraten und niedrige falsch-negativ Raten nachweisen, vor allem bei Verwendung von Isosulfan Blau und Technetium (42–49). 2008 publizierten Hampl et al. die im Rahmen der AGO in Deutschland durchgeführte Studie mit 127 Patientinnen. Es handelt sich um die bis dahin größte Präzisionsstudie. Es zeigte sich eine hohe Detektionsrate von 98% (125/127 Patientinnen) und eine falsch-negativ Rate von 7,7%. Diese falsch-negativ Rate war im Vergleich zu vorherigen Studien hoch. Eine Erklärung könnte die Inklusion von Patientinnen mit großen Tumoren (T1 bis T3) sein, da 2 Patientinnen mit falsch-negativen Sentinel Lymphknoten an großen Tumoren (40mm und 56mm) litten. Des Weiteren handelte es sich in allen Fällen um Mittellinienkarzinome. Erfahrungen im Umgang mit der Sentinellymphonodektomie waren keine Voraussetzung für eine Beteiligung an der deutschen Multicenterstudie (50). 2010 beschrieben Radziszewski et al. eine falsch-negativ Rate von 27% bei 62 Patientinnen. Entgegen vorheriger Studien konnte eine Überlegenheit der Sentinellymphonodektomie nicht bestätigt werden. Die Wissenschaftler forderten bei Anwendung dieser Technik eine ausgewiesene Expertise des Teams (51). 2012 wurde die größte Präzisionsstudie von Levenback et al publiziert (GOG-173). 452 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen mit Tumoren  $\geq 2\text{cm}$  und  $\leq 6\text{cm}$ . Der negative prädiktive Wert lag bei 3,7% und bei Frauen mit Tumoren kleiner als 4 cm nur noch bei 2,0%. Auch hier wurde die Abhängigkeit des Verfahrens vom Tumordurchmesser deutlich (21). Die nachfolgende Tabelle fasst alle relevanten Präzisionsstudien zusammen (Tab.4).

Autor	Patientinnen (n)	Isosulfan Blau/Methylen Blau	Radioaktiver Tracer	Lymphszintigraphie	Detektionsrate (%)	Falsch-Negative	Referenz
Ansink 1999	51	ja	nein	nein	56% der Leisten	2	(38)
De Cicco 2000	37	nein	ja	ja	100%	0	(39)
De Hullu 2000	59	ja	ja	ja	100%	0	(40)
Levenback 2001	52	ja	nein	nein	75% der Leisten; 88% der Patientinnen	0	(41)
Sliutz 2002	26	nein	ja	ja	100%	0	(42)
Moore 2003	21	ja	ja	ja	100%	0	(43)
Puig-Tintoré 2003	26	ja	ja	ja	96%	0	(44)
Merisio 2005	20	nein	ja	ja	100%	1	(45)
Hauspy 2007	42	ja	ja	nein	95%	0	(46)
Rob 2007	16 43	ja ja	nein ja	nein ja	69% 100%	1 0	(47)
Vidal-Sicart 2007	50	ja	ja	ja	98%	0	(48)
Nyberg 2007	47	ja	ja (40/47)	nein	98%	1	(49)
HAMPL 2008	127	ja (8/127 ausschließlich Isosulfan Blau)	ja (72/127 ausschließlich radioaktiver Tracer)	ja	98%	3	(50)
Radziszewski 2010	62	ja	ja	ja	99%	7	(51)
Levenback 2012	452	ja	ja (in den ersten 2 Jahren optional, danach immer)	ja (in den ersten 2 Jahren optional, danach immer)	92%	11	(21)

**Tabelle 4: Präzisionsstudien zur Sentinellymphonodektomie beim frühinvasiven Vulvakarzinom**

Nach guten Ergebnissen der Präzisionsstudien mit hohen Detektionsraten und meist niedrigen falsch-negativ Raten wurden im Folgenden Validationsstudien durchgeführt, um die Sentinellymphonodektomie endgültig in die Therapie des Vulvakarzinoms zu integrieren. Bei Patientinnen mit negativen Sentinellymphknoten wurde auf eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie verzichtet. Bei Patientinnen mit positivem Sentinellymphknoten folgte eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie. Die größte Studie (n= 403) zur inguinalen Rezidivrate nach Sentinellymphonodektomie war die holländische Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V-I). Die inguinale Rezidivrate war mit 2,3% bei Frauen mit unifokalem Vulvakarzinom erfreulich niedrig (n=256) und die Morbidität signifikant reduziert (52). Robison et al. wiesen eine inguinale Rezidivrate von 5,2% nach (n=56) und ebenfalls eine akzeptable Rate an postoperativen Komplikationen (81). Grootenhuis et al. ergänzten 2016 die GROINSS-V-I Studie um Langzeitergebnisse (82) mit einer inguinalen Rezidivrate von 2,5% der Sentinel-negativen Frauen. Beide prospektiven Studien zeigten zufriedenstellende Ergebnisse der Sentinellymphonodektomie in der Therapie des frühinvasiven Vulvakarzinoms, sodass die Sentinellymphonodektomie seit 2015 in der aktuellen Leitlinie 2015 bei ausgewählten Patientinnen als Alternative zur systematischen inguinofemoralen Lymphonodektomie empfohlen wird.

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Das Vulvakarzinom wurde lange zu den seltenen Tumorerkrankungen der Frau gezählt. In den letzten Jahren zeigte sich jedoch in vielen Ländern ein Anstieg der Inzidenz des Vulvakarzinoms, besonders bei jüngeren Frauen (3–6).

Da die Metastasierung primär lymphogen in die Leistenlymphknoten erfolgt, ist der wichtigste prognostische Faktor beim Vulvakarzinom das Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung (20).

Die Standardtherapie des frühinvasiven Vulvakarzinoms mit einer Invasionstiefe  $>1\text{mm}$  war neben der Resektion des Lokalbefundes die systematische ipsi- oder bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie je nach Lage des Tumors. Bei streng einseitig gelegenen Tumoren erfolgte eine ipsilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie, bei mittelliniennahen Tumoren mit einem Abstand zur Mittellinie  $<1\text{cm}$  eine bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie. Die operative Entfernung, insbesondere der inguinofemorale Lymphknoten, war aber mit einer hohen Rate (20–70%) an postoperativen Komplikationen versehen, wie Lymphozelen, Lymphödeme der Beine, Erysipele und Wundinfektionen. Diese hohe Morbidität bedeutete für die Frauen einen enormen Verlust an Lebensqualität (27–29).

Aus diesem Grund wurde intensiv nach onkologisch sicheren Techniken mit geringerer Morbidität zur präzisen Vorhersage des metastatischen Befalles der inguinalen Lymphknoten gesucht, ohne systematische inguinofemorale Lymphonodektomie. Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung einzige verfügbare prospektive Studie zur onkologischen Sicherheit nach Sentinellymphonodektomie war die GROINS-V-I Studie, welche die Sentinellymphonodektomie zu einem sicheren Verfahren beim frühinvasiven Vulvakarzinom mit signifikant geringerer Morbidität im Vergleich zur systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie erklärte (52). Patientinnen mit frühinvasivem Vulvakarzinom und einem maximalen klinischen Tumordurchmesser  $\leq 4\text{cm}$  wurden nicht mehr obligat die gesamten inguinofemorale Lymphknoten entfernt, sondern, nach entsprechender Aufklärung der Patientin und dem Vorliegen einer Einwilligungserklärung, die Sentinellymphknoten präoperativ radioaktiv markiert und unter Verwendung einer Gammasonde intraoperativ detektiert und selektiv entfernt. Wiesen die Sentinellymphknoten eine Metastase auf,

wurden die gesamten inguinofemorale Leistenlymphknoten reseziert. Waren die Sentinellymphknoten tumorfrei, wurde auf eine anschließende systematische inguinofemorale Lymphonodektomie verzichtet und die Sentinel-negativen Frauen weiter im Hinblick auf ein inguinales Rezidiv beobachtet.

Neben der GROINS-V-I Studie (n=403) waren keine weiteren Daten zur inguinalen Rezidivhäufigkeit nach Sentinellymphonodektomie verfügbar. Ziel unserer Studie war die gezielte Nachbeobachtung der Vulvakarzinompatientinnen, welche zwischen Mai 2009 und Mai 2013 an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf neben der Resektion des Primarius mit einer Sentinellymphonodektomie operiert wurden, da die Sentinellymphonodektomie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch als ein experimentelles Verfahren zur Therapie von Patientinnen mit frühinvasivem Vulvakarzinom galt. Unser Ziel war es, die Sicherheit der Sentinellymphonodektomie mit Hilfe der Daten der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, einem in der Behandlung des Vulvakarzinoms in Deutschland spezialisierten Zentrum, weiter zu validieren und diese in Bezug auf die Leistenrezidivrate und das Überleben der Frauen auszuwerten. Der Fokus der Studie lag vor allem auf dem Auftreten eines Rezidivs in den Leistenlymphknoten nach Sentinellymphonodektomie. Es sollte die Rezidivhäufigkeit sowohl an der Vulva als auch in den Leisten dokumentiert werden und in Abhängigkeit zur Größe und Histologie des Tumors analysiert werden. Statistisch aufgearbeitet werden sollte unter anderem die Anzahl der entfernten Sentinellymphknoten und ggf. non-Sentinellymphknoten, die Häufigkeit von metastatisch befallenen Sentinellymphknoten, die Häufigkeit der nachfolgenden systematischen inguinofemorale Lymphonodektomien und die Anzahl der Frauen, die nur mit einer Sentinellymphonodektomie behandelt wurden. Erfasst werden sollte auch die postoperative Lebensqualität der Frauen nach Sentinellymphonodektomie mittels eines speziell dafür erstellten Fragebogens.

Inzwischen ist die Sentinellymphonodektomie ein gut etabliertes Verfahren zur Therapie des frühinvasiven Vulvakarzinoms und wird in der 2015 aktualisierten Leitlinie der DGGG bei bestimmten Indikationen als Alternative zur systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie empfohlen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientinnenkollektiv

In die Studie wurden 78 Patientinnen aufgenommen, die zwischen Mai 2009 (27.5.2009) und Mai 2013 (31.05.2013) in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf an ihrem Vulvakarzinom mittels Sentinellymphonodektomie operiert worden waren. Alle Frauen litten an einem histologisch nachgewiesenen Plattenepithelkarzinom der Vulva in den Stadien pT1b oder pT2 mit einem maximalen klinischen Tumordurchmesser von 4cm und einer minimalen Tumordinvasionstiefe von 1,1mm. Die Lokalisation und Größe des Tumors erlaubten eine sichere peritumorale Injektion des Radiopharmakons an vier Stellen. Die inguinalen Lymphknoten waren palpativ unauffällig. Die obligat durchgeführte präoperative Sonographie der Leisten zeigte keine suspekten inguinalen Lymphknoten und alle weiteren in Ausnahmefällen erhobenen Befunde, wie das Röntgen-Thorax, die Abdomen-Sonographie, die MRT und die CT der Leisten, zeigten ebenfalls keinen Verdacht auf Metastasen des Vulvakarzinoms. Bei der inguinalen Lymphknotenultraschalluntersuchung lag der Fokus auf einer Vergrößerung und/oder einer Veränderung der Targetstruktur der Lymphknoten. Eine Vergrößerung, aber insbesondere eine Veränderung oder Auflösung der Targetstruktur, galt als Hinweis für das Vorliegen von Metastasen in den inguinalen Lymphknoten. Frauen mit suspekten inguinalen Lymphknoten wurden von der Sentinellymphonodektomie ausgeschlossen und mittels systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie therapiert (siehe aktuelle Leitlinie 2015 der DGGG). Patientinnen mit Carcinoma in situ, malignem Melanom, Basalzellkarzinom, Sarkom oder Adenokarzinom der Vulva waren für die Auswertung unserer Ergebnisse ungeeignet und wurden daher nicht berücksichtigt.

### 3.2 Markierungs- und Detektionsprotokoll

Zur Darstellung des Sentinellymphknotens wurde die Technik der Injektion eines radioaktiv markierten Nanocolloids gewählt. Am Tag vor der Operation wurde im Institut für Nuklearmedizin den Patientinnen <0,2ml 60MBq <sup>99m</sup>Tc-markiertes

Nanokolloid mit einer Partikelgröße von  $<80\text{nm}$  an vier Seiten peritumoral intradermal injiziert. Im Anschluss erfolgte die Lymphabflussszintigraphie zur Darstellung der Sentinellymphknoten. Die erste fokale Anreicherung des Technetiums wurde als Sentinellymphknoten gewertet. Nachgeschaltete Lymphknoten waren in vielen Fällen darstellbar und wurden ebenfalls als Sentinellymphknoten gewertet. Zu Beginn der Operation wurden die Sentinellymphknoten mittels einer Hand-Gammasonde in den beiden Leisten aufgesucht. Die Haut über der Stelle mit maximal detektierter Radioaktivität wurde markiert und anschließend inzidiert. Es folgte die Präparation und Exstirpation der Sentinellymphknoten unter Verwendung der Hand-Gammasonde. Alle Sentinellymphknoten wurden separat in die Histopathologie zur (Schnellschnitt-) Diagnostik geschickt. Überschüssiges Gewebe oder nicht markierte aber gut tastbare oder in der Umgebung des Sentinellymphknotens gelegene vergrößerte Lymphknoten, wurden als non-Sentinel Gewebe an die Histopathologie geschickt. Anschließend erfolgte die Standardoperation an der Vulva (lokale Exzision, Hemivulvektomie, radikale Vulvektomie). Falls die Sentinellymphknoten zum Schnellschnitt geschickt worden waren, wurde das Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung durch den Pathologen mitgeteilt. Bei Nachweis eines positiven Sentinellymphknotens folgte eine systematische ipsi- oder bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie: Entfernung des Lymphknotenfettgewebes kaudal des Leistenbandes, lateral des M. adductor longus und mediokranial des M. sartorius, sowie nach Eröffnung der Fascia cribriformis, Präparation der tiefen Lymphknoten medial der Vena femoralis und zwischen Arteria und Vena femoralis unter Schonung des Nervus femoralis. Bei negativen Sentinellymphknoten in der Schnellschnittdiagnostik oder bei Verzicht auf die Schnellschnittdiagnostik erfolgte vorerst keine weitere Dissektion der Leistenlymphknoten. Nur im Falle eines späteren Nachweises von Metastasen durch die endgültigen histopathologischen Untersuchungen mit Stufenschnitten und mit Immunhistochemie erfolgte sekundär ipsi- oder bilateral eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie. Allen Patientinnen wurde eine 10-er Redondrainage in die Leiste eingelegt.

### **3.3 Histologische Diagnostik**

Die Sentinellymphknoten wurden in der Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf histopathologisch aufgearbeitet und untersucht. Die Sentinellymphknoten

wurden dort in Analogie zur S3-Leitlinie Mammakarzinom/Sentinellymphknoten Mammakarzinom aufgearbeitet: Zur Schnellschnittdiagnostik wurden die Sentinellymphknoten mit einer Dicke über 0,5cm halbiert oder ansonsten als Ganzes prozessiert. Von dem Lymphknoten wurden 2 bis 3 Schnittstufen angefertigt und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt. Im Schnellschnitt negative Sentinellymphknoten wurden mittels Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Es folgte zunächst ein Schnitt, welcher erneut mit Haematoxylin-Eosin gefärbt wurde und ein weiterer Schnitt, welcher immunhistochemisch mittels CK-MNF aufgearbeitet wurde. Anschließend wurde der Sentinellymphknoten vollständig in Haematoxylin-Eosin Schnittstufen mit einem Abstand von jeweils 250 µm aufgearbeitet (Ultrastaging).

### **3.4 Postoperative Versorgung**

Postoperativ erfolgte das Duschen der Vulvawunde 2-mal täglich, eine tägliche Wundkontrolle und der Zug der Redondrainagen, sobald diese <30ml Sekret förderten. Die Patientinnen wurden aufgefordert, wenig zu sitzen und konnten in der Regel nach 5 bis 10 Tagen entlassen werden.

### **3.5 Follow-up**

#### **3.5.1 Nachsorge**

Die Patientinnen wurden aufgefordert, sich in den ersten beiden Jahren nach der Operation, alle 3 Monate in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorfs oder bei Ihrem niedergelassenen Gynäkologen, vorzustellen. Es sollten Komplikationen der Operation, und vor allem Lokal- und Leistenrezidive durch klinische und gegebenenfalls bildgebene Diagnostik und Biopsien, frühzeitig erkannt werden.

#### **3.5.2 Fragebögen**

Im August 2013 wurde speziell für die 78 Patientinnen ein Fragebogen erstellt und an diese verschickt. Mit dem Ausfüllen des Fragebogens endete die Nachbeobachtungszeit. Die Patientinnen wurden aufgefordert, diesen ausgefüllt an die Studienleiterin Frau Professor Dr. med. M. Hampl zurückzusenden. Der Fragebogen ist im Anhang unter zusätzlichem Material einzusehen.

Neben allgemeinen Fragen, wie dem Namen des behandelnden Frauenarztes, dem Datum der letzten Nachsorge und der Häufigkeit von Nachsorgeuntersuchungen, wurden Fragen bezüglich des Auftretens eines Rezidivs an der Vulva oder in den inguinalen Lymphknoten gestellt. Des Weiteren umfasste der Fragebogen Aspekte der postoperativen Lebensqualität. Dieser Fragen bezogen sich dabei auf eine Veränderung im Vergleich zum präoperativen Status.

## 3.6 Erfassung der Daten

### 3.6.1 Ethikantrag

Der Ethikantrag (Studennummer: 4037) zur Auswertung der Patientinnenakten und Nachbefragung der Patientinnen wurde ordnungsgemäß von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Dezember 2012 bewilligt.

### 3.6.2 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden die Patientinnenakten, das Krankenhausinformationssystem *Medico* und die Fragebögen verwendet. Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel und IBM SPSS (Version 23) ausgewertet. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung, dargestellt. Bei inferenzstatistischen Analysen wurden Ergebnisse mit  $p < 0,05$  als signifikant beurteilt. Angewendet wurden der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der exakte Test nach Fisher mit Angabe des Phi-Koeffizienten und der Einstichproben-t-Test.

Folgende Parameter wurden statistisch ausgewertet:

- Alter bei der Operation
- Nachbeobachtungszeit (Dauer zwischen Operation und dem Ausfüllen des Fragebogens)
- größter Tumordurchmesser
- Lokalisation des Primärtumors (vorderer / lateraler / hinterer Vulvabereich)
- Infiltrationstiefe des Primärtumors
- minimaler Abstand zur Präparategrenze bzw. minimaler Sicherheitsabstand

- Tumortyp (verhornendes / nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom)
- Klassifikation des Primärtumors (pT1b / pT2)
- Lymphgefäßeinbruch des Primärtumors
- Blutgefäßeinbruch des Primärtumors
- Nerveninfiltration des Primärtumors
- Grading des Primärtumors
- Operation an der Vulva (Tumorexzision/partielle/radikale Vulvektomie)
- Defektdeckung der Vulva (Primäradaptation oder Lappenplastik)
- Szintigraphische Detektionsrate
- intraoperative Detektionsrate
- Anzahl der entfernten Sentinel-Lymphknoten pro Leiste
- Anzahl der inguinalen Metastasen bei Frauen mit positivem Metastasen-nachweis
- Anzahl entfernter inguinaler Lymphknoten (non-Sentinellymphknoten plus Sentinellymphknoten)
- größter Durchmesser der Metastasen
- Kapseldurchbruch der Metastasen
- Anzahl der Patientinnen, die pelvin operiert wurden
- Anzahl entfernter pelviner Lymphknoten
- Anzahl der Patientinnen mit adjuvanter Therapie der Leiste
- Überleben der Patientinnen
- Anzahl an Lokalrezidiven und ihr zeitliches Auftreten
- Anzahl an inguinalen Rezidiven und ihr zeitliches Auftreten
- postoperative Lebensqualität
- postoperative Belastbarkeit
- Auswirkungen der Operation auf das Arbeitsvolumen
- Postoperativ entstandene Inkontinenz
- postoperativ entstandene andere Miktionsbeschwerden
- postoperativ entstandene Defäkationsbeschwerden
- postoperativ entstandene Beschwerden beim Sitzen
- postoperative Veränderungen des Geschlechtsverkehrs

78 Patientinnen wurden im angegebenen Zeitraum (s.o.) neben der Resektion des Primärtumors mit Sentinellymphonodektomie therapiert. Bei 15 Frauen folgte auf

die Sentinellymphonodektomie eine ipsi- oder bilaterale systematische Lymphonodektomie. Aus diesem Grund wurden zur statistischen Aufarbeitung die Frauen, die nur mit Sentinellymphonodektomie operiert wurden und die Frauen mit Sentinellymphonodektomie und anschließender ipsi- oder bilateraler Lymphonodektomie, retrospektiv in zwei Gruppen aufgeteilt.

Gruppe 1 umfasste 63 Patientinnen, welche nur mit Sentinellymphonodektomie therapiert wurden.

Gruppe 2 umfasste 15 Patientinnen, welche mit Sentinellymphonodektomie und anschließender ipsi- oder bilateraler systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie therapiert wurden.

Der Schwerpunkt der Auswertung und der Diskussion lag auf den Sentinel-negativen Frauen der Gruppe 1.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Gruppen

*Gruppe 1* umfasste 63 Patientinnen. Bei allen Patientinnen waren der oder die entnommenen Sentinellymphknoten histopathologisch ohne Nachweis von Metastasen (negativ). Es erfolgte in dieser Gruppe nur eine Entfernung der Sentinellymphknoten, eine weitere Dissektion der inguinofemorale Lymphknoten erfolgte bei negativem Sentinellymphknoten nicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 17,61 Monate. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit lag bei 4,01 Monaten, die längste Nachbeobachtungszeit bei 50,82 Monaten. 21 Patientinnen (33,33%) hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten.

*Gruppe 2* umfasste 15 Patientinnen, bei denen der/die Sentinellymphknoten metastatisch befallen waren (positiv) und deshalb die inguinofemorale Lymphonodektomie angeschlossen wurde. Bei 9 Patientinnen erfolgte eine ipsilaterale systematische inguinofemorale Lymphonodektomie, bei 6 Patientinnen eine bilaterale systematische inguinofemorale Lymphonodektomie und bei allen 15 Patientinnen eine leitliniengerechte Nachbehandlung, falls indiziert (pelvine Lymphonodektomie bzw. Radiochemotherapie). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16,11 Monate. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit lag bei 3,65 Monaten, die längste Nachbeobachtungszeit bei 34,52 Monaten. 3 Patientinnen (20%) hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten.

### 4.2 Alter der Patientinnen

Das Durchschnittsalter der *Gruppe 1* betrug zum Zeitpunkt der Operation 57,7 Jahre (Median=54 Jahre). Die jüngste Patientin war 23 Jahre und die älteste Patientin 90 Jahre alt (Abb. 10).

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen der *Gruppe 2* betrug 48,3 Jahre (Median=48 Jahre). Das Alter der jüngsten Patientin betrug 21 Jahre und das Alter der ältesten Patientin 81 Jahre (Abb. 11).

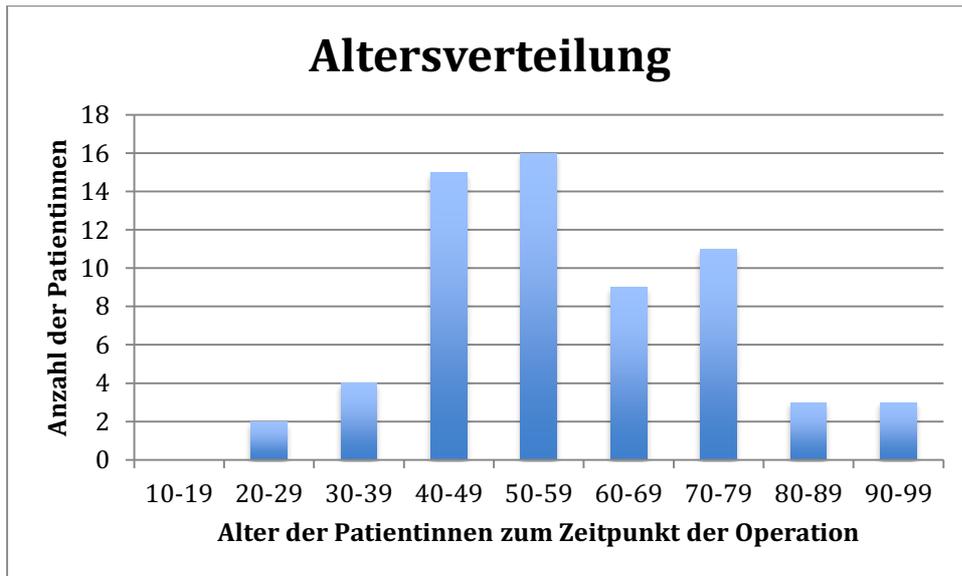


Abb. 10: Altersverteilung Gruppe 1 (n=63)

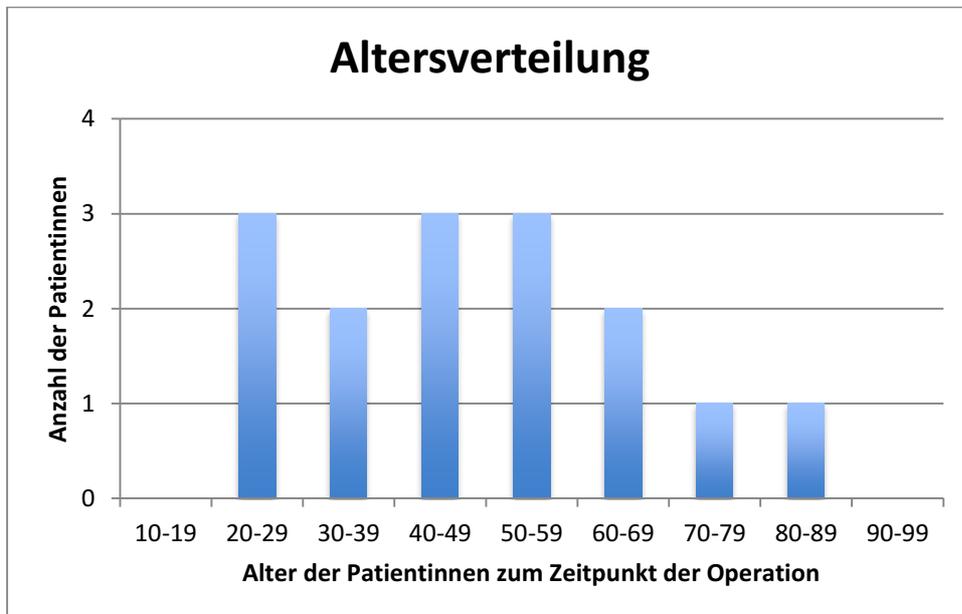


Abb. 11: Altersverteilung der Gruppe 2 (n=15)

### 4.3 Tumorcharakteristika

Bei 53 Patientinnen (84,13%) der *Gruppe 1* handelte es sich um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom (dazu wurden auch gering verhornende Plattenepithelkarzinome gezählt), bei 10 Patientinnen (15,87%) um ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (Abb. 12).

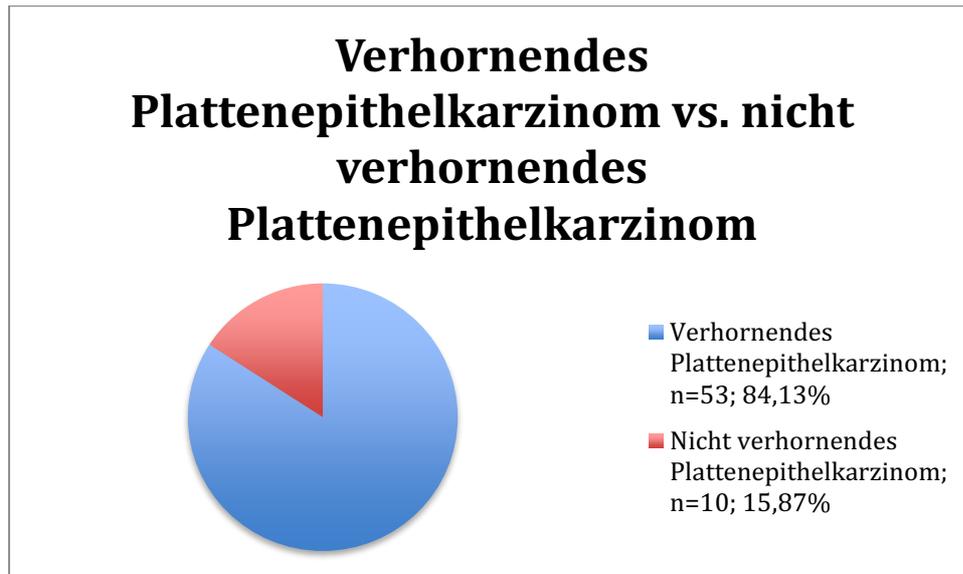


Abb. 12: Verhornendes vs. nicht verhornendes Plattenepithelkarzinoms der Gruppe 1

Die Patientinnen hatten im Mittel einen maximalen Tumordurchmesser von 12,99 mm (M=10; SD=9,07). Der kleinste Tumordurchmesser lag bei 0,95 mm und der größte Tumordurchmesser bei 40 mm. Die Tumoren wiesen im Mittel eine Infiltrationstiefe von 3,14mm (M=2,5; SD=2,25) auf. Die geringste Invasionstiefe lag bei 1,1mm und die maximale Invasionstiefe bei 15mm. 61 Patientinnen (96,83%) litten an einem unifokalen Tumor, während 2 Patientinnen (3,17%) an einem multifokal wachsenden Tumor litten. Bei 41 Patientinnen (65,08%) war der Tumor im vorderen Vulvabereich, bei 13 Patientinnen (20,63%) im lateralen Vulvabereich und bei 9 Patientinnen (14,29%) im hinteren Vulvabereich lokalisiert (Abb. 13).

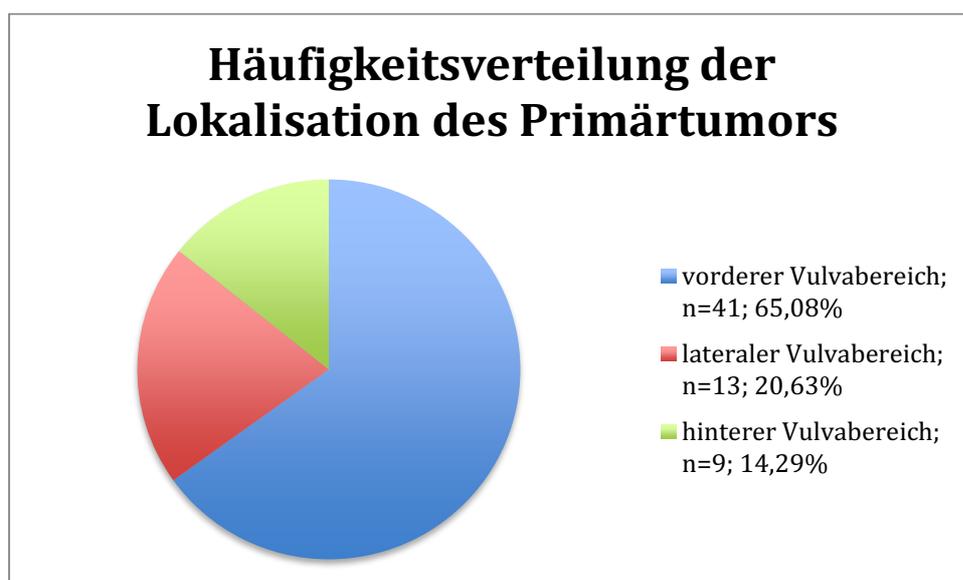


Abb. 13: Lokalisation des Primärtumors der Gruppe 1

Die Differenzierung des Primärtumors reichte von 8 Patientinnen (12,90%) mit Grading 1, über 50 Patientinnen (80,65%) mit Grading 2 bis zu 4 Patientinnen mit Grading 3 (6,45%). Bei einer Patientin war das Grading nicht angegeben (Abb. 14).

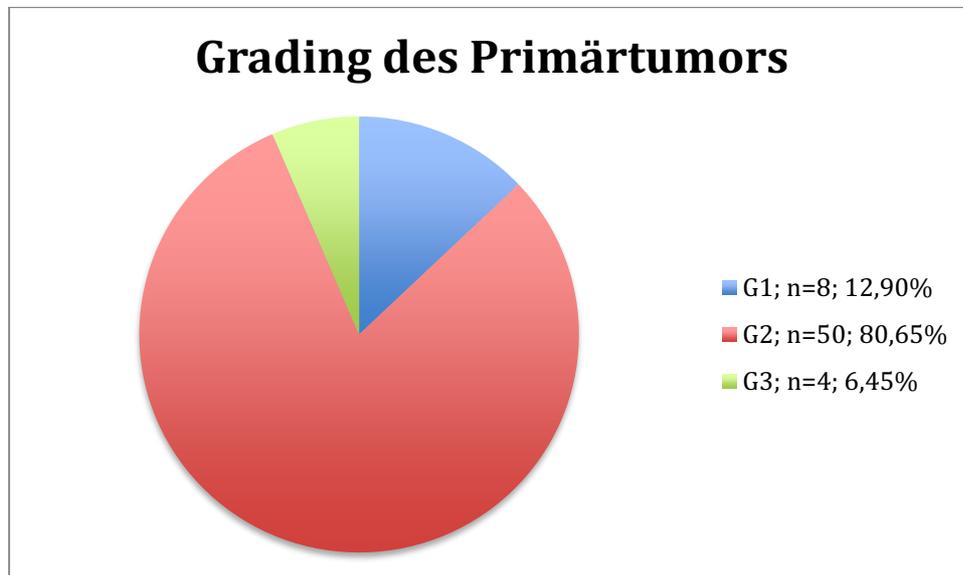


Abb. 14: Differenzierung des Primärtumors der Gruppe 1

Bei 56 Patientinnen (96,55%) zeigte sich kein Lymphgefäßeinbruch, bei 2 Patientinnen zeigte sich ein Lymphgefäßeinbruch (3,45%). Bei 5 Patientinnen war der Lymphgefäßeinbruch nicht angegeben. Eine der beiden Patientinnen mit Lymphgefäßeinbruch entwickelte nach 20 Monaten ein Rezidiv in der Leiste (s.u.). Keine der zwei Patientinnen entwickelte ein Lokalrezidiv. 58 Patientinnen (96,67%) zeigten keinen Blutgefäßeinbruch, 2 Patientinnen zeigten einen Blutgefäßeinbruch (3,33%). Bei 3 Patientinnen war ein Blutgefäßeinbruch nicht angegeben. Keine der beiden Patientinnen entwickelte ein Lokal- oder Leistenrezidiv. 50 Patientinnen (96,15%) zeigten keine Perineuralscheideninfiltration, 2 Patientinnen (3,85%) zeigten eine Perineuralscheideninfiltration. Bei 11 Patientinnen war eine Perineuralscheideninfiltration nicht angegeben. Eine der beiden Patientinnen mit Perineuralscheideninfiltration entwickelte nach 11 Monaten zwei Lokalrezidive an der vorderen Kommissur der Vulva und am Anus. Keine der beiden Patientinnen mit Perineuralscheideninfiltration entwickelte ein Leistenrezidiv. Der minimale Sicherheitsabstand (Abstand zur Präparategrenze) betrug bei Resektion des Primärtumors im Mittel 3,71mm (M=3mm). Der minimale Sicherheitsabstand reichte von 1mm bis zu 14mm.

Bei 14 Patientinnen (93,33%) der *Gruppe 2* handelte es sich um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom (dazu wurden auch gering verhornende Plattenepithelkarzinome gezählt), bei einer Patientin (6,67%) um ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (Abb. 15).

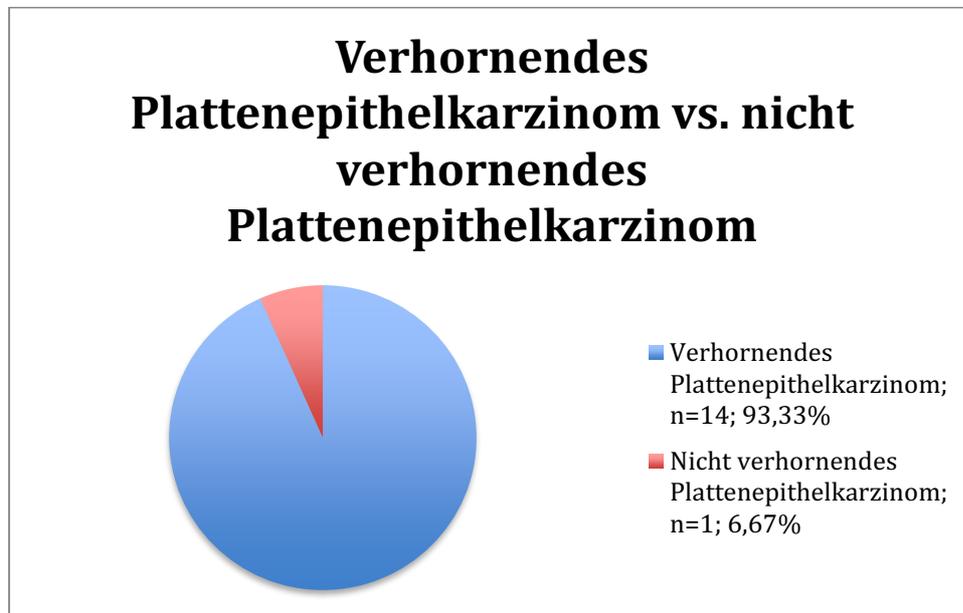


Abb. 15: Verhornendes vs. nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom der Gruppe 2

Die Patientinnen hatten im Mittel einen maximalen Tumordurchmesser von 27,79mm (M=26mm; SD=16,54). Der kleinste Tumordurchmesser lag bei 6mm und der größte Tumordurchmesser bei 57mm. Die Tumoren wiesen im Mittel eine Infiltrationstiefe von 5,45mm (M=4mm; SD=3,62) auf. Die geringste Invasionstiefe lag bei 1,8mm und die maximale Invasionstiefe bei 14mm. Alle Patientinnen litten an einem unifokalen Tumor. Bei 12 Patientinnen (80%) war der Tumor im vorderen Vulvabereich lokalisiert, bei 3 Patientinnen (20%) im lateralen Vulvabereich und bei keiner Patientin im hinteren Vulvabereich (Abb. 16).

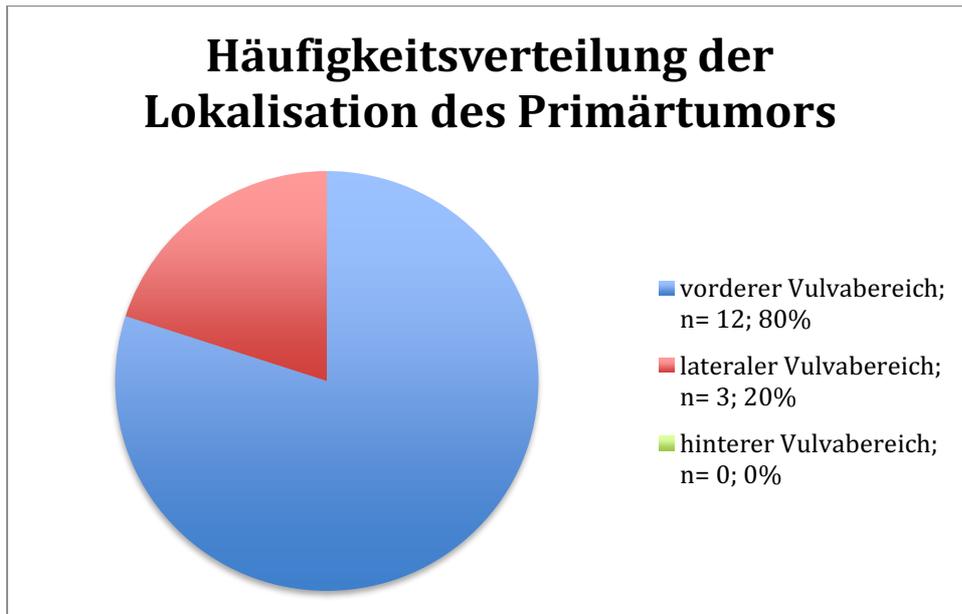


Abb. 16: Lokalisation des Primärtumors der Gruppe 2

Die Differenzierung des Primärtumors reichte von 12 Patientinnen (80%) mit Grading 2, über 3 Patientinnen (20%) mit Grading 3 (Abb. 17).

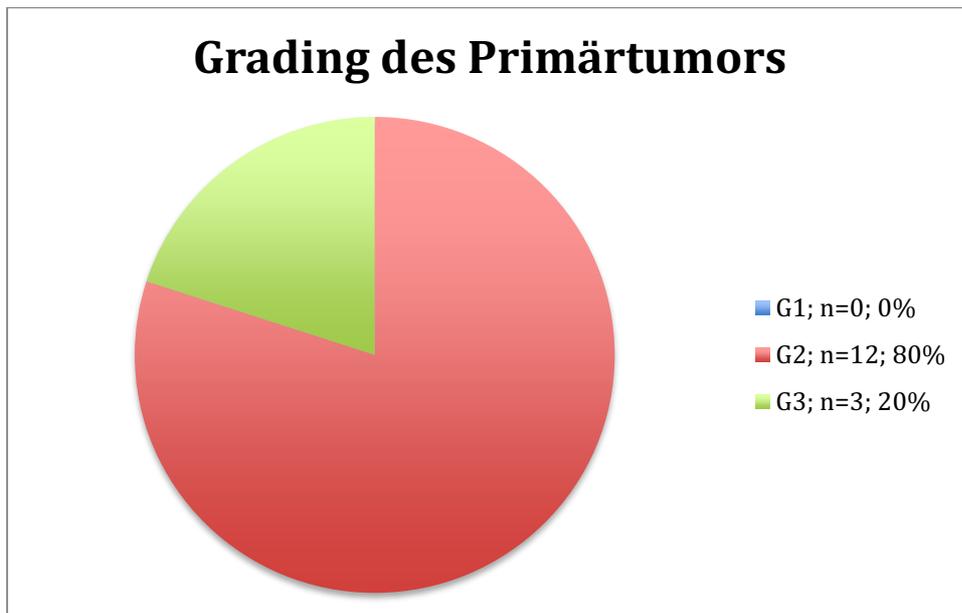


Abb. 17: Differenzierung des Primärtumors der Gruppe 2

Bei 7 Patientinnen zeigte sich ein Lymphgefäßeinbruch (50%). Bei einer Patientin war der Lymphgefäßeinbruch nicht angegeben. Keine Patientin zeigte einen Blutgefäßeinbruch. Bei einer Patientin war ein Blutgefäßeinbruch nicht angegeben. 11 Patientinnen (84,62%) zeigten keine Perineuralscheideninfiltration, 2 Patientinnen (15,38%) zeigten eine Perineuralscheideninfiltration. Bei 2 Patientinnen war eine

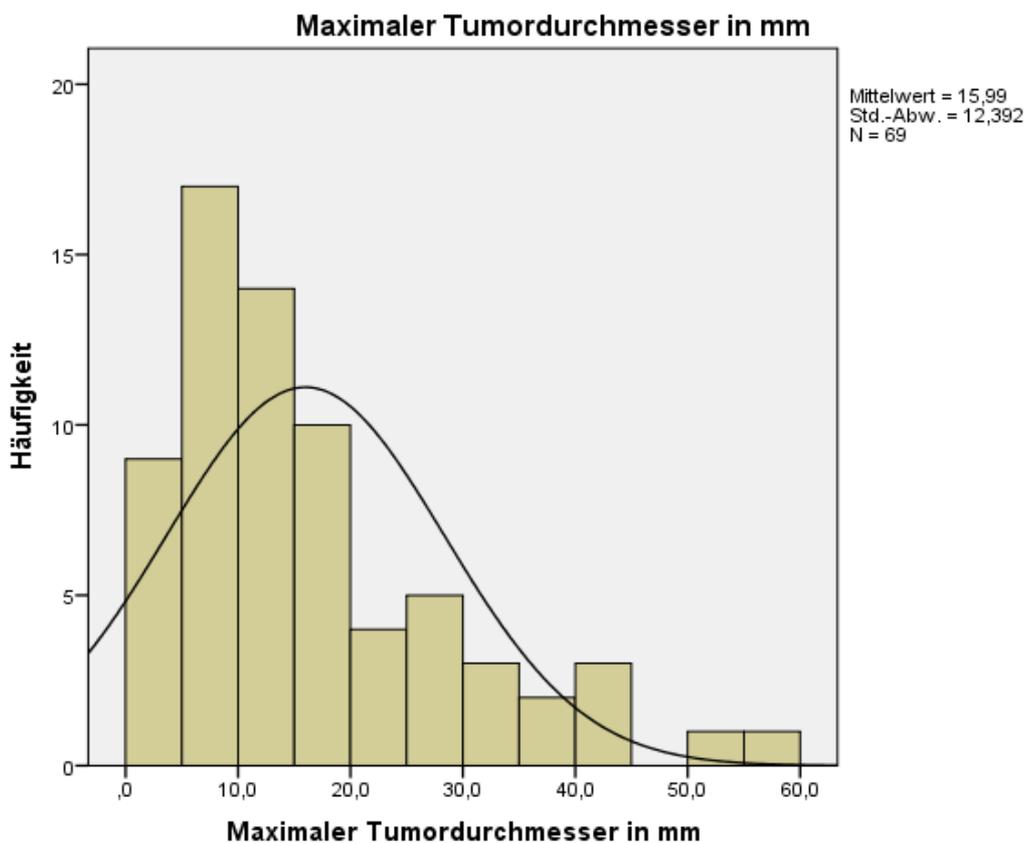
Perineuralscheideninfiltration nicht angegeben. Der minimale Sicherheitsabstand (Abstand zur Präparategrenze) betrug bei Resektion des Primärtumors im Mittel 1,83mm (M=1mm). Der minimale Sicherheitsabstand reichte von 0mm bis zu 6mm. Die Patientin, bei welcher der Tumor nicht in sano entfernt werden konnte, minimaler Sicherheitsabstand 0mm, wurde postoperativ bestrahlt.

Die Tumorcharakteristika von Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Abbildungen 18 und 19 zeigen Histogramme des maximalen Tumordurchmessers und der maximalen Infiltrationstiefe des gesamten Patientinnenkollektivs (n=78).

	Gruppe 1 (n=63)	Gruppe 2 (n=15)	P
Plattenepithelkarzinom	Verhornend; n=53 Patientinnen (84,13%)  Nicht verhornend; n=10 Patientinnen (15,87%)	Verhornend; n=14 Patientinnen (93,33%)  Nicht verhornend; n=1 Patientin (6,67%)	
Maximaler Tumordurchmesser	$\bar{x}$ =12,99mm (M=10mm) [0,95mm; 40mm]	$\bar{x}$ =27,79mm (M=26mm) [6mm; 57mm]	<0,01
Infiltrationstiefe	$\bar{x}$ =3,14mm (M=2,5mm) [1,1mm; 15mm]	$\bar{x}$ =5,45mm (M=4mm) [1,8mm;14mm]	<0,01
Grading	G1: n=8 (12,90%) G2: n=50 (80,65%) G3: n=4 (6,45%) *bei einer Patientin war das Grading nicht angegeben	G1: n=0 (0%) G2: n=12 (80%) G3: n=3 (20%)	0,11
Lymphgefäßeinbruch	L0: n=56 (96,55%) L1: n=2 (3,45%) *bei 5 Patientinnen war der	L0: n=7 (50%) L1: n=7 (50%) *bei 1 Patientin war der	<0,001

	Lymphgefäßeinbruch nicht angegeben	Lymphgefäßeinbruch nicht angegeben
Blutgefäßeinbruch	V0: n=58 (96,67%) V1: n= 2 (3,33%) *bei 3 Patientinnen war der Blutgefäßeinbruch nicht angegeben	V0: n=14 (100%) V1: n=0 (0%) *bei 1 Patientin war der Blutgefäßeinbruch nicht angegeben
Perineuralscheideninfiltration	Pn0: n=50 (96,15%) Pn1: n=2 (3,85%) *bei 11 Patientinnen war die Perineuralscheideninfiltration nicht angegeben	Pn0: n=11 (84,62%) Pn1: n=2 (15,38%) * bei 2 Patientinnen war die Perineuralscheideninfiltration nicht angegeben

**Tabelle 5: Übersicht der Tumorcharakteristika von Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2**



**Abb. 18: Häufigkeitsverteilung des maximalen Tumordurchmessers**

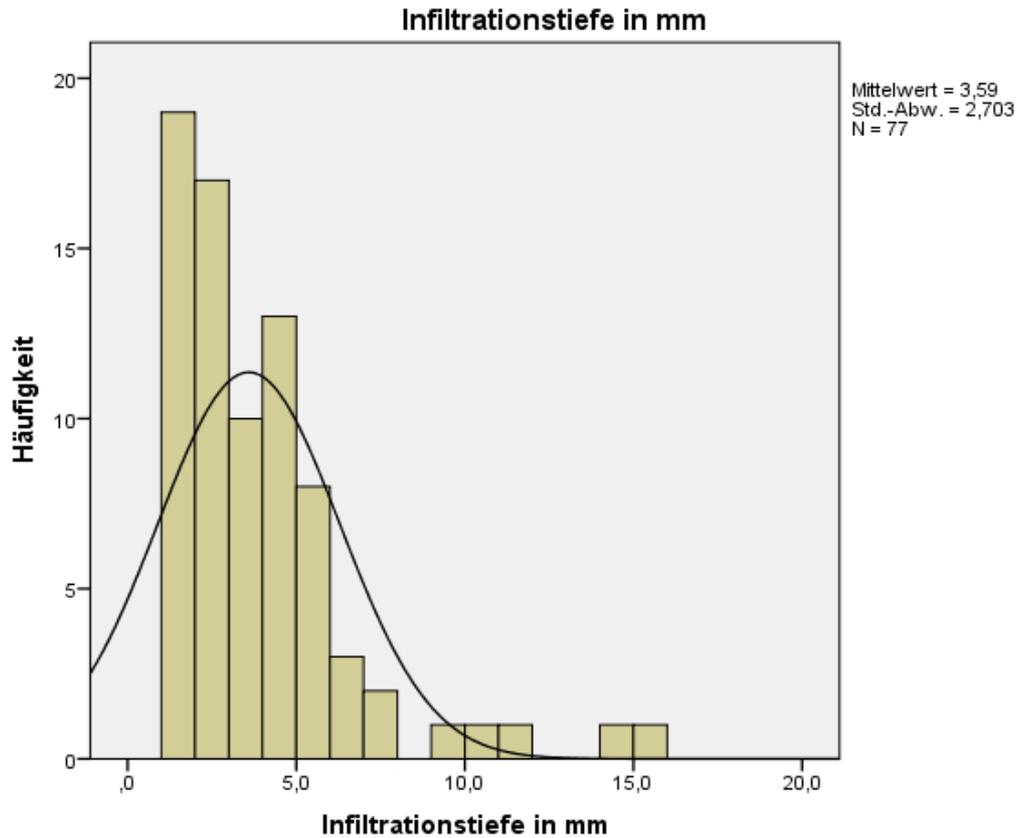


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung der Infiltrationstiefe

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung zeigten zunächst, dass der mittlere maximale Tumordurchmesser (27,79mm; SD=16,54) und die maximale Infiltrationstiefe des Tumors (5,45mm; SD=3,62) in Gruppe 2 höher ausfiel als der mittlere maximale Tumordurchmesser (12,99mm; SD=9,07) und die maximale Infiltrationstiefe des Tumors (3,14mm; SD=2,25) in Gruppe 1. Aufgrund der ungleichen Gruppengrößen und der insgesamt geringen Fallzahl in Gruppe 2 (n=15) wurde der inferenzstatistische Vergleich der Gruppen mit Hilfe des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests vorgenommen. Dieser zeigte, dass sich die Gruppen bezüglich der maximalen Tumorgöße ( $U=158,50$ ,  $z=-3,38$ ,  $p<0,01$ ) und der maximalen Infiltrationstiefe ( $U=248,00$ ,  $z=-2,807$ ,  $p<0,01$ ) hoch signifikant voneinander unterscheiden. Die Verteilung des Grading unterscheidet sich im Chi-Quadrat-Test zwischen Gruppe 1 und 2 nicht signifikant ( $X^2=4,38$ ,  $p=0,11$ ) (Tab.6).

			Grading-Kategorie			Gesamt
			G1	G2	G3	
Gruppe	Gruppe 1	Anzahl	8	50	4	62
		Erwartete Anzahl	6,4	49,9	5,6	62,0
		% innerhalb von Gruppe	12,9%	80,6%	6,5%	100,0%
	Gruppe 2	Anzahl	0	12	3	15
		Erwartete Anzahl	1,6	12,1	1,4	15,0
		% innerhalb von Gruppe	0,0%	80,0%	20,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		8	62	7	77
	Erwartete Anzahl		8,0	62,0	7,0	77,0
	% innerhalb von Gruppe		10,4%	80,5%	9,1%	100,0%

**Tabelle 6: Kreuztabelle Grading**

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 besteht ein höchst signifikanter Unterschied im histopathologischen Nachweis einer Lymphgefäßinvasion ( $p < 0,001$ ). Aufgrund einer beobachteten Häufigkeit in der 2x2-Kreuztabelle von unter 5 wurde statt des Chi-Quadrat-Tests ein exakter Test nach Fisher durchgeführt (Tab. 7). Es zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Variablen Lymphgefäßinvasion,  $\phi = 0,56$  ( $\phi < 0,10$ : kein Zusammenhang;  $0,10 < \phi < 0,30$ : schwacher Zusammenhang;  $0,30 < \phi < 0,50$ : mittlerer Zusammenhang;  $\phi > 0,50$  starker Zusammenhang)

		Lymphgefäßinvasion		Gesamt
		L0	L1	
Gruppe 1	Anzahl	56	2	58
	Erwartete Anzahl	50,8	7,3	58,0
	% innerhalb von Gruppe	96,6%	3,4%	100,0%
Gruppe 2	Anzahl	7	7	14
	Erwartete Anzahl	12,3	1,8	14,0
	% innerhalb von Gruppe	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	63	9	72
	Erwartete Anzahl	63,0	9,0	72,0
	% innerhalb von Gruppe	87,5%	12,5%	100,0%

Tabelle 7: Kreuztabelle Lymphgefäßinvasion

Inferenzstatistische Vergleiche wurden nur bei den Parametern vorgenommen bei denen die deskriptive Statistik einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen zeigte.

## 4.4 Therapie

### 4.4.1 Vulva

In *Gruppe 1* erfolgte bei 61 Patientinnen (96,83%) eine Tumorexzision bzw. partielle Vulvektomie, bei 2 Patientinnen (3,17%) erfolgte eine radikale Vulvektomie (Abb. 20).

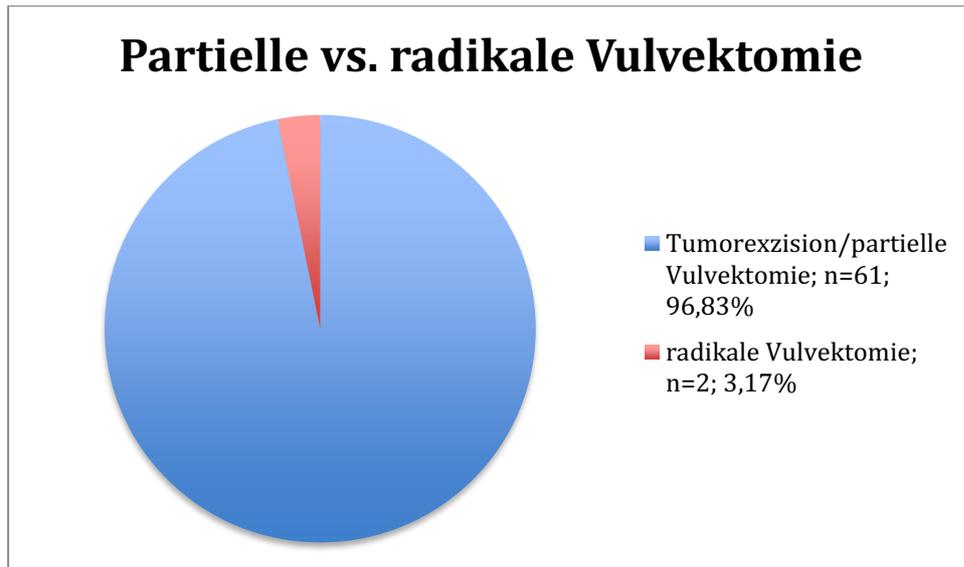


Abb. 20: Partielle vs. radikale Vulvektomie der Gruppe 1

Der Defekt nach Vulvektomie wurde bei 44 Patientinnen (69,84%) mit primärer Adaptationsnaht verschlossen. 19 Patientinnen (30,16%) erhielten eine Lappenplastik (Abb. 21).

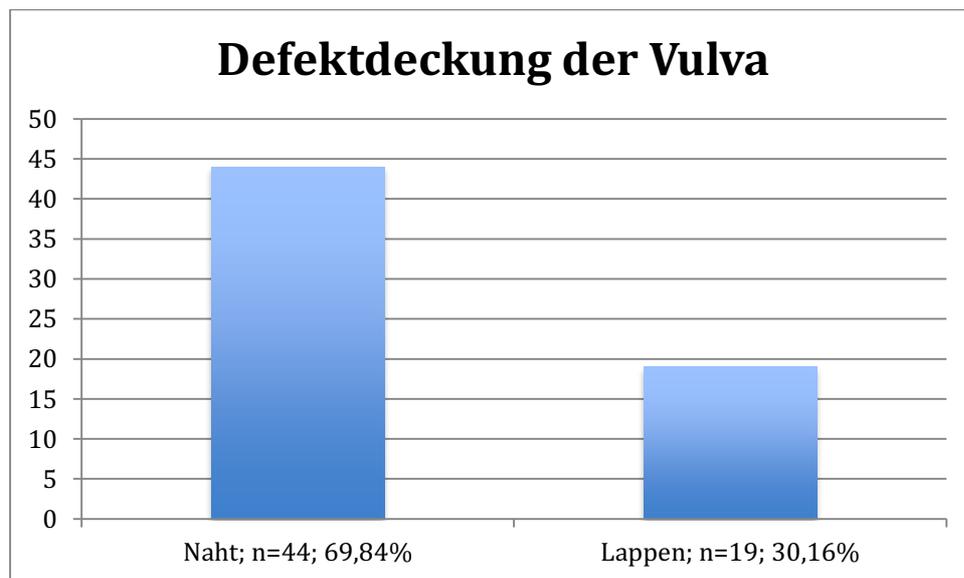


Abb. 21: Defektdeckung der Vulva der Gruppe 1

In *Gruppe 2* erfolgte bei 14 Patientinnen (93,33%) eine Tumorexzision bzw. partielle Vulvektomie, bei einer Patientin eine radikale Vulvektomie (6,67%)(Abb. 22).

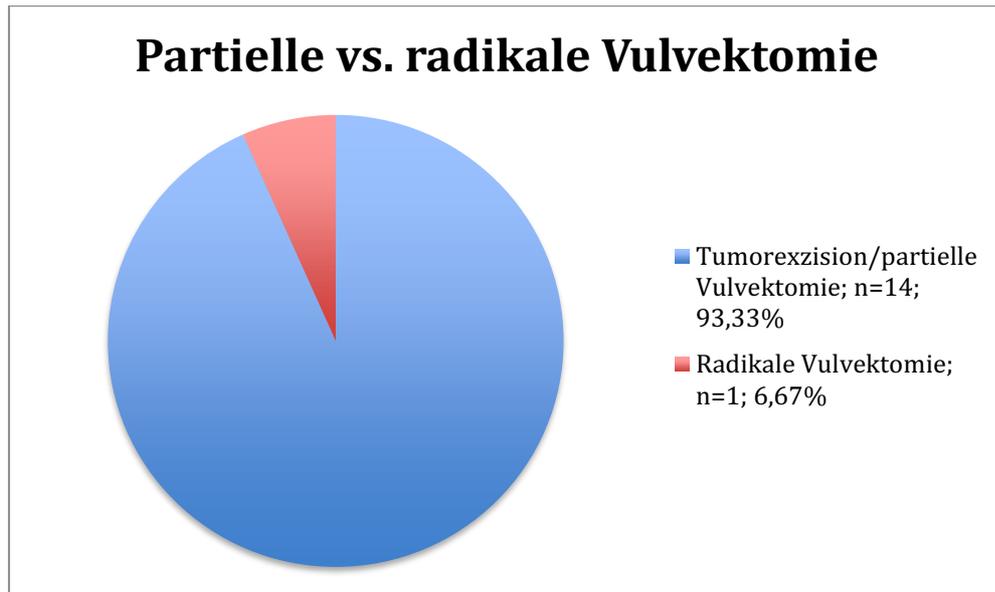


Abb. 22: Partielle vs. radikale Vulvektomie der Gruppe 2

Der Defekt nach Vulvektomie wurde bei 6 Patientinnen (40%) mittels primärer Adaptationsnaht verschlossen. 9 Patientinnen (60%) erhielten eine Lappenplastik (Abb. 23).

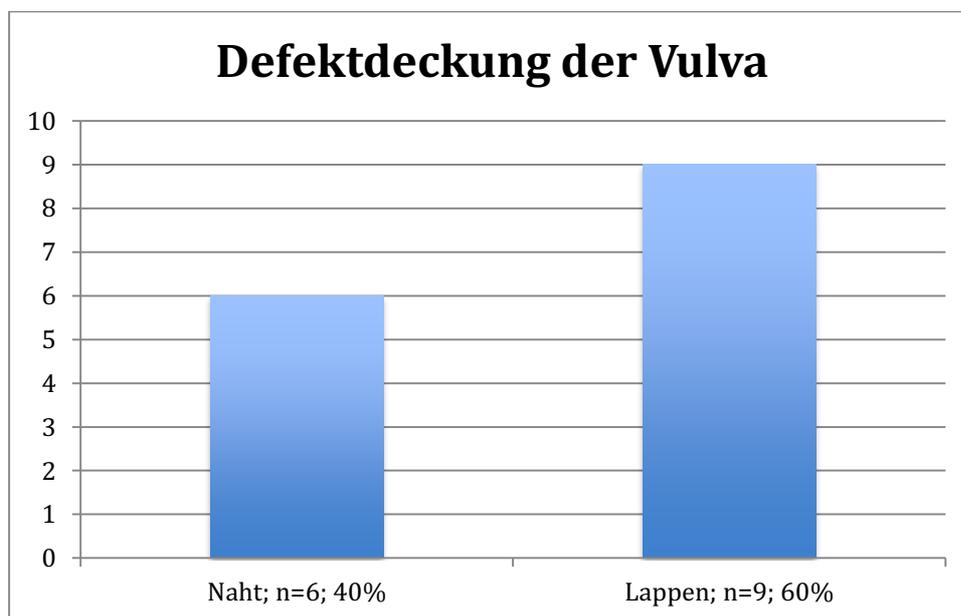


Abb. 23: Defektdeckung der Vulva der Gruppe 2

## 4.4.2 Leisten

Die Darstellung des Sentinellymphknoten gelang mittels Lymphszintigraphie bei 76 von 78 Patientinnen des gesamten Patientinnenkollektivs. Bei 2 Patientinnen gelang, trotz der Annahme eines Lymphabflusses zu beiden Leisten, eine lymphszintigraphische Darstellung des Sentinellymphknoten auf einer Seite nicht. In beiden Fällen war der Tumor mittig und zu der Seite lokalisiert, auf welcher die Lymphszintigraphie gelang. Demnach konnte eine szintigraphische Detektionsrate von 97,44% berechnet werden (Tab. 8). Die intraoperative Darstellung gelang bei 72 von 78 Patientinnen. Bei 6 Patientinnen gelang diese nicht, inklusive der beiden Patientinnen, bei welchen die szintigraphische Detektion des Sentinellymphknotens nicht gelang. Eine intraoperative Detektionsrate von 92,31% konnte berechnet werden (Tab. 8).

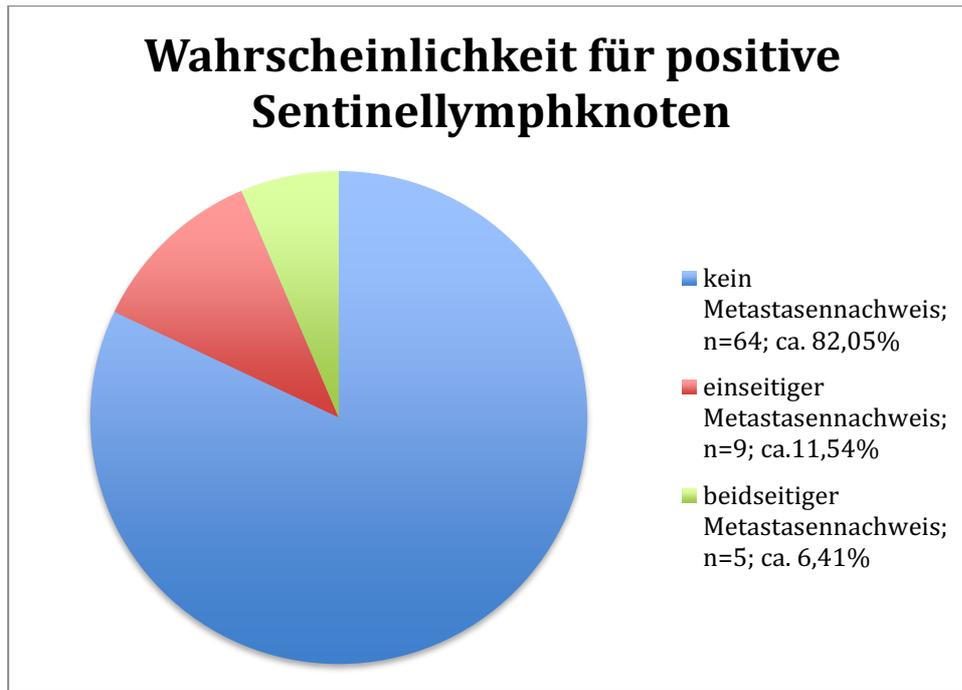
---

Szintigraphische Detektionsrate	97,44%
Intraoperative Detektionsrate	92,31%

---

**Tabelle 8: Detektionsraten SLN szintigraphisch und intraoperativ**

Bei 14 von 78 Frauen wurden positive Sentinellymphknoten diagnostiziert; Bei 9 Frauen war auf einer Seite, bei 5 Frauen in beiden Leisten der Sentinellymphknoten befallen (Abb. 24).



**Abb. 24: Wahrscheinlichkeit für inguinale Metastasen bei OP mit Sentinellymphonodektomie des gesamten Patientinnenkollektivs**

Patientinnen der *Gruppe 1* ( $n=63$ ) wurden im Mittel 1,97 Sentinellymphknoten ( $M=2$ ) pro Seite entfernt. Ein Sentinellymphknoten wurde mindestens entfernt, 5 Sentinellymphknoten maximal. Insgesamt wurden pro Seite im Mittel 3,41 Lymphknoten ( $M=3$ ) (Sentinel- und nonSentinellymphknoten) entfernt; ein Lymphknoten mindestens, 13 Lymphknoten maximal. Es zeigten sich keine metastatischen Zellen in den inguinalen Lymphknoten. Es erfolgte weder eine inguinofemorale noch eine pelvine vollständige Dissektion der Leistenlymphknoten. Es erfolgte keine adjuvante Therapie der Leisten.

Patientinnen der *Gruppe 2* ( $n=15$ ) wurden im Mittel 2,34 Sentinellymphknoten ( $M=2$ ) pro Seite entfernt. Ein Sentinellymphknoten wurde mindestens entfernt, 8 Sentinellymphknoten maximal. Insgesamt wurden pro Seite im Mittel 8,83 Lymphknoten ( $M=9$ ) (Sentinel- und nonSentinellymphknoten) entfernt; ein Lymphknoten mindestens, 21 Lymphknoten maximal (im Rahmen der nachfolgenden kompletten Lymphonodektomie). Im Median zeigte sich ein inguinaler Lymphknoten pro Patientin, welche durch metastatische Zellen infiltriert war. Der größte Durchmesser der Metastasen war im Mittel 6,92mm ( $M=3$ mm). Der Durchmesser variierte von mindestens 1mm bis maximal 25mm. Bei 3 Patientinnen (20%) zeigten die Metastasen einen Kapseldurchbruch, sodass bei 2 Patientinnen (13,33%) zusätzlich eine

ipsilaterale pelvine Dissektion der Lymphknoten erfolgte und bei einer Patientin (6,67%) eine bilaterale pelvine Dissektion der Lymphknoten durchgeführt wurde. Es konnten bei keiner der drei Patientinnen Metastasen in den pelvinen Lymphknoten gefunden werden. 10 Patientinnen (66,67%) erhielten nach vollständiger inguinaler Lymphknotendissektion keine weitere Therapie. 4 Patientinnen (26,67%) erhielten adjuvant eine Radiatio der Leisten, eine Patientin (6,67%) erhielt adjuvant eine Radiochemotherapie (Abb. 25).

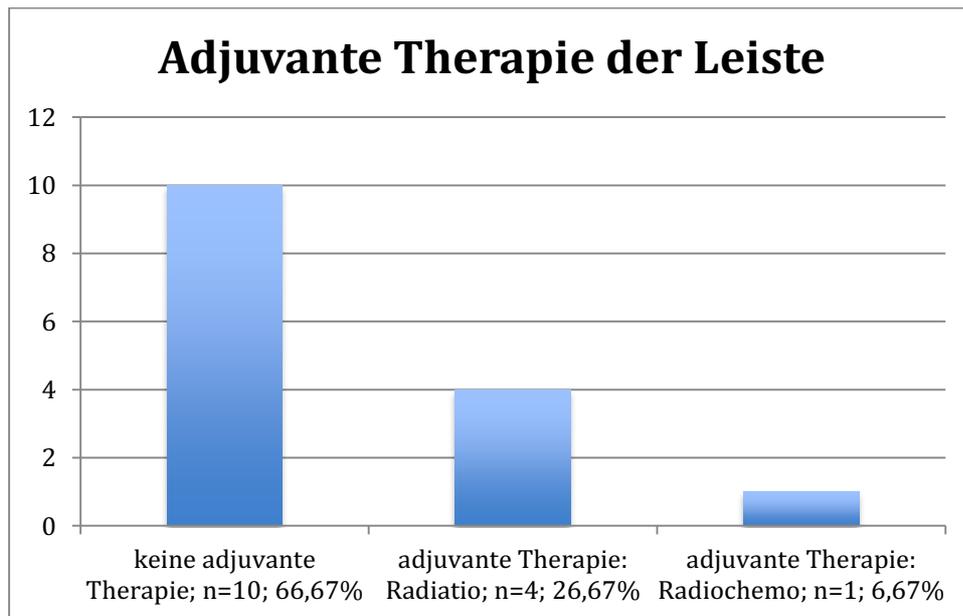


Abb. 25: Adjuvante Therapie der Leiste der Gruppe 2

## 4.5 Überleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,62 Monaten lebten noch 62 Patientinnen (98,41%) der *Gruppe 1*. Eine Patientin (1,59%) war 12 Monate nach der Operation verstorben. Dieser Tod stand in keiner Verbindung zu dem Vulvakarzinom. Dies entspricht einer krankheitsspezifischen Überlebensrate von 100%.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 16,11 Monaten lebten noch 14 Patientinnen (93,33%) der *Gruppe 2*. Eine Patientin (6,67%) war nach 12 Monaten an den Folgen der Metastasen des Vulvakarzinoms verstorben.

## 4.6 Rezidive

### 4.6.1 Vulvarezidive

2 Patientinnen (3,17%) der **Gruppe 1** erkrankten an einem Lokalrezidiv der Vulva (Patientin A und Patientin B). Das Rezidiv trat 4 bzw. 11 Monate nach Primärerkrankung auf (M=7,5 Monate).

Patientin A war eine 90-jährige Frau mit multifokalem verhornenden Plattenepithelkarzinom im hinteren Vulvabereich. Introitus und Damm waren vom Tumor befallen. Als Nebenbefund zeigte sich ein Lichen sclerosus et atrophicus vulvae. Der maximale Tumordurchmesser betrug 24mm, die maximale Infiltrationstiefe 4mm. Das histopathologische Grading zeigte einen Differenzierungsgrad von 2. Es fand sich kein Lymph- und Blutgefäßeinbruch. Eine Infiltration der Perineuralscheide lag vor. Der Lokalbefund wurde mittels radikaler Vulvektomie und anschließender Lappenplastik therapiert. Der minimale Sicherheitsabstand betrug 4mm, jedoch reichten hochgradige Plattenepitheldysplasien bis an den analwärts gerichteten Absetzungsrand heran. 11 Monate nach der Operation erkrankte die Patientin an 2 Rezidiven/neuen Tumoren im Bereich des Anus und der vorderen Kommissur.

Patientin B war eine 48-jährige Frau mit unifokalem verhornenden, ulzerierten Plattenepithelkarzinom im vorderen Vulvabereich. Die vordere Kommissur war vom Tumor befallen. Der maximale Tumordurchmesser betrug 10mm, die maximale Infiltrationstiefe 2,5mm. Das histopathologische Grading zeigte einen Differenzierungsgrad von 2. Es fand sich keine Angabe bzgl. Lymphgefäß-, Blutgefäß- und Perineuralscheideninfiltration. Der Lokalbefund wurde mittels partieller Vulvektomie und Adaptationsnaht therapiert. Es handelte sich bei der Operation im Universitätsklinikum Düsseldorf um eine Nachresektion. In der Nachresektion war kein Tumorgewebe mehr nachweisbar. 4 Monate nach der Operation erkrankte die Patientin an einem Rezidiv/2.Tumor im Bereich der Klitoris.

Eine Patientin (6,67%) der **Gruppe 2** erkrankte an einem Lokalrezidiv der Vulva. Das Rezidiv trat 5 Monate nach der Operation auf.

Diese Patientin war eine 70-jährige Frau mit unifokalem, gering verhornenden Plattenepithelkarzinom im vorderen Vulvabereich. Vordere Kommissur und die kleinen

Labien waren vom Tumor befallen. Der maximale Tumordurchmesser betrug 6mm, die maximale Infiltrationstiefe 2mm. Das histopathologische Grading zeigte einen Differenzierungsgrad von 2. Es fand sich kein Lymph- und Blutgefäßeinbruch. Es fand sich keine Angabe bzgl. einer Perineuralscheideninfiltration. Der Lokalbefund wurde mittels partieller Vulvektomie und Naht therapiert. Der minimale Sicherheitsabstand zur Präparategrenze war nicht angegeben. 5 Monate nach der Operation erkrankte die Patientin an einem Rezidiv/2.Tumor im Bereich des rechten Introitus.

#### 4.6.2 Leistenrezidive

2 Patientinnen (3,17%) der *Gruppe 1* erkrankten an einem Rezidiv in der Leiste (Patientin C und Patientin D). Das Rezidiv trat 15 bzw. 20 Monate nach der Operation auf (M=17,5 Monate) (Abb. 26, Abb. 27).

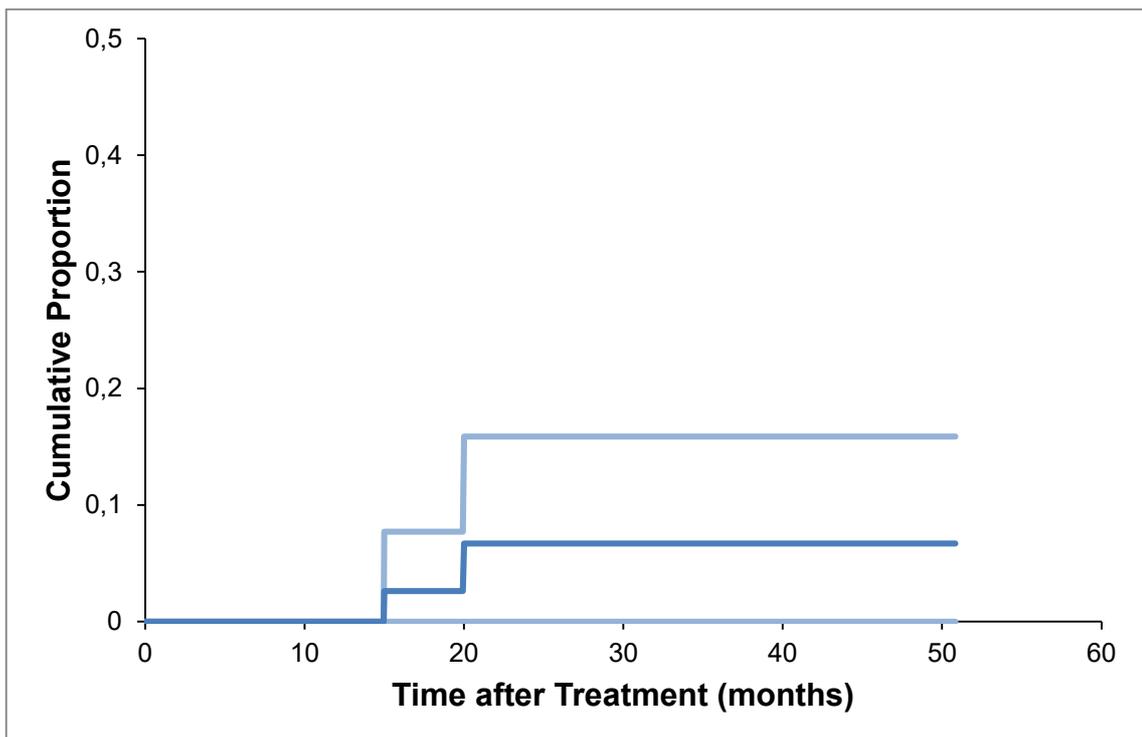


Abb. 26: Leistenlymphknotenrezidive der Patientinnen der Gruppe 1 (dunkelblaue Linie); 95%-iges Konfidenzintervall (hellblaue Linie)

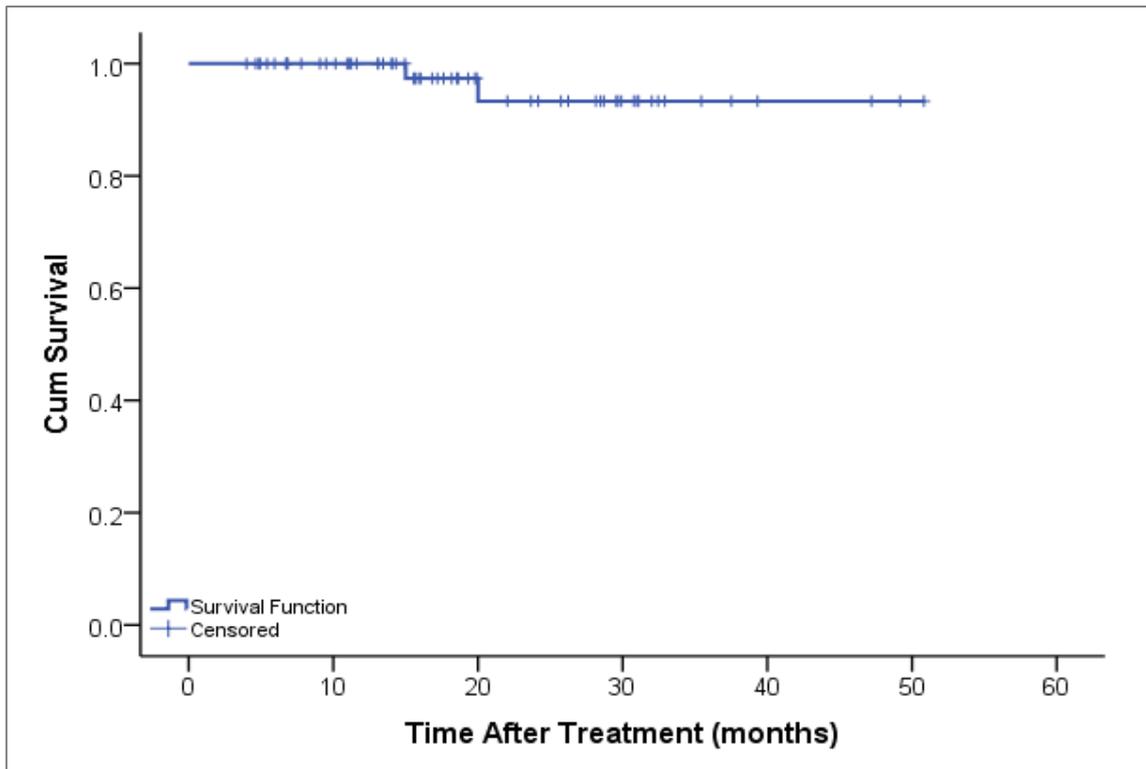


Abb. 27: Kumulatives Survival; als Event definiert: Auftreten eines inguinalen Rezidivs

Patientin C war eine 71-jährige Frau mit unifokalem, gering-verhornendem Plattenepithelkarzinom im vorderen Vulvabereich. Die vordere Kommissur war vom Tumor befallen. Als Nebenbefund zeigte sich ein Lichen sclerosus et atrophicus vulvae. Der maximale Tumordurchmesser betrug 12mm, die maximale Infiltrationstiefe 3mm. Das histopathologische Grading zeigte einen Differenzierungsgrad von 2. Es zeigte sich ein Lymphgefäßeinbruch (L1). Eine Blutgefäß- oder Perineuralscheideninfiltration fand sich nicht. Der Lokalbefund wurde mittels partieller Vulvektomie und Primäradaptation therapiert. Der minimale Sicherheitsabstand zur Präparategrenze betrug 3mm. 20 Monate nach der Operation erkrankte die Patientin an einem Rezidiv in der Leiste. Es zeigte sich eine 30mm große Metastase links. Die nachfolgend durchgeführte inguinofemorale und pelvine Lymphonodektomie links ergab 7 weitere tumorfreie Lymphknoten. Es erfolgte eine Radiatio beider Leisten und eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluoruracil (ab dem 2. Zyklus Wechsel auf Mitomycin C/5-Fluoruracil). Im CT-Thorax stellte sich zusätzlich ein 2cm großer Rundherd im linken Lungenoberlappen dar, welcher histopathologisch zu dem vordiagnostizierten Vulvakarzinom als möglichen Primarius passte, sich von einem

primären Plattenepithelkarzinom der Lunge als Zweitneoplasie differenzialdiagnostisch nicht abgrenzen ließ. Aufgrund dieses Befundes erfolgte eine Bisegmentresektion der Lunge mit radikaler Lymphadenektomie im April 2014. Bis zum jetzigen Zeitpunkt (Stand Mai 2016) ist die Patientin rezidivfrei und ihr geht es gut, sodass retrospektiv nicht von einer pulmonalen Metastase des Vulvakarzinoms ausgegangen werden kann.

Patientin D war eine 53-jährige Frau mit unifokalem, gering-verhornendem Plattenepithelkarzinom im vorderen Vulvabereich (Abb. 28). Die vordere Kommissur war von Tumor befallen. Der maximale Tumordurchmesser betrug 12mm, die maximale Infiltrationstiefe 5mm. Der Einstichproben-t-Test ergab eine signifikant tiefere Infiltrationstiefe des Tumors von Patientin D im Vergleich zu den anderen Patientinnen der Gruppe 1 ( $M=3,11$ ;  $SD=2,25$ ) unter Ausschluss der betreffenden Patientin ( $t(60)=-6,55$ ,  $p < 0,001$ ). Das histopathologische Grading zeigte einen Differenzierungsgrad von 2. Es fand sich keine Lymphgefäß-, Blutgefäß- und Perineuralscheideninfiltration. Der Lokalbefund wurde mittels partieller Vulvektomie und Primäradaptation therapiert. Der minimale Sicherheitsabstand zur Präparatengrenze betrug 1mm zur Tiefe. 15 Monate nach der Operation erkrankte die Patientin an einem Rezidiv in der Leiste. Es zeigte sich eine 16mm große Metastase links. In der systematischen inguinofemorale und pelvinen Lymphonodektomie links wurden 13 weitere tumorfreie Lymphknoten entfernt. Es erfolgte eine Radiatio beider Leisten. Die Patientin ist bis zum heutigen Zeitpunkt (Stand Mai 2016) rezidivfrei und ihr geht es gut.



Abb. 28: 12mm kleiner Tumor der vorderen Kommissur der Patientin D

Die folgende Tabelle fasst die Tumorcharakteristika der beiden Frauen mit inguinalem Rezidiv der Gruppe 1 zusammen (Tab.9).

	Patientin C	Patientin D
Tumortyp	Gering-verhornendes Plattenepithelkarzinom	Gering-verhornendes Plattenepithelkarzinom
Maximaler Tumordurchmesser in mm	12	12
Infiltrationstiefe in mm	3	5
Grading	2	2
Lymphgefäßeinbruch	ja	nein
Blutgefäßeinbruch	nein	nein
Perineuralscheideninfiltration	nein	nein

---

**Tabelle 9: Übersicht über die beiden Patientinnen der Gruppe 1 mit Rezidiv in der Leiste**

2 Patientinnen (13,33%) der *Gruppe 2* erkrankten an einem Rezidiv in der Leiste. Das Rezidiv trat 9 bzw. 17 Monate nach der Operation auf (M=13 Monate).

## 4.7 Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgte über einen speziell für das Patientinnenkollektiv angefertigten Fragebogen. Die meisten Patientinnen beantworteten den Fragebogen, allerdings fehlten okkasionell einige Angaben bzw. konnten nicht getroffen werden (vgl. postoperative Reduktion des Arbeitsvolumens bei schon präoperativ nicht arbeitenden Frauen oder postoperative Veränderungen des Geschlechtsverkehrs bei schon präoperativ nicht sexuell aktiven Frauen). Einen Überblick über die Anzahl der auswertbaren Ergebnisse gibt Tabelle 10.

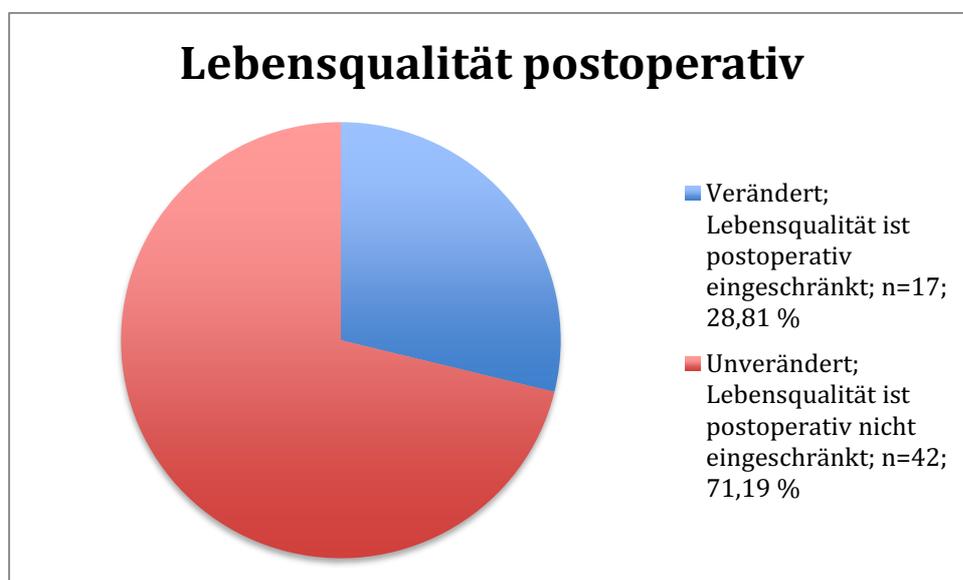
---

	N	
	Gültig	Fehlend
Gruppe	78	0
Grading-Kategorie	77	1
Lymphgefäßinvasion	72	6
Metastase in der Leiste	78	0
Veränderte Lebensqualität postoperativ	72	6
Veränderte Belastbarkeit postoperativ	69	9
Verändertes Arbeitsvolumen postoperativ	45	33
Inkontinenz postoperativ	71	7
Miktionsbeschwerden postoperativ	73	5

Defäkationsbeschwerden postoperativ	73	5
Sitzbeschwerden postoperativ	72	6
Veränderungen beim Geschlechtsverkehr postoperativ	44	34

**Tabelle 10: Überblick über die Anzahl auswertbarer Variablen**

17 Patientinnen (28,81%) der *Gruppe 1* (n=63) gaben eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität nach der Operation an. 42 Patientinnen (71,19%) bemerkten keine veränderte Lebensqualität (Abb. 29).



**Abb. 29: Lebensqualität der Patientinnen der Gruppe 1 postoperativ**

16 Patientinnen (28,57%) bemerkten eine Veränderung der Belastbarkeit. 40 Patientinnen (71,43%) konnten keine Veränderung der Belastbarkeit feststellen (Abb. 30).

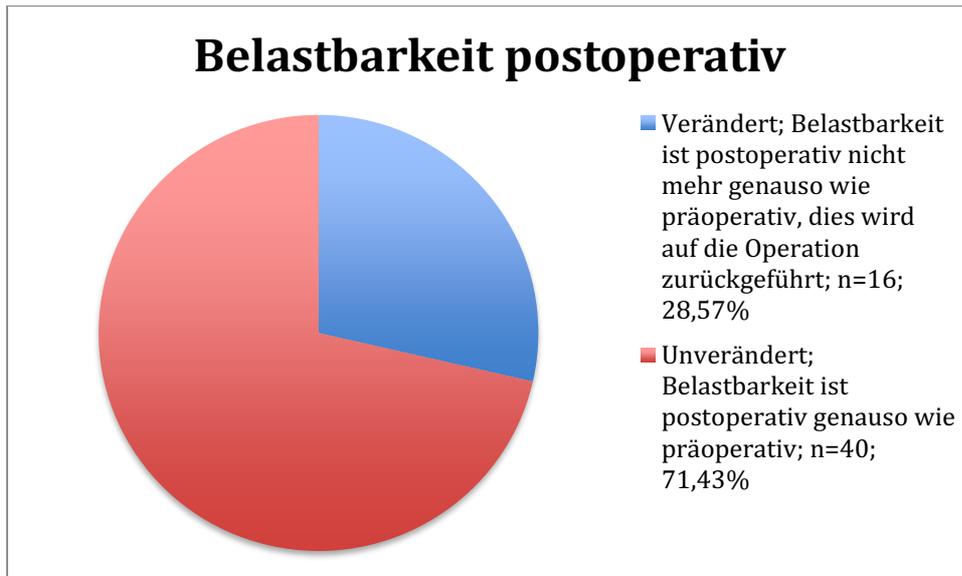


Abb. 30: Belastbarkeit der Patientinnen der Gruppe 1 postoperativ

Keine der arbeitenden 34 Patientinnen (100%) reduzierte ihr Arbeitsvolumen nach der Operation.

4 Patientinnen (6,90%) litten an Inkontinenz nach der Operation. 54 Patientinnen (93,10%) litten nicht an Inkontinenz nach der Operation (Abb. 31).

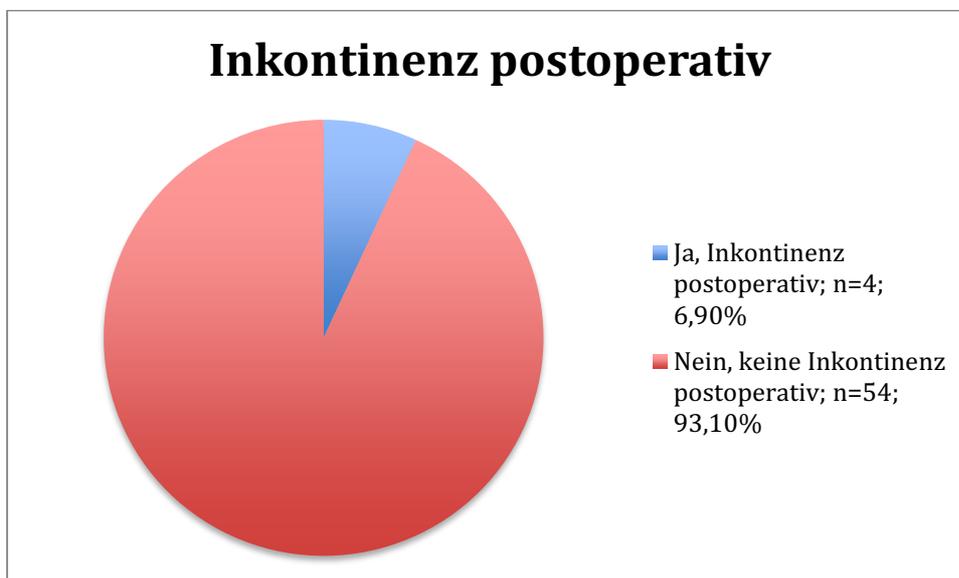


Abb. 31: Inkontinenz postoperativ der Gruppe 1

5 Patientinnen (8,33%) berichteten über neu aufgetretene Beschwerden während der Miktion nach der Operation. 55 Patientinnen (91,67%) verneinten dies (Abb. 32).

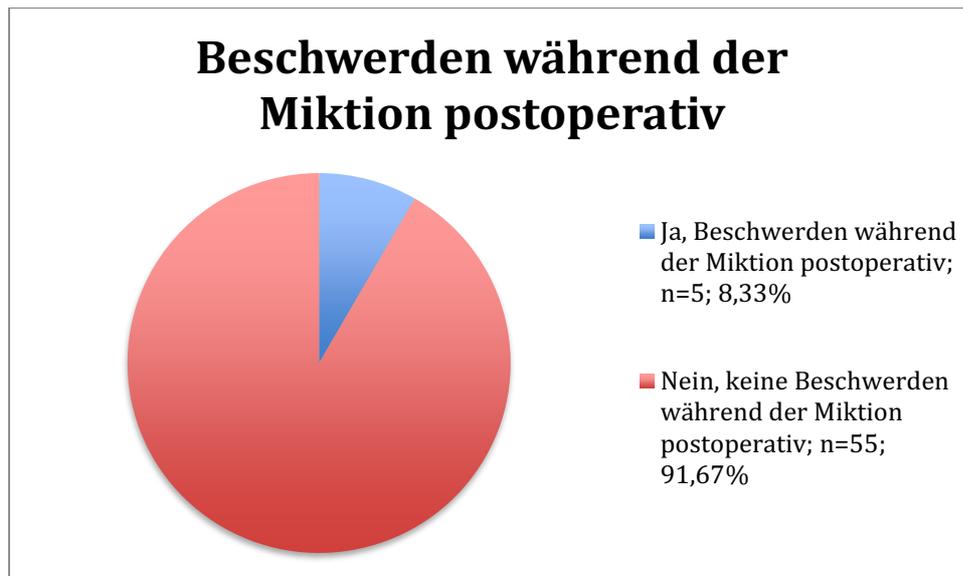


Abb. 32: Beschwerden während der Miktion postoperativ der Gruppe 1

Keine von 60 Patientinnen berichtete über Beschwerden während der Defäkation nach der Operation.

10 Patientinnen (16,95%) klagten über Beschwerden beim Sitzen nach der Operation, 49 Patientinnen (83,05%) verneinten dies (Abb. 33).

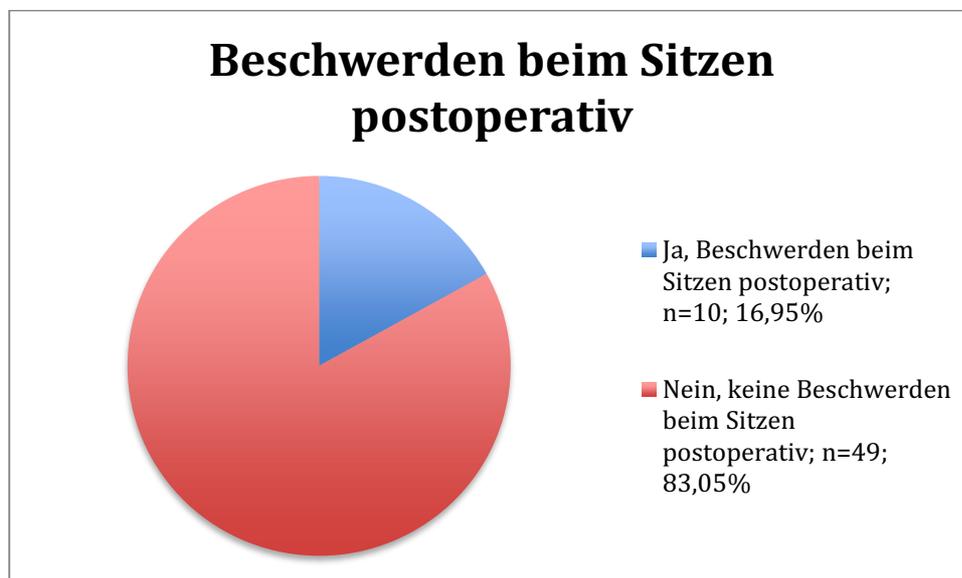


Abb. 33: Beschwerden beim Sitzen postoperativ der Gruppe 1

2 Patientinnen (5,71%) berichteten über eine Veränderung ihres Geschlechtsverkehrs. 33 Patientinnen (94,29%) berichteten über keine Veränderung ihres Geschlechtsverkehrs (Abb. 34).

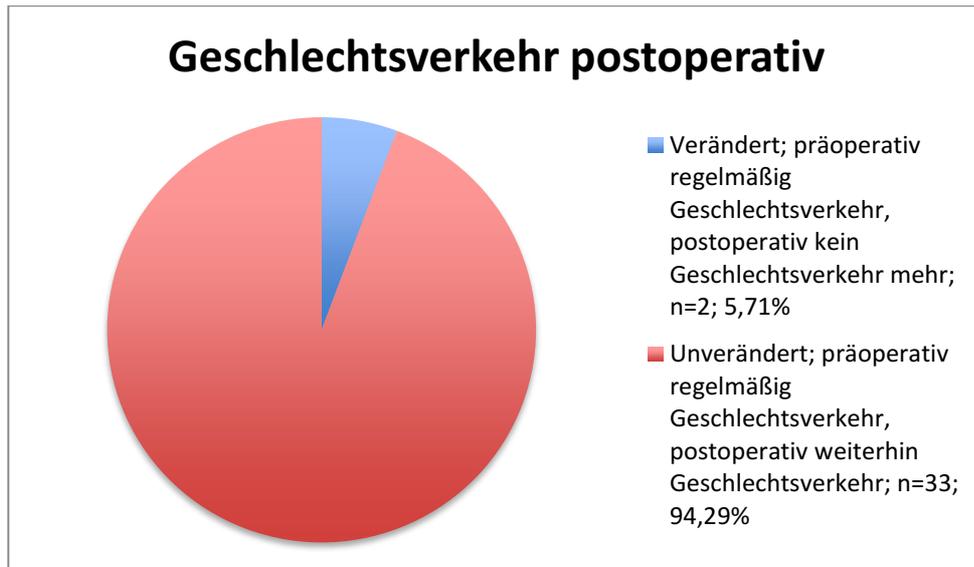


Abb. 34: Geschlechtsverkehr postoperativ der Gruppe 1

9 Patientinnen (69,23%) der **Gruppe 2** ( $n=15$ ) gaben eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität nach der Operation an. 4 Patientinnen (30,77%) bemerkten keine veränderte Lebensqualität (Abb. 35).

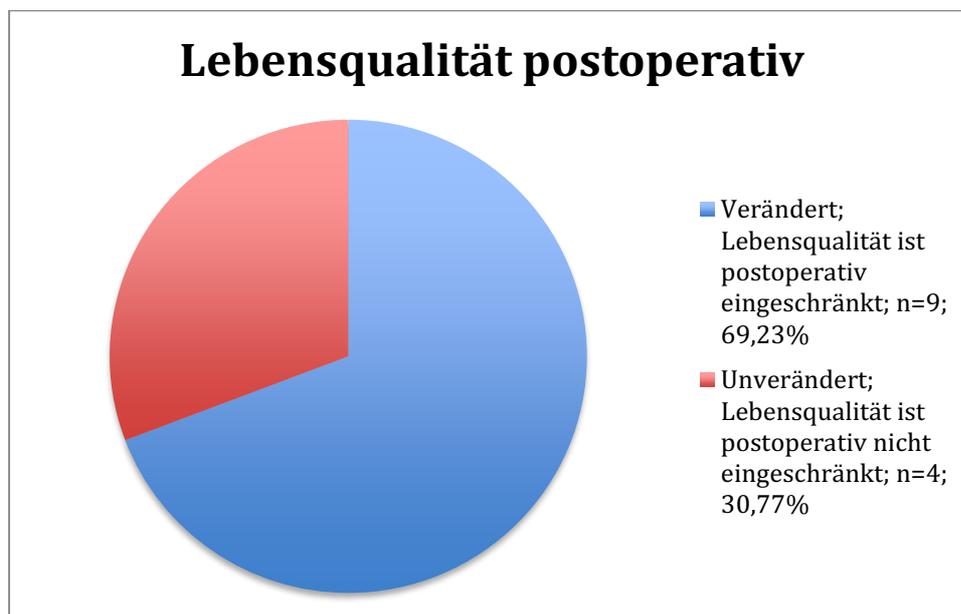


Abb. 35: Lebensqualität der Patientinnen der Gruppe 2 postoperativ

7 Patientinnen (53,85%) bemerkten eine Veränderung der Belastbarkeit. 6 Patientinnen (46,15%) konnten keine Veränderung der Belastbarkeit feststellen (Abb. 36).



Abb. 36: Belastbarkeit der Patientinnen der Gruppe 2 postoperativ

5 Patientinnen (45,45%) mussten ihr Arbeitsvolumen nach der Operation reduzieren oder aufgeben. Bei 6 Patientinnen (54,55%) war das Arbeitsvolumen nach der Operation unverändert zu vor der Operation (Abb. 37).

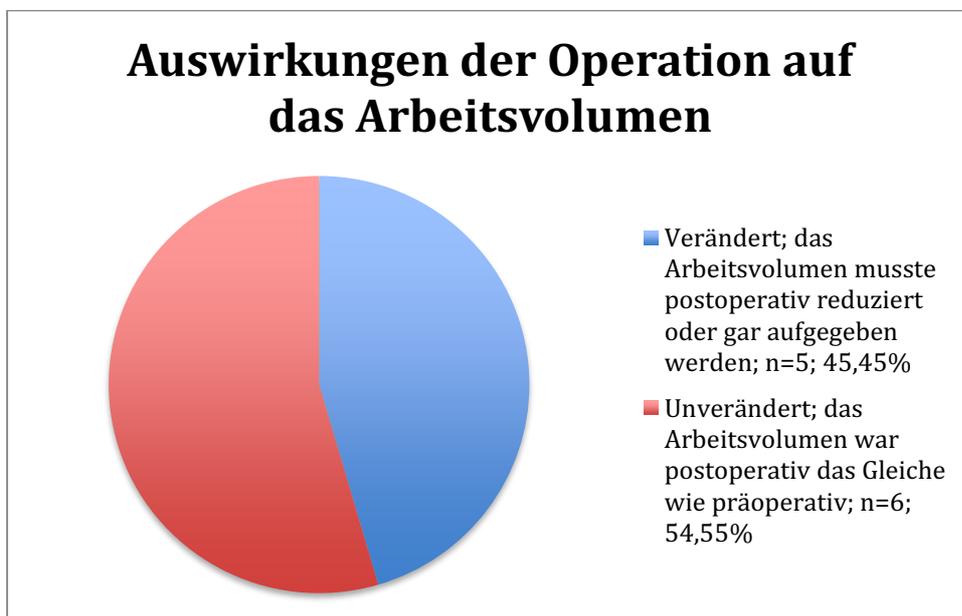


Abb. 37: Auswirkung der Operation auf das Arbeitsvolumen der Gruppe 2

3 Patientinnen (23,08%) litten an Inkontinenz nach der Operation. 10 Patientinnen (76,92%) litten nicht an Inkontinenz nach der Operation (Abb. 38).

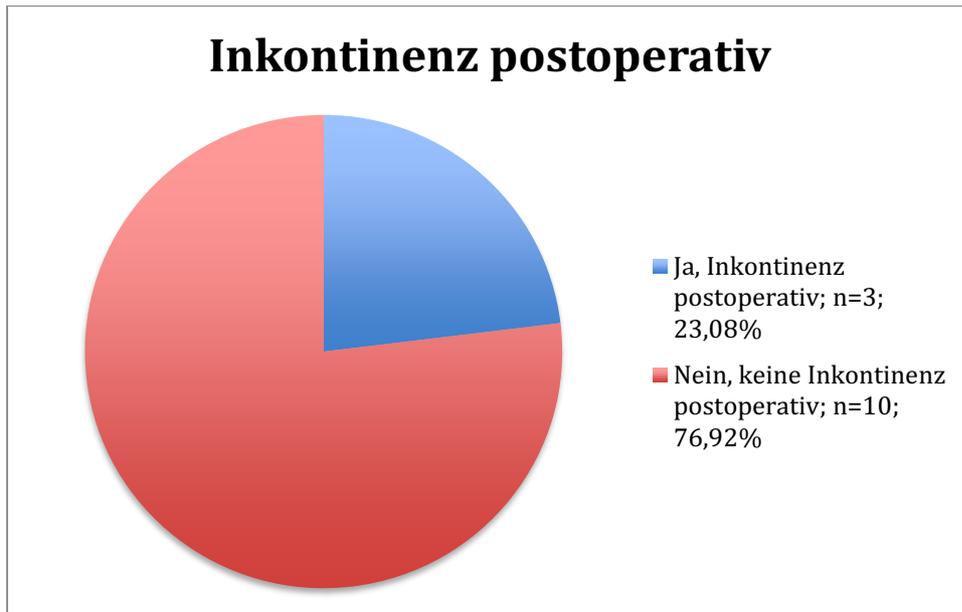


Abb. 38: Inkontinenz postoperativ der Gruppe 2

2 Patientinnen (15,38%) berichteten über neu aufgetretene Beschwerden während der Miktion nach der Operation. 11 Patientinnen (84,62%) verneinten dies (Abb. 39).

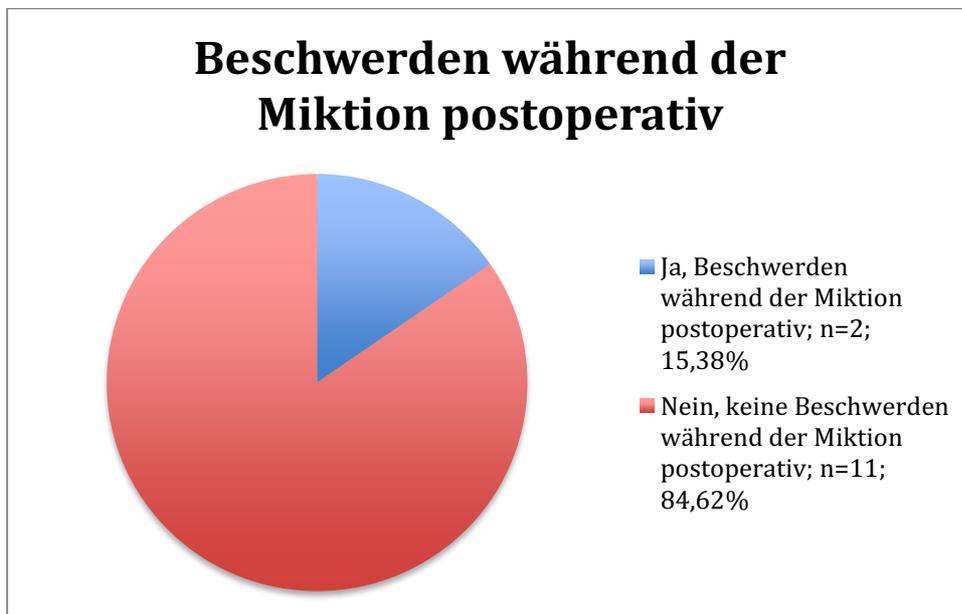


Abb. 39: Beschwerden während der Miktion postoperativ der Gruppe 2

2 Patientinnen (15,38%) berichteten über Beschwerden während der Defäkation nach der Operation. 11 Patientinnen (84,62%) verneinten dies (Abb. 40).

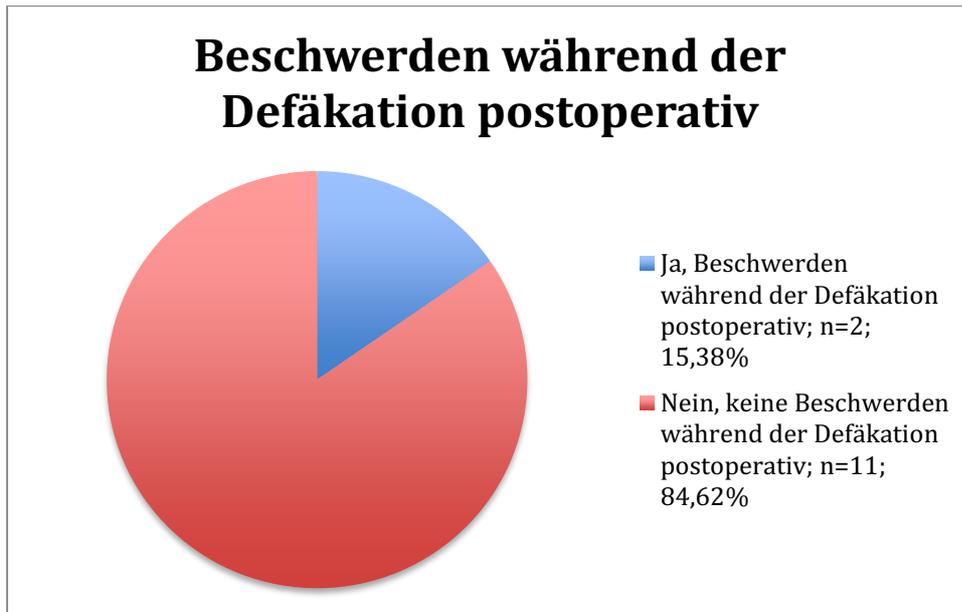


Abb. 40: Beschwerden während der Defäkation postoperativ der Gruppe 2

5 Patientinnen (38,46%) klagten über Beschwerden beim Sitzen nach der Operation, 8 Patientinnen (61,54%) verneinten dies (Abb. 41).

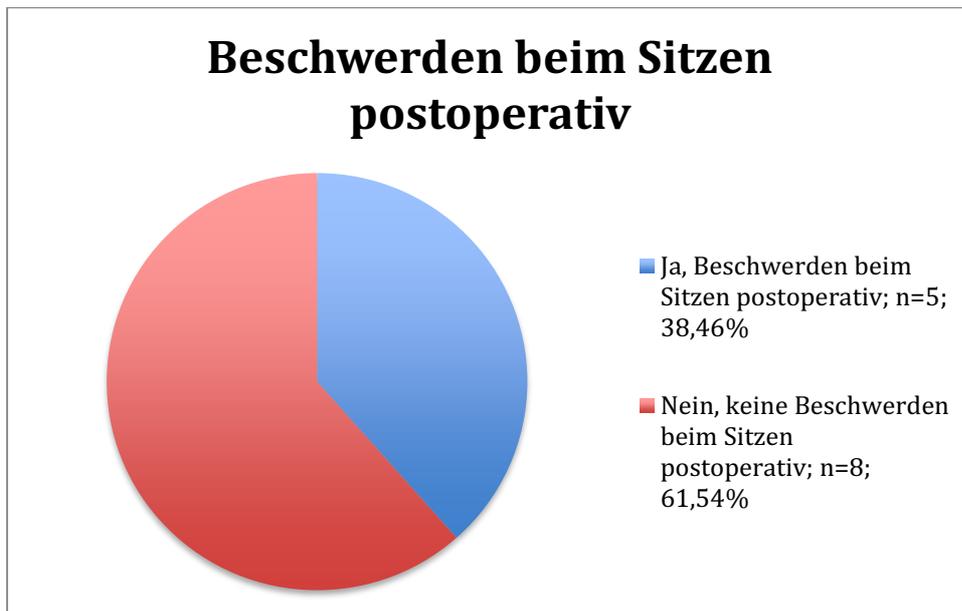


Abb. 41: Beschwerden beim Sitzen postoperativ der Gruppe 2

2 Patientinnen (22,22%) berichteten über eine Veränderung ihres Geschlechtsverkehrs. 7 Patientinnen (77,78%) berichteten über keine Veränderung ihres Geschlechtsverkehrs (Abb. 42).

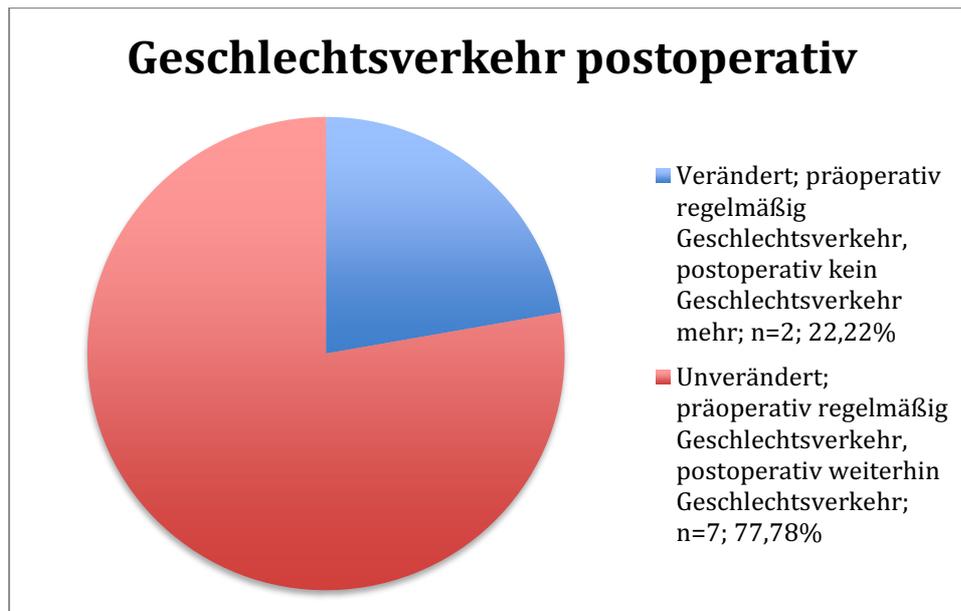


Abb. 42: Geschlechtsverkehr postoperativ der Gruppe 2

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Fragebogens von Gruppe 1 und Gruppe 2 (Tab.11).

	Gruppe 1	Gruppe 2	P
Reduzierte Lebensqualität allgemein postoperativ	28,81% (17/59 Patientinnen)	69,23% (9/13 Patientinnen)	<0,01
Reduzierte Belastbarkeit postoperativ	28,57% (16/56 Patientinnen)	53,85% (7/13 Patientinnen)	0,11
Reduziertes Arbeitsvolumen postoperativ	0% (0/34 Patientinnen)	45,45% (5/11 Patientinnen)	<0,001
Inkontinenz postoperativ	6,78% (4/58 Patientinnen)	23,08% (3/13 Patientinnen)	0,11
Miktionsbeschwerden postoperativ	8,33% (5/60 Patientinnen)	15,38% (2/13 Patientinnen)	0,60
Defäkationsbeschwerden postoperativ	0% (0/60 Patientinnen)	15,38% (2/13 Patientinnen)	<0,01

Sitzbeschwerden postoperativ	16,95% (10/59 Patientinnen)	38,46% (5/13 Patientinnen)	0,13
Veränderter Geschlechtsverkehr postoperativ	5,71% (2/35 Patientinnen)	22,22% (2/9 Patientinnen)	0,18

---

**Tabelle 11: Vergleich von Aspekten der Lebensqualität der Gruppe 1 und Gruppe 2**

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung zeigten, dass Lebensqualität, Belastbarkeit und Arbeitsvolumen in Gruppe 2 häufiger reduziert waren im Vergleich zu Gruppe 1. Postoperative Beschwerden der Kontinenz, der Miktion, der Defäkation, des Sitzens und der Sexualität waren häufiger in Gruppe 2 als in Gruppe 1 verändert. Zur Prüfung eines signifikanten Unterschieds wurden inferenzstatistische Analysen durchgeführt. Gruppe 1 und 2 unterscheiden sich hoch signifikant in ihrer postoperativen Lebensqualität ( $p < 0,01$ ). Der Zusammenhang zwischen Gruppe und postoperativer Lebensqualität kann als mittel eingeschätzt werden,  $\phi = 0,32$ . In Bezug auf eine postoperativ veränderte Belastbarkeit unterscheiden sich Gruppe 1 und 2 nicht signifikant voneinander ( $p = 0,11$ ). Gruppe 1 und 2 unterscheiden sich höchst signifikant in Bezug auf eine Reduktion des Arbeitsvolumens ( $p < 0,001$ ). Der Zusammenhang zwischen Gruppe und Reduktion des Arbeitsvolumens kann als stark eingeschätzt werden,  $\phi = 0,62$ . In Bezug auf eine postoperativ aufgetretene Inkontinenz oder andere Miktionsbeschwerden unterschieden sich Gruppe 1 und 2 nicht signifikant voneinander ( $p = 0,11$ ;  $p = 0,60$ ). Gruppe 1 und 2 unterscheiden sich hoch signifikant in Bezug auf postoperative Defäkationsbeschwerden ( $p < 0,01$ ). Der Zusammenhang zwischen Gruppe und postoperativen Defäkationsbeschwerden kann als mittel eingeschätzt werden,  $\phi = 0,36$ . In Bezug auf postoperative Beschwerden beim Sitzen oder postoperative Veränderungen der Sexualität unterschieden sich Gruppe 1 und 2 nicht signifikant voneinander ( $p = 0,13$ ;  $p = 0,18$ ). Zusammenfassend zeigte sich bei Gruppe 2 eine signifikant häufigere Reduktion der postoperativen Lebensqualität, des Arbeitsvolumens und ein signifikant häufigeres Auftreten von postoperativen Defäkationsbeschwerden.

## 5 Diskussion

Der Lymphknotenstatus beim Vulvakarzinom hat entscheidende prognostische Bedeutung, weshalb dem exakten Staging und der Therapie der Lymphknoten eine exorbitant wichtige Rolle zukommt. Während die 5-Jahresüberlebensrate im FIGO Stadium III (cN1) nur 50% beträgt, erhöht sich diese im FIGO Stadium II (cN0) auf 86% (84).

Das Vulvakarzinom wurde bis vor Kurzem neben der Resektion des Primarius mit einer systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie therapiert (85). Die Rezidivrate in den Leistenlymphknoten nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie war exzellent und lag in einer Zusammenstellung historischer Kollektive bei geringen 0,8% (22,86).

Die Morbidität war jedoch erheblich und kaum akzeptabel. Unmittelbar postoperativ entwickelten viele Patientinnen nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie Hämatome in den Leisten und Lymphozelen. Im weiteren klinischen Verlauf kam es häufig zu einer sekundären Wundheilung. Langfristig zeigten 30 bis 70% ein Lymphödem der Beine, welches mit einem erhöhtem Erysipelrisiko assoziiert ist, und 3% eine Lymphangitis (27–29,71,87–89).

Zudem sind zunehmend junge Frauen von einem Vulvakarzinom betroffen (3–8,90,91) und auch insgesamt belegen Krebsregisterdaten einen stetigen Anstieg der Inzidenz. Prof. Dr. Schnürch berichtet in einer Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, dass er von einem weiteren Anstieg des Vulvakarzinoms ausginge, welcher schon bald die Häufigkeit des Zervixkarzinoms übersteigen würde (Schnürch, März 2016). Unsere Daten belegen ebenfalls den Trend zum jüngeren Alter. Die jüngste Patientin der Gruppe 1 ist 23 Jahre alt, die jüngste Patientin der Gruppe 2 21 Jahre alt. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 57,7 Jahren in Gruppe 1 (Median 54 Jahre) und bei 48,3 Jahren in Gruppe 2 (Median 48 Jahre). Diese Altersdurchschnitte erscheinen niedrig, vor allem, weil das Vulvakarzinom klassischerweise zu den Tumoren der alten Frau gezählt wurde. Umso essentieller war es, weniger invasive und morbiditätsreduzierende onkologische Verfahren zu evaluieren.

Verschiedene weniger radikale Therapiealternativen wie die superfizielle inguinale Lymphonodektomie konnten die Morbidität bei einer inguinalen Rezidivrate zwischen 5 und 7% nicht signifikant reduzieren (28,71,92–94). Auch präoperative, nichtinvasive Verfahren wie Palpation, Ultraschall, Ultraschall-gesteuerte Feinnadelpunktion, MRT, CT, PET-CT waren nicht sensitiv genug, den Nodalstatus adäquat vorherzusagen (95,96).

Das Risiko für inguinale Metastasen beim frühinvasiven Vulvakarzinom ist gering (97–100) . Es liegt bei ca. 10% für Patientinnen mit einem Tumor unter 2cm und bei etwa 25% für Tumoren mit 2cm und größer (101,102). Unsere Daten zeigen ein ähnliches Ergebnis: Von 78 Patientinnen zeigten 14 Patientinnen metastatische Absiedlungen in mindestens einer Leiste (17,95%). 82,05% hätten sich durch eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie einer Operation mit erheblichem Morbiditätsrisiko unterzogen, ohne davon zu profitieren, ausgenommen derer, die ein falsch-negatives Ergebnis des Sentinellymphknotens zeigten.

Seit 2015 ist die Sentinellymphonodektomie in der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Therapie des frühinvasiven Vulvakarzinoms verankert.

Die Grundlage zur Etablierung der Sentinellymphonodektomie in die Therapie des frühinvasiven Vulvakarzinoms bildete primär die prospektive, randomisierte Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V-I) an 403 Frauen (52). Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurde bei Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten (n=276 Patientinnen) auf eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie verzichtet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten zeigte sich eine inguinale Rezidivrate von 2,9% des Gesamtkollektivs (n=8 von 276 Patientinnen) bzw. von 2,3% bei Frauen mit unifokalem Vulvakarzinom (n=6 von 276 Patientinnen) (Abb. 43). Die Dreijahresüberlebensrate für Patientinnen mit negativem Sentinellymphknoten und unifokalem Tumor lag bei 97%. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Leistenrezidivs betrug in der Studie 12 Monate (5-16 Monate). Alle 8 Patientinnen mit einem Leistenrezidiv erhielten eine systematische bilaterale inguinofemorale Lymphonodektomie und Radio(Chemo-)therapie. Sechs der acht Patientinnen mit Leistenrezidiv verstarben im Verlauf. Dieses Ergebnis verdeutlichte die desaströse Prognose eines

Leistenrezidivs beim Vulvakarzinom (5-Jahresüberlebensrate 27%) (25). Die postoperativen Komplikationen der Studienteilnehmerinnen waren signifikant reduziert und die Lebensqualität verbessert (sekundäre Wundheilung 11,7% vs. 34,0%; Zellulitis 4,5% vs. 21,3%; stationärer Aufenthalt 8,4 Tage vs. 13,7 Tage; Lymphödem 1,9% vs. 25,2%; rezidivierende Erysipele 0,4% vs. 16,2%). Die Rezidivrate war gegenüber einer systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie leicht erhöht, welche jedoch der signifikant reduzierten Morbidität gegenüberstand.

Die vielversprechenden Ergebnisse der GROINSS-V-I Studie standen im Gegensatz zu der im selben Jahr 2008 veröffentlichten kleineren deutschen prospektiven Multicenter-Studie (n=127 Patientinnen) (50). Nach erfolgter Sentinellymphonodektomie und anschließender systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie zeigte sich eine falsch-negativ Rate von 7,7% (n=3 von 39 Patientinnen), wobei alle drei Patientinnen mit falsch-negativem Sentinellymphknoten, an einem Mittellinienkarzinom litten und in einem Fall ein fortgeschrittenes Karzinom (56mm) vorlag.

Eine mögliche Ursache für die divergenten Ergebnisse der GROINSS-V-I Studie und deutschen Multicenterstudie könnte das selektioniertere Patientinnenkollektiv und die höheren Anforderungen an die Expertise des operierenden Teams in der GROINSS-V-I Studie sein. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist das unterschiedliche Studiendesign: Die GROINSS-V-I Studie beobachtete Sentinel-negative Frauen in Hinblick auf ein Rezidiv in der Leiste und ihr Überleben. In der deutschen Multicenter-Studie folgte auf jede Sentinellymphonodektomie eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie, um das Verfahren auf seine Sensitivität und falsch-negativ Rate zu untersuchen. Die falsch-negativ Rate ist potenziell höher als die tatsächliche Rezidivwahrscheinlichkeit, da die klinische Relevanz von Mikrometastasen noch nicht abschließend geklärt ist (103). In die GROINSS-V-I Studie wurden nur Patientinnen mit einem Vulvakarzinom <4cm, einer Invasionstiefe >1mm und sonographisch unauffälligen Leistenlymphknoten aufgenommen, während die deutsche Multicenter-Studie keinen maximalen Tumordurchmesser festlegte (T1-T3 Tumore). Ein großer Tumordurchmesser erhöht erfahrungsgemäß die Wahrscheinlichkeit auf Lymphknotenmetastasen (21). Die GROINSS-V-I Studie exkludierte im Verlauf Frauen mit multifokalen Tumoren, nachdem zwei Frauen kurz nach Sentinellymphonodektomie ein Leistenrezidiv entwickelten. In der deut-

schen Multicenter-Studie war Multifokalität kein Ausschlusskriterium. Multifokalität wird aufgrund des komplexeren operativen Vorgehens und möglicherweise anderen Lymphabflusses mit verändertem lymphogenem Metastasierungsmuster als prognostisch ungünstiger angesehen (104,105). Eine weitere Voraussetzung zur Partizipation an der GROINSS-V-I Studie war, im Gegensatz zur deutschen Multicenter-Studie, eine ausgewiesene Expertise des Operateurs von mindestens zehn erfolgreichen Sentinellymphonodektomien mit anschließenden systematischen inguinofemorale Lymphonodektomien. Die Sentinellymphknoten mussten in beiden Studien mit Stufenschnitten und Immunhistochemie (Ultrastaging) histopathologisch aufgearbeitet werden. 41,7% metastatisch befallene Sentinellymphknoten konnten in der GROINSS-V-I Studie durch das Ultrastaging zusätzlich nachgewiesen werden.

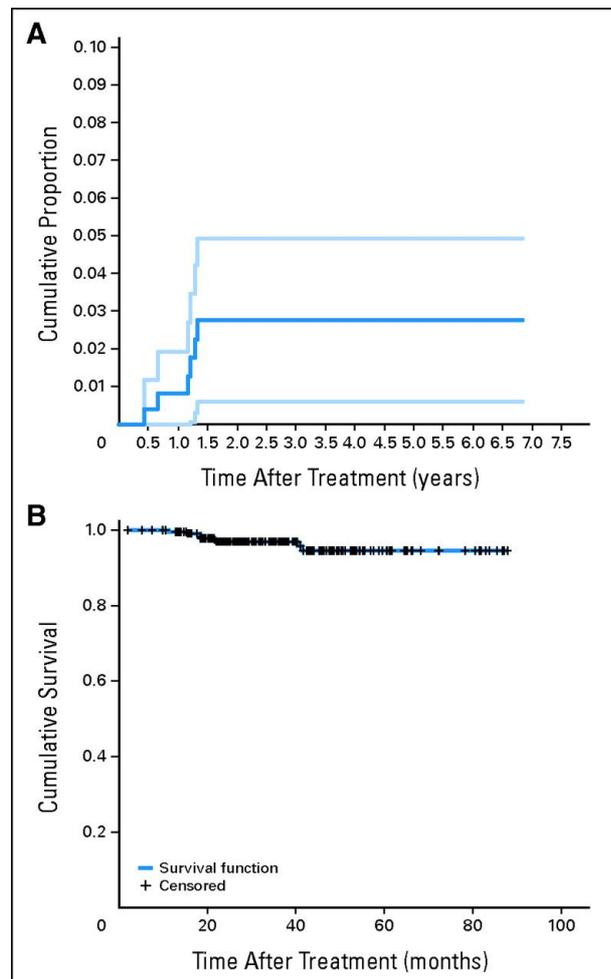


Abb. 43: Ergebnisse GROINSS-V-I (A) Leistenlymphknotenrezidive der Patientinnen mit unifokalen Vulvakarzinomen und negativen Sentinellymphknoten (dunkelblaue Linie); 95%-iges Konfidenzintervall (hellblaue Linie). (B) Krankheitsspezifisches Überleben für Frauen

Insgesamt ist von einem Upstaging von 20 bis 30% für die Detektion von metastatisch befallenen Lymphknoten durch Ultrastaging und Immunhistochemie im Vergleich zur Routinediagnostik mittels Hämatoxylin-Eosin Färbung auszugehen (44,106). Dadurch gelingt die Detektion von Mikrometastasen, welche bei einer alleinigen Hämatoxylin-Eosin Färbung vermeintlich als negativ gegolten hätten. Aufgrund der aufwändigen histopathologischen Aufarbeitung kann ein Ultrastaging nur beim Vorliegen einer geringen Anzahl an zu untersuchenden Lymphknoten durchgeführt werden, wie zum Beispiel nach Sentinellymphonodektomie. Frauen, die mit systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie therapiert werden, werden im Mittel 9 bis 10 Lymphknoten pro Leiste entfernt. Frauen, die mit Sentinellymphonodektomie therapiert werden, werden im Mittel 1 bis 2 Lymphknoten pro Leiste entfernt, sodass ein Ultrastaging möglich ist (107). Es existieren bis heute keine einheitlichen Protokolle zur Durchführung des Ultrastagings und der Immunhistochemie. In den meisten Studien wird eine Schnittbreite zwischen 250 und 500 µm angegeben. Die Wahrscheinlichkeit für weitere lymphatische Metastasen außerhalb des Sentinellymphknotens war höher, wenn diese mittels Hämatoxylin-Eosin Färbung nachgewiesen wurden. Auch die 5-Jahresüberlebensrate war höher für Patientinnen mit Metastasennachweis durch Ultrastaging (89%) als bei Patientinnen mit Metastasennachweis in der histopathologischen Routinediagnostik (108). Obwohl die Bedeutung von Mikrometastasen bis heute noch nicht endgültig geklärt ist, ist das Ultrastaging unerlässlich zur exakten Detektion metastatischer Sentinel Lymphknoten (107,109).

Die guten Ergebnisse der GROINSS-V-I Studie konnten 2012 durch eine große amerikanische Studie (Gynecology Oncology Study 173) bestätigt werden (n=452 Patientinnen) (21). Eingeschlossen wurden Patientinnen mit unifokalen Tumoren zwischen 2 und 6cm, einer Invasionstiefe >1mm und unauffälligen inguinalen Lymphknoten. Das Studiendesign kongruierte mit der deutschen Multicenter-Studie: Jeder Sentinellymphonodektomie folgte eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie. Verglichen mit der niedrigen inguinalen Rezidivrate der GROINSS-V-I Studie lag die falsch-negativ Rate des gesamten Patientinnenkollektivs mit 8,3% deutlich höher. Eine Subgruppenanalyse konnte diese hohe falsch-negativ Rate relativieren, sodass sich für Tumoren <4cm ein falsch-negativ prädiktiver Wert von 2,0% zeigte (negativ prädiktiver Wert für Tumore zwischen 4 und 6cm: 7,4%) und damit ein komparables Ergebnis zur GROINSS-V-I Studie erzielt wurde. Im Gegensatz

zur GROINSS-V-I Studie mussten die 47 partizipierenden onkologischen Zentren der GOG 173 Studie keine fachliche Expertise nachweisen. Ein Upstaging von 23% konnte durch Ultrastaging und Immunhistochemie erreicht werden.

Die zweite prospektive Beobachtungsstudie Sentinel-negativer Frauen neben der GROINSS-V-I Studie wurde von Robison et al in den USA zwischen 2002 und 2012 durchgeführt (n=73 Patientinnen) und die Ergebnisse 2014 publiziert (81). Voraussetzung zur Partizipation war ein Vulvakarzinom im Stadium I oder II, eine Invasionstiefe > 1mm und klinisch unauffällige Leistenlymphknoten. Analog zur GROINSS-V-I Studie wurde auf eine systematische inguinofemorale Lymphonodektomie bei Sentinel-negativen Frauen verzichtet (n=57 Patientinnen). Die inguinale Rezidivrate lag mit 5,2% (n=3 Patientinnen) etwas höher als in der GROINSS-V-I Studie bei aber nur 57 eingeschlossenen Patientinnen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 58,3 Monate. Die Lokalrezidivrate lag bei 28%. Postoperative Komplikationen ereigneten sich bei 17,5% der Sentinel-negativen Frauen (Lymphödem 8,8%; Zellulitis 1,8%; Abszess 1,8%; Lymphozele 3,5%; Beinschmerz 1,8%). Die inguinale Rezidivrate nach Sentinellymphonodektomie war auch in dieser Studie akzeptabel, die Morbidität im Vergleich zu historischen Kollektiven nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie reduziert (27–29,110,111).

Zum Zeitpunkt der Publikation der Daten aus der GROINSS-V-I Studie 2008 war die Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten (2-87 Monate) noch relativ kurz. Zudem lag die Nachbeobachtungszeit bei 27% der Patientinnen noch unter 24 Monaten, obgleich die ersten 24 Monate nach Primärerkrankung als das typische Zeitintervall für das Auftreten eines Rezidivs in der Leiste angesehen werden (25,112,113). 2015 wurden die Ergebnisse der Frauen mit unifokalem Vulvakarzinom und Sentinellymphonodektomie (n=377 Patientinnen) aus der GROINSS-V-I Studie um Langzeitergebnisse ergänzt (82). Die Langzeitergebnisse der Sentinel-negativen Patientinnen mit unifokalem Tumor (n=253 Patientinnen) waren erfreulicherweise auch nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 105 Monaten exzellent: Keine weitere Patientin war an einem inguinalem Rezidiv erkrankt. Die inguinale Rezidivrate lag bei niedrigen 2,5% (n=6 Patientinnen), die krankheitsspezifische 10-Jahresüberlebensrate bei 91% (Sentinel-positive Frauen, 10-Jahresüberlebensrate von 65%). Die Lokalrezidivrate war mit 77 von 253 Patientinnen vergleichsweise hoch (5-Jahreslo-

kalrezidivrate 24,6%; 10-Jahreslokalrezidivrate 36,4%). Die Ergebnisse verdeutlichen die Häufigkeit von Lokalrezidiven und, dass auch noch nach langer Zeit mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs zu rechnen ist (Median 41 Monate [2-128]). Leistenrezidive traten in dieser Studie wesentlich rascher auf (Median 13,5 Monate [5-16]).

Die holländische GROINSS-V-I Studie und amerikanische Studie von Robison et al sind bis heute die einzigen publizierten prospektiven Beobachtungsstudien Sentinelnegativer Frauen mit frühinvasivem Vulvakarzinom und einer relativ hohen Fallzahl. Dieser Umstand ist der Seltenheit des Auftretens eines Vulvakarzinoms geschuldet.

Kleinere Studien belegen ebenfalls niedrige Rezidivraten nach Sentinellymphonodektomie, basieren aber auf einem wesentlich kleineren Patientinnenkollektiv: Anfang des 21. Jahrhunderts wurden von Terada et al und Rodier et al bereits erste Validierungsversuche der alleinigen Sentinellymphonodektomie durchgeführt. 1998 publizierten Terada et al die Durchführbarkeit der alleinigen Sentinellymphonodektomie an 5 Patientinnen (114). Im Jahr 2000 hatten sie die Zahl auf 9 Patientinnen erweitert (54). 2006 umfasste die Studie bereits 21 Patientinnen und Terada et al publizierten die Langzeitergebnisse nach Sentinellymphonodektomie. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,6 Jahren ereigneten sich keine Rezidive in der Leiste oder Fernmetastasen bei Sentinelnegativen Frauen (83). Rodier et al führten die alleinige Sentinellymphonodektomie an insgesamt 6 Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Vulva durch. Eine Patientin erlitt nach 6 Monaten ein Leistenrezidiv (115). Moore et al veröffentlichten 2008 Daten von 31 Sentinelnegativen Patientinnen. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten, erkrankten zwei Patientinnen an einem Leistenrezidiv. Dies entsprach einer Leistenrezidivrate von 6,4% (53). Johann et al publizierten im selben Jahr eine Leistenrezidivrate von 0% (n=34 Patientinnen) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten (116).

Unsere zwischen 2009 und 2013 an der Universitätsklinik Düsseldorf gesammelten Daten unterstützen die Ergebnisse einer akzeptablen inguinalen Rezidivrate Sentinelnegativer Frauen und einer besseren Lebensqualität nach Sentinellymphonodektomie im Vergleich zur systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie. 2 von

63 Sentinel-negativen Frauen entwickelten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,61 Monaten ein inguinales Rezidiv (3,2%). Allerdings hatten nur 33,33% aller Patientinnen eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten, sodass eine Reevaluation mit Langzeitergebnissen abgewartet werden muss. Im Vergleich zu dem Update der GROINSS-V-I Studie (mediane Nachbeobachtungszeit 105 Monate) und der prospektiven Studie von Robison et al (mediane Nachbeobachtungszeit 58,3 Monate) ist unsere Nachbeobachtungszeit kurz. Die inguinalen Rezidive entwickelten sich 15 bzw. 20 Monate (Median 17,5 Monate) nach Primärerkrankung. Bei beiden Tumoren handelte es sich um kleine Mittellinienkarzinome (jeweils 12mm) der vorderen Kommissur. Auch bei den drei inguinalen Rezidiven der deutschen Multicenter-Studie und den 3 inguinalen Rezidiven der amerikanischen prospektiven Beobachtungsstudie Sentinel-negativer Frauen handelte es sich um Mittellinienkarzinome (50,81). Lateral gelegene Tumore scheinen eine ipsilaterale lymphatische Drainage aufzuweisen, während mittelliniennahe Tumore eine bilaterale Drainage zeigen (117). 4 von 32 Frauen der GOG 173 Studie mit mittelliniennahen Tumoren zeigten metastatische Absiedlungen in der kontralateralen Leiste, obwohl die präoperativ durchgeführte Lymphszintigraphie keinen Sentinellymphknoten nachgewiesen hatte (118). Analog zu diesem Ergebnis konnten auch Lois-Sylvestre et al entgegen der Ergebnisse der präoperativen Lymphszintigraphie bei 3 von 13 Frauen mit mittelliniennahen Tumoren massive metastatische Infiltrationen der kontralateralen Leiste nachweisen (119). Diese Ergebnisse zeigen, dass bei mittelliniennahen Tumoren besondere Vorsicht geboten ist. Eine Analyse der Tumorcharakteristika der beiden Frauen mit inguinalem Rezidiv in unserer Studie konnte bei einer Patientin eine histopathologisch nachgewiesene Lymphgefäßinvasion als Risikofaktor für das Auftreten eines inguinalen Rezidivs zeigen (vgl. Tab.9). Bei der anderen Patientin mit inguinalem Rezidiv zeigte der Einstichproben-t-Test eine signifikant tiefere Infiltrationstiefe (5mm) des Tumors im Vergleich zu den anderen Patientinnen der Gruppe 1 ( $M=3,11$ ;  $SD=2,25$ ) unter Ausschluss der betreffenden Patientin ( $t(60)=-6,55$ ,  $p < 0,001$ ). Bei Patientinnen mit histopathologisch nachgewiesener Lymphgefäßinvasion und Tumoren mit einer Infiltrationstiefe  $\geq 5$ mm muss auf eine erhöhte Gefahr für inguinale Metastasen hingewiesen werden und ggf. auf eine Sentinellymphonodektomie verzichtet werden. Unsere Auswertung ergab eine signifikant höhere Tumorgöße ( $p < 0,01$ ) als auch Infiltrationstiefe ( $p < 0,01$ ) bei Patientinnen der Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1, also signifikant größere und

tieferen Tumoren bei Frauen mit positivem Sentinel-Lymphknoten. Eine der Patientinnen mit inguinalem Rezidiv zeigte histopathologisch eine Lymphgefäßinvasion. Die inferenzstatistische Analyse zeigte einen höchst signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) bezüglich der Lymphgefäßinvasion zwischen Gruppe 1 und 2, also Sentinel-negativen und Sentinel-positiven Frauen: 2 der Sentinel-negativen Frauen der Gruppe 1 (3,45%) zeigten eine Lymphgefäßinvasion, von denen eine Patientin ein inguinales Rezidiv entwickelte. 7 der Sentinel-positiven Frauen der Gruppe 2 (50%) zeigten eine Lymphgefäßinvasion. (Tab.12).

<b>Lymphgefäßinvasion</b>	<b>Anzahl Patientinnen</b>	<b>Anzahl mit N+ und L1</b>	<b>% mit N+</b>
Ja	9/72 Patientinnen	8/72 Patientinnen	88,89
Nein	63/72 Patientinnen	8/72 Patientinnen	11,11

**Tabelle 12: Korrelation zwischen Lymphgefäßinvasion und Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung (unsere Daten)**

In anderen retrospektiven Studien konnte ebenfalls eine enge Korrelation zwischen Lymphgefäßinvasion und der Wahrscheinlichkeit für eine inguinofemorale Lymphknotenmetastasierung gefunden werden (120–122). Ayhan et al beschreiben in ihrer Auswertung 91 Patientinnen, von welchen insgesamt 33% Leistenlymphknotenmetastasen aufwiesen. Während 29% ohne nachgewiesene Lymphgefäßinvasion Leistenlymphknotenmetastasen aufwiesen, litten 73% mit nachgewiesener Lymphgefäßinvasion an Lymphknotenmetastasen (122). Der monoklonale Antikörper D2-40 kann die Detektionsrate der Lymphgefäßinvasion im Vergleich zur routinemäßigen Hämatoxylin-Eosin-Färbung signifikant steigern. Eine Lymphgefäßinvasion, welche mit Hilfe von D2-40 nachgewiesen werden konnte, korreliert signifikant mit dem Befall inguinaler Lymphknoten (123). Multivariate Regressionsanalysen zur Modellierung von Überlebenszeiten eines größeren nodalnegativen Patientinnenkollektivs mit Lymphgefäßinvasion fehlen, sodass die Bedeutung der Lymphgefäßinvasion als Risikofaktor und die Therapierelevanz derzeit noch unklar sind (vergleiche aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015). Nach unseren Auswertungen ist es indiziert, einen signifikanten Zusammenhang zwischen Lymphgefäßinvasion und inguinalen Metastasen bei Sentinel-negativen Frauen an einem größeren Patientinnenkollektiv zu untersuchen. Falls sich ein signifikanter

Zusammenhang darstellt, muss die Lymphgefäßinvasion zukünftig als ein weiteres Ausschlusskriterium für die Anwendung der Sentinellymphonodektomie diskutiert werden. Die Sentinellymphonodektomie soll Patientinnen mit niedrigem Risiko auf Metastasen der Leistenlymphknoten angeboten werden. Vollkommen metastatisch durchsetzte Lymphknoten können zu falsch-negativen Sentinellymphknoten führen, da die Tumorzellen eine Stase des lymphatischen Flusses hervorrufen können (36). Um ein gutes Outcome und niedrige Rezidivraten zu gewährleisten, ist es nötig, bei Frauen mit Risikofaktoren, welche signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf Lymphknotenmetastasen assoziiert sind, auf eine Sentinellymphonodektomie zu verzichten und diese mittels systematischer inguinofemoraler Lymphonodektomie zu therapieren. Beide Patientinnen mit inguinalem Rezidiv wurden erfolgreich mittels Radiatio oder Radiatio und Chemotherapie therapiert und sind bis heute (Stand Mai 2016) am Leben und rezidivfrei. Unsere Ergebnisse können die desaströse Prognose eines inguinalen Rezidivs nicht bestätigen. Frey et al zeigten ebenfalls, dass ein inguinales Rezidiv nach Sentinellymphonodektomie nicht unvermeidlich zu einer palliativen Situation führen muss (n=30, 7-Jahres-Überlebensrate 50%) (124).

Nach Erhebung und Auswertung der Daten ist noch ein weiteres inguinales Rezidiv in unserem Patientinnenkollektiv aufgetreten, sodass sich die inguinale Rezidivrate bis Ende April 2016 auf mindestens 4,7% (n=3 von 63 Patientinnen), bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von dann 50,23 Monaten, erhöht hat. Bemerkenswert ist das späte Auftreten des inguinalen Rezidivs nach 36 Monaten. Auch bei diesem Tumor handelte es sich um ein Mittellinienkarzinom der vorderen Kommissur (Tumordurchmesser 18mm, Infiltrationstiefe 3mm, L0). Weitere inguinale Rezidive sind uns bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt, können aber nicht definitiv ausgeschlossen werden, weil viele, aber nicht alle Frauen zur gynäkologischen Nachsorge in die Universitätsklinik Düsseldorf kommen.

Unsere Auswertung ergab eine szintigraphische Detektionsrate von 97,44% (76/78 Patientinnen) und eine intraoperative Detektionsrate von 92,31% (72/78 Patientinnen). Unsere ermittelte Detektionsrate entspricht dem Ergebnis diverser anderer Studien. In diesen konnten hohe Detektionsraten mittels dem radioaktiven Tracer Technetium und gegebenenfalls einer zusätzlichen Kombination mit blauem Farbstoff nachgewiesen werden. Die Detektionsraten variierten zwischen 92 und 100%

(3,58–64,66,68,69). Eine Metaanalyse mit 1779 eingeschlossenen Frauen beschreibt eine Detektionsrate von 94% für Technetium, 68,7% für blauen Farbstoff und die höchste Detektion für die Kombination von Technetium und blauem Farbstoff von 97,7% (134). An der Universitätsklinik Düsseldorf wird die Sentinel-Markierung ausschließlich mit dem radioaktiven Tracer Technetium durchgeführt.

Die GROINSS-V-I Studie konnte eine signifikante Reduktion ( $p < 0,0001$ ) der therapiebedingten Morbidität bei den Patientinnen, denen nur der Sentinellymphknoten reseziert worden war, im Vergleich zu den Patientinnen nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie nachweisen (Tab.13) (125).

<b>Morbidität</b>	<b>SLN</b>	<b>SLN+ systematische Lymphonodektomie</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kurzzeitig</b>	<b>n=264</b>	<b>n=47</b>	
Sekundäre Wundheilung	31 (11,7%)	16 (34,0%)	<0,0001
Zellulitis	12 (4,5%)	10 (21,3%)	<0,0001
Stationärer Aufenthalt	8,4 Tage	13,7 Tage	<0,0001
<b>Langzeitig</b>	<b>n=264</b>	<b>n=119</b>	
Lymphödem	5 (1,9%)	30 (25,2%)	<0,0001
Rezidivierende Erysipelle	1 (0,4%)	19 (16,2%)	<0,0001

**Tabelle 13: Kurzzeitige und langzeitige Morbidität nach Sentinellymphonodektomie versus systematischer Lymphonodektomie der GROINSS-V (125)**

Auch Robison et al zeigten im Vergleich zu historischen Kollektiven eine geringe Morbidität unter Frauen nach Sentinellymphonodektomie (Tab.14) (81).

Morbidität	SLN (n=57)
Lymphödem	5 (8,8%)
Zellulitis der Leiste	1 (1,8%)
Abszess in der Leiste	1 (1,8%)
Lymphozele/Lymphozyste	2 (3,5%)
Beinschmerz	1 (1,8%)

**Tabelle 14: Morbidität nach Sentinellymphonodektomie nach Robison et al (81)**

Bedingt durch die retrospektive Auswertung unserer Daten war es uns bedauerlicherweise nicht möglich, die Morbidität unseres Patientinnenkollektivs zu evaluieren, da dies nur in einem prospektiven Studiendesign zuverlässig möglich ist. Stattdessen haben wir sowohl die Frauen nach Sentinellymphonodektomie (Gruppe 1) als auch die Frauen nach Sentinellymphonodektomie und anschließender Sentinellymphonodektomie (Gruppe 2) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,61 bzw. 16,11 Monaten über ihre postoperative Lebensqualität und damit assoziierte Faktoren mit Hilfe eines Fragebogens befragt. Die postoperative Lebensqualität ist neben der onkologischen Sicherheit und assoziierten Morbidität der Sentinellymphonodektomie ein entscheidendes Kriterium zur Beurteilung des Therapieerfolgs. Eine maximal hohe Lebensqualität muss das Ziel einer jeden Behandlung sein. In der Literatur wird eine Verbesserung der Lebensqualität durch das weniger radikale Verfahren der Sentinellymphonodektomie divergent diskutiert. Oonk et al verglichen mit Hilfe von 3 Fragebögen (EORTC QLQ-C30, FACT-V, nicht validierter Meinungsbogen) die Lebensqualität von 62 Patientinnen der GROINS-V-I Studie (n=35 SLN only, n=27 SLN+LNE) (126). Ihr Ergebnis war ernüchternd: Trotz einer signifikant geringeren Morbidität konnte keine signifikant bessere Lebensqualität der *SLN only-Gruppe* im Vergleich zur *SLN+LNE-Gruppe* festgestellt werden. Die primäre These einer besseren Lebensqualität durch geringere Morbidität konnte nicht bestätigt werden. 2 relativ kleine Studien beim Mammakarzinom (n=56 bzw. 115 Patientinnen) konnten ebenfalls keinen Vorteil bezüglich der Lebensqualität der Sentinellymphonodektomie im Vergleich zur systematischen axillären Lymphonodektomie nachweisen (127,128). Zwei größere, prospektive Studien

beim Mammakarzinom (n=829 bzw. 181 Patientinnen) zeigten eine signifikant geringere Morbidität und eine signifikant bessere Lebensqualität bei Frauen nach Sentinellymphonodektomie verglichen mit Frauen nach systematischer axillärer Lymphonodektomie (129,130), sodass der fehlende Benefit der Sentinellymphonodektomie auf die postoperative Lebensqualität ggf. durch das geringe Patientinnenkollektiv erklärbar ist. Novackova et al wiesen ein signifikant häufigeres Auftreten eines Erschöpfungssyndroms und Auftreten von Lymphödemen bei Patientinnen nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie im Vergleich zu Frauen nach Sentinellymphonodektomie nach (n=12 SLN only, n=24 SLN+LNE) (131). Forner et al zeigten, dass eine inguinofemorale Lymphonodektomie die postoperative Sexualität signifikant negativer beeinflusst als eine Sentinellymphonodektomie (n=11 SLN only, n=10 SLN+LNE) (132).

Unsere Ergebnisse zeigen bei Frauen nach Sentinellymphonodektomie mit anschließender ipsi- oder bilateraler Lymphonodektomie (Gruppe 2) eine signifikant häufiger auftretende Reduktion der postoperativen Lebensqualität als bei Frauen, welche nur mit Sentinellymphonodektomie therapiert wurden (Gruppe 1) ( $p < 0,01$ ). Des Weiteren reduzierten signifikant mehr Frauen der Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 ihr Arbeitsvolumen ( $p < 0,001$ ). Auch Defäkationsbeschwerden traten bei Frauen der Gruppe 2 signifikant häufiger als in Gruppe 1 auf ( $p < 0,01$ ). Im Hinblick auf eine Reduktion der Belastbarkeit, Inkontinenz, Miktionsbeschwerden, Sitzbeschwerden, und einem negativen Einfluss auf die Sexualität konnten deskriptiv bei allen Faktoren Unterschiede zu Gunsten der Gruppe 1 gefunden werden, welche in der inferenzstatistischen Auswertung aber keine Signifikanz aufwiesen. Eine fehlende Signifikanz zwischen den Gruppen für die Parameter „Inkontinenz“, „Miktionsbeschwerden“, „Sitzbeschwerden“ und „negativ veränderte Sexualität“ postoperativ lässt sich gut damit erklären, dass keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die Operation des Primärtumors der Vulva bestanden (Tumorexzision/partielle Vulvektomie/radikale Vulvektomie), da bei den o.g. Faktoren die Operation der Vulva einen entscheidenden Einfluss nimmt. Die signifikanten Parameter „allgemeine Lebensqualität“ und „Reduktion des Arbeitsvolumens“ postoperativ sind dagegen nicht allein von der Operation der Vulva abhängig, sondern verdeutlichen, dass das Gesamtbefinden bei Patientinnen nach Sentinellymphonodektomie signifikant besser ist im Vergleich zu Patientinnen nach Sentinellymphonodektomie und anschließender systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie. Dieser Aspekt

ist ein weiterer Benefit für Patientinnen, die mit Sentinellymphonodektomie therapiert werden. Eingeschränkt wird die Aussagekraft allerdings durch den Vergleich heterogener Patientinnenkollektive, da die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie in unserem Kollektiv aufgrund eines positiven Sentinellymphknotens nach Sentinellymphonodektomie durchgeführt wurde. Da die postoperative Lebensqualität ein sehr subjektives Kriterium darstellt und stark mit der Zufriedenheit über eine operative Maßnahme assoziiert ist, sind weitere Studien anhand eines größeren Patientinnenkollektivs essentiell notwendig. Beachtenswert ist aber auch, dass eine Reduktion der Morbidität und eine Verbesserung der Lebensqualität durch ein weniger radikales Verfahren nicht zwangsläufig mit einer Präferenz für dieses Verfahren assoziiert sein muss (133). 66% der Patientinnen präferieren die systematische inguinofemorale Lymphonodektomie bei einer falsch-negativ Rate von 5% für die Sentinellymphonodektomie. Die onkologische Sicherheit scheint für betroffene Frauen das wichtigste Kriterium zu sein (87).

Auf Grundlage der oben genannten Studien und unserer Studie mit akzeptablen falsch-negativ Raten und niedrigen inguinalen Rezidivraten kann die Sentinellymphonodektomie, in Anlehnung an die aktuelle Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ausgewählten Patientinnen als Standardtherapie angeboten werden. Voraussetzungen für die Anwendung der Sentinellymphonodektomie sind: Maximaler Tumordurchmesser  $<4\text{cm}$ , klinisch und ggf. sonographisch unauffällige inguinale Lymphknoten, ausgewiesene Expertise des Teams mit dem Sentinel-Markierungsverfahren, Ultrastaging und Immunhistochemie in der histopathologischen Aufarbeitung des Sentinellymphknotens bei Nachweis eines negativen Sentinel Lymphknotens, intensive Aufklärung der Patientin über eine gering erhöhte inguinale Rezidivwahrscheinlichkeit und eine Compliance der Patientin zur regelmäßigen gynäkologischen Nachsorge (vgl. aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015). Des Weiteren muss bei Frauen mit Lymphgefäßinvasion und tiefen Infiltrationstiefen  $\geq 5\text{mm}$  auf ein erhöhtes Rezidivrisiko nach Sentinellymphonodektomie hingewiesen werden.

## 6 Schlussfolgerungen

Die Sentinellymphonodektomie stellt bei ausgewählten Patientinnen eine Alternative zur systematischen inguinofemorale Lymphonodektomie dar. Die inguinale Rezidivrate variiert zwischen 0 und 6,4% und ist damit etwas höher als nach systematischer inguinofemorale Lymphonodektomie, allerdings ist die Morbidität signifikant reduziert, die Lebensqualität signifikant besser und das postoperative Arbeitsvolumen signifikant seltener reduziert (81,82,116,125). Laut aktueller Leitlinie 2015 der DGGG kann eine Sentinellymphonodektomie unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

- Maximaler Tumordurchmesser in der Hautebene <4cm
- Unifokaler Tumor
- Klinisch und ggf. sonographisch unauffällige Leistenlymphknoten
- Erfahrungen im Team mit dem Sentinel Markierungsverfahren
- Ultrastaging der Lymphknoten mit immunhistochemischer Zusatzuntersuchung durch den Pathologen
- Eingehende Aufklärung der Patientin über Vorteile und mögliche onkologische Risiken der Methode
- Compliance der Patientin für eine regelmäßige Nachsorge

Bei einer histopathologisch nachgewiesenen Lymphgefäßinvasion und einer Infiltrationstiefe des Tumors  $\geq 5$ mm sollte die Indikation zur Sentinellymphonodektomie streng gestellt werden und die Patientin über die erhöhte Gefahr eines inguinalen Rezidivs aufgeklärt werden.

## 7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 1. Januar 2013;63(1):11–30.
2. ROBERT KOCH INSTITUT, DIE GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Berlin; 2015.
3. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol.* Juni 2008;109(3):340–5.
4. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, u. a. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol.* Januar 2002;84(1):94–101.
5. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the Vulva in Young Women. *Obstet Gynecol.* Juli 1995;86(1):51–4.
6. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med.* August 2000;45(8):613–5.
7. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* Mai 2006;107(5):1018–22.
8. Jones RWF, Baranyai JFrcp, Stables SF. Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: The Influence of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* September 1997;90(3):448–52.
9. Strauss, Janni, Maass. *Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe.* Springer; 2009.
10. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* November 2008;68(2):131–56.

11. Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel-Doeberitz M, Poremba C, Bender HG, u. a. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *J Cancer Res Clin Oncol*. April 2007;133(4):235–45.
12. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*. November 1994;84(5):741–5.
13. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. Dezember 2006;108(6):1361–8.
14. Hantschmann P, Sterzer S, Jeschke U, Friese K. P53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosus. *Anticancer Res*. Juni 2005;25(3A):1739–45.
15. Chi C-C, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008240.
16. McCluggage WG. Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology (Phila)*. April 2013;45(3):214–28.
17. Rolfe KJ, Eva LJ, MacLean AB, Crow JC, Perrett CW, Reid WM. Cell cycle proteins as molecular markers of malignant change in vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. April 2001;11(2):113–8.
18. Lelle, Küppers. *Kolposkopie in der Praxis*. Springer; 2008.
19. Marion Kiechle. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. Urban & Fischer;
20. van der Steen S, de Nieuwenhof HP van, Massuger L, Bulten J, de Hullu JA. New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis. *Gynecol Oncol*. Dezember 2010;119(3):520–5.
21. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, u. a. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1. November 2012;30(31):3786–91.

22. Schnürch H.-G., Hampl M. Diagnostik und Therapie der Lymphknoten der Vagina und Vulva. *Onkol.* 2009;
23. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002036.
24. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, u. a. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(2):389–96.
25. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, u. a. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer.* 1. Juli 2000;89(1):116–22.
26. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, u. a. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol.* April 1991;164(4):997-1003-1004.
27. Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol.* Oktober 1992;47(1):80–6.
28. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters A a. W, u. a. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* August 2003;13(4):522–7.
29. Hinten F, van den Einden LCG, Hendriks JCM, van der Zee AGJ, Bulten J, Massuger LF a. G, u. a. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer.* 25. Oktober 2011;105(9):1279–87.
30. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002036.
31. Mäkelä PJ, Leminen A, Kääriäinen M, Lehtovirta P. Pretreatment sonographic evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* Mai 1993;12(5):255–8.

32. Abang Mohammed DK, Uberoi R, de B. Lopes A, Monaghan JM. Inguinal Node Status by Ultrasound in Vulva Cancer. *Gynecol Oncol.* April 2000;77(1):93–6.
33. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, u. a. Prospective Evaluation of Positron Emission Tomography for the Detection of Groin Node Metastases from Vulvar Cancer. *Gynecol Oncol.* April 2002;85(1):179–84.
34. Sohaib SAA, Richards PS, Ind T, Jeyarajah AR, Shepherd JH, Jacobs IJ, u. a. MR Imaging of Carcinoma of the Vulva. *Am J Roentgenol.* 1. Februar 2002;178(2):373–7.
35. Hawnaur JM, Reynolds K, Wilson G, Hillier V, Kitchener HC. Identification of Inguinal Lymph Node Metastases from Vulval Carcinoma by Magnetic Resonance Imaging: An Initial Report. *Clin Radiol.* November 2002;57(11):995–1000.
36. de Hullu JA, Oonk MHM, Ansink AC, Hollema H, Jager PL, van der Zee AGJ. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* Juli 2004;94(1):10–5.
37. Hall TB, Barton DPJ, Trott PA, Nasiri N, Shepherd JH, Thomas JM, u. a. The Role of Ultrasound-guided Cytology of Groin Lymph Nodes in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: 5-Year Experience in 44 Patients. *Clin Radiol.* Mai 2003;58(5):367–71.
38. Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, Sijmons EA, de Barros Lopes A, Monaghan JM, u. a. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer.* 15. August 1999;86(4):652–6.
39. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, u. a. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer.* Januar 2000;82(2):295–9.
40. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, u. a. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* August 2000;18(15):2811–6.

41. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. November 2001;83(2):276–81.
42. Sliutz G, Reinthaller A, Lantzsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, u. a. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. März 2002;84(3):449–52.
43. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, u. a. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. Juni 2003;89(3):475–9.
44. Puig-Tintoré LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejárcegui JA, Torné A, Pahisa J, u. a. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. Januar 2003;88(1):29–34.
45. Merisio C, Berretta R, Gualdi M, Pultrone DC, Anfuso S, Agnese G, u. a. Radioguided sentinel lymph node detection in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Juni 2005;15(3):493–7.
46. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer*. 1. September 2007;110(5):1015–23.
47. Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, u. a. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Februar 2007;17(1):147–53.
48. Vidal-Sicart S, Puig-Tintoré LM, Lejárcegui JA, Paredes P, Ortega ML, Muñoz A, u. a. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. März 2007;34(3):384–91.
49. Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Mäenpää JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(5):615–9.

50. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P, German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*. November 2008;111(2):282–8.
51. Radziszewski J, Kowalewska M, Jedrzejczak T, Kozłowicz-Gudzinska I, Nasierowska-Guttmejer A, Bidzinski M, u. a. The accuracy of the sentinel lymph node concept in early stage squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. März 2010;116(3):473–7.
52. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, u. a. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Februar 2008;26(6):884–9.
53. Moore RG, Robison K, Brown AK, DiSilvestro P, Steinhoff M, Noto R, u. a. Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: A prospective trial. *Gynecol Oncol*. April 2008;109(1):65–70.
54. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. Januar 2000;76(1):40–4.
55. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer*. 1. Januar 1960;13(1):77–8.
56. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1. Februar 1977;39(2):456–66.
57. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg*. November 1991;214(5):637–41.
58. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, u. a. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill* 1960. April 1992;127(4):392–9.
59. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol*. 1993;2(3):137–43.

60. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, u. a. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 7. August 2003;349(6):546–53.
61. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, u. a. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. Dezember 2006;7(12):983–90.
62. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, u. a. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 3. Mai 2006;98(9):599–609.
63. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, u. a. The Sentinel Node in Breast Cancer — A Multicenter Validation Study. *N Engl J Med*. Oktober 1998;339(14):941–6.
64. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, u. a. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. August 2001;19(16):3635–48.
65. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol*. März 2007;177(3):916–20.
66. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Uncommon applications of sentinel lymph node mapping: urogenital cancers. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. Juni 2014;58(2):161–79.
67. Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Pooters INA, u. a. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. November 2014;55(11):1799–804.
68. Cibula D, Oonk MHM, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Februar 2015;27(1):66–72.

69. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1. April 1979;133(7):825–32.
70. Chu J, Tamimi HK, Figge DC. Femoral node metastases with negative superficial inguinal nodes in early vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1. Juni 1981;140(3):337–9.
71. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* April 1992;79(4):490–7.
72. Stehman FB, Ali S, DiSaia PJ. Node count and groin recurrence in early vulvar cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* April 2009;113(1):52–6.
73. Gordinier ME, Malpica A, Burke TW, Bodurka DC, Wolf JK, Jhingran A, u. a. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* September 2003;90(3):625–8.
74. de Hullu JA, van der Zee AGJ. Groin surgery and the sentinel lymph node. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* August 2003;17(4):571–89.
75. Levenback CF. How Safe Is Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Vulvar Cancer? *J Clin Oncol.* 20. Februar 2008;26(6):828–9.
76. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* August 1994;84(2):163–7.
77. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* November 1995;59(2):216–20.
78. Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, u. a. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* September 1997;66(3):425–8.

79. de Hullu JA, Doting E, Piers DA, Hollema H, Aalders JG, Koops HS, u. a. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. August 1998;39(8):1381–5.
80. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J*. Februar 1999;92(2):204–8.
81. Robison K, Roque D, McCourt C, Stuckey A, DiSilvestro PA, Sung CJ, u. a. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol*. 1. Juni 2014;133(3):416–20.
82. Te Grootenhuis NC, van der Zee AGJ, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, u. a. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*. Januar 2016;140(1):8–14.
83. Terada KY, Shimizu DM, Jiang CS, Wong JH. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol Oncol*. August 2006;102(2):200–3.
84. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. März 2006;107(3):719–33.
85. de Hullu JA, van der Avoort I a. M, Oonk MHM, van der Zee AGJ. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Oktober 2006;32(8):825–31.
86. Hantschmann DP, Schnürch HG, Altgassen C. Sentinel-Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom. *Onkol*. 14. Januar 2009;15(1):48–53.
87. de Hullu JA, Ansink AC, Tymstra T, van der Zee AG. What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. Dezember 2001;22(4):199–203.
88. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel B-J. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*. März 2003;196(3):442–50.

89. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, Scribner D, Gold M, Walker J, u. a. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* August 2001;82(2):329–32.
90. Carter J, Carlson J, Fowler J, Hartenbach E, Adcock L, Carson L, u. a. Invasive vulvar tumors in young women--a disease of the immunosuppressed? *Gynecol Oncol.* Dezember 1993;51(3):307–10.
91. Hampl M, Ramp U, Bender HG, Kueppers V. A case of a pT3, HPV 52-positive vulvar carcinoma in an 18-year-old woman. *Gynecol Oncol.* Juni 2006;101(3):530–3.
92. Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer.* 1. Oktober 2000;89(7):1520–5.
93. Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol.* April 1996;174(4):1128-1132-1133.
94. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* Mai 1995;57(2):215–20.
95. Sohaib S a. A, Moskovic EC. Imaging in vulval cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* August 2003;17(4):543–56.
96. Oonk MHM, Hollema H, de Hullu JA, van der Zee AGJ. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* Juni 2006;16(3):963–71.
97. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* Juni 1995;57(3):327–34.
98. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol.* November 1981;58(5):574–9.

99. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MPM, u. a. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*. 1. Dezember 2002;95(11):2331–8.
100. Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. Mai 2000;77(2):314–8.
101. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, Marshall R, Yordan E, Hacker N, u. a. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol*. Mai 1987;156(5):1159–64.
102. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, u. a. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol*. Juni 1993;49(3):279–83.
103. Knopp S, Nesland JM, Tropé C. SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma. *Surg Oncol*. September 2008;17(3):219–25.
104. Sznurkowski JJ, Emerich J. Characteristic features of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Ginekol Pol*. Januar 2010;81(1):12–9.
105. Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer*. 15. April 2000;88(8):1869–76.
106. Moore RG, Granai CO, Gajewski W, Gordinier M, Steinhoff MM. Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol*. November 2003;91(2):378–82.
107. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MHM, van der Zee A, Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. August 2015;138(2):472–7.
108. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, u. a. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement

and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* Juli 2010;11(7):646–52.

109. Oonk MHM, Hollema H, van der Zee AGJ. Sentinel node biopsy in vulvar cancer: Implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* August 2015;29(6):812–21.

110. Soliman AA, Heubner M, Kimmig R, Wimberger P. Morbidity of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:341253.

111. Benedet JL, Turko M, Fairey RN, Boyes DA. Squamous carcinoma of the vulva: results of treatment, 1938 to 1976. *Am J Obstet Gynecol.* 15. Mai 1979;134(2):201–7.

112. Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, u. a. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol.* Mai 2013;5(3):183–92.

113. Cormio G, Loizzi V, Carriero C, Cazzolla A, Putignano G, Selvaggi L. Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care (Engl).* Mai 2010;19(3):302–7.

114. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol.* Juli 1998;70(1):65–9.

115. Rodier JF, Janser JC, Routiot T, David E, Ott G, Schneegans O, u. a. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. *Oncol Rep.* Dezember 1999;6(6):1249–52.

116. Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* September 2008;110(3):324–8.

117. Parry-Jones E. LYMPHATICS OF THE VULVA. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* Oktober 1963;70:751–65.

118. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, u. a. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always

necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol.* Februar 2013;128(2):155–9.

119. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* April 2005;97(1):151–4.

120. Cheng X, Zang R, Wu X, Li Z, Cai S, Zhang Z. Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* Januar 2009;19(1):158–62.

121. Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, Alcoba EB. An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated? *Gynecol Oncol.* März 2014;132(3):643–8.

122. Ayhan A, Velipasaoglu M, Salman MC, Guven S, Gultekin M, Bayraktar O. Prognostic factors for recurrence and survival in primary vulvar squamous cell cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(11):1143–9.

123. Braun M, Wardelmann E, Debald M, Walgenbach-Bruenagel G, Höller T, Wolfgarten M, u. a. Detection of lymphovascular invasion in vulvar cancer by D2-40 (podoplanin) as a predictor for inguinal lymph node metastases. *Onkologie.* Dezember 2009;32(12):732–8.

124. Frey JN, Hampl M, Mueller MD, Günthert AR. Should Groin Recurrence Still Be Considered as a Palliative Situation in Vulvar Cancer Patients?: A Brief Report. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* März 2016;26(3):575–9.

125. Zee AGJV der, Oonk MH, Hullu JAD, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, u. a. Sentinel Node Dissection Is Safe in the Treatment of Early-Stage Vulvar Cancer. *J Clin Oncol.* 20. Februar 2008;26(6):884–9.

126. Oonk MHM, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AGJ. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* Juni 2009;113(3):301–5.

127. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 18. August 2003;89(4):648–52.
128. Barranger E, Dubernard G, Fleurence J, Antoine M, Darai E, Uzan S. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol*. 1. Oktober 2005;92(1):17–22.
129. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, u. a. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Februar 2006;95(3):279–93.
130. Rietman JS, Geertzen JHB, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, de Vries J, u. a. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. März 2006;32(2):148–52.
131. Novackova M, Halaska MJ, Robova H, Mala I, Pluta M, Chmel R, u. a. A prospective study in the evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Januar 2015;25(1):166–73.
132. Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Quality of life and sexual function after surgery in early stage vulvar cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. Januar 2015;41(1):40–5.
133. Farrell R, Gebiski V, Hacker NF. Quality of life after complete lymphadenectomy for vulvar cancer: do women prefer sentinel lymph node biopsy? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Mai 2014;24(4):813–9.
134. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, u. a. Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 10. Juni 2014;110(12):2837–46.

## 8 Anhang

Prof. Dr. med. Monika Hampl und Cassandra Schütt

**Fragebogen zur Nachbeobachtung von Patientinnen mit Vulvakarzinom, welche mit Hilfe der Sentinel- Node Technik zwischen 2009 und 2013 an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf operiert worden sind**

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

OP Datum: \_\_\_\_\_

*Zutreffendes bitte deutlich ankreuzen, bzw. Freitextfeld, wenn möglich, in Druckbuchstaben ausfüllen.*

- Wann waren Sie das letzte Mal bei der Nachsorge bezüglich Ihres Vulvakarzinoms?

\_\_\_ / \_\_\_  
Monat      Jahr

- Wo hat diese Nachsorge stattgefunden?

- Frauenarzt

Wenn zutreffend, bitte Namen und Anschrift des Frauenarztes angeben:

\_\_\_\_\_

- Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
- Anderer Arzt / Anderes Krankenhaus

Wenn zutreffend, bitte Namen und Anschrift des Arztes / des Krankenhauses angeben:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Wie oft gehen Sie zur Nachsorge?
  - Dreimonatlich
  - Halbjährlich
  - Jährlich
  - Unregelmäßig
  - Nie
  
- Wurde bei einer Nachsorge etwas Auffälliges an Ihrer Vulva festgestellt?
  - Ja
  - Nein

Wenn Ja, was wurde an Ihrer Vulva festgestellt?

---



---



---



---

Wenn etwas an Ihrer Vulva festgestellt wurde, wurde eine Gewebeprobe entnommen?

- Ja
- Nein

- Wurde bei einer Nachsorge etwas Auffälliges in Ihren Leisten festgestellt?
  - Ja
  - Nein

Wenn ja, was wurde in Ihren Leisten festgestellt?

---



---



---



---

Wurde ein Ultraschall von Ihren Leisten durchgeführt?

- Ja
- Nein

Wurde eine CT (Computertomographie) von Ihren Leisten durchgeführt?

- Ja
- Nein

- Fühlen Sie sich in Ihrer Lebensqualität nach der Operation eingeschränkt?
  - Ja
  - Nein
  
- Fühlen Sie sich nach der Operation wieder genauso belastbar wie vor der Operation?
  - Ja
  - Nein

Wenn nein, führen Sie dies auf die Operation zurück?

- Ja
- Nein
  
- Waren Sie vor der Operation berufstätig?
  - Ja, Vollzeit
  - Ja, Teilzeit
  - Nein
  
- Sind Sie nach der Operation berufstätig?
  - Ja, Vollzeit
  - Ja, Teilzeit
  - Nein

Wenn Sie vor der Operation in Vollzeit berufstätig waren und nach der Operation in Teilzeit berufstätig sind, führen Sie dies auf die Operation zurück?

- Ja
- Nein
  

Wenn Sie vor der Operation berufstätig waren, egal ob Vollzeit oder Teilzeit, und dies nach der Operation nicht mehr sind, führen Sie dies auf die Operation zurück?

  - Ja
  - Nein

- Verlieren Sie ungewollt Urin?
  - Ja
  - Nein

Wenn Ja, führen Sie dies auf die Operation zurück?

- Ja
- Nein

- Haben Sie andere Beschwerden beim Wasserlassen?
  - Ja
  - Nein

Wenn Ja, führen Sie diese Beschwerden auf die Operation zurück?

- Ja
- Nein

- Haben Sie Probleme beim Stuhlgang?
  - Ja
  - Nein

Wenn Ja, führen Sie diese Beschwerden auf die Operation zurück?

- Ja
- Nein

- Haben Sie Probleme beim Sitzen?
  - Ja
  - Nein

Wenn Ja, führen Sie diese Beschwerden auf die Operation zurück?

- Ja
- Nein

- Hatten Sie vor der Operation regelmäßig Geschlechtsverkehr?
  - Ja
  - Nein

Falls Ja, können Sie nach der Operation weiter Geschlechtsverkehr haben?

- Ja
- Nein

Falls nein, können Sie uns bitte mitteilen, warum Sie keinen Geschlechtsverkehr mehr haben können?

---

---

---

---

---

- Möchten Sie uns noch etwas Bestimmtes mitteilen?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Ort, Datum

Unterschrift

## 9 Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Tanja Fehm dafür, dass ich die Doktorarbeit an Ihrer Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe durchführen durfte.

Ganz besonders möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Monika Hampl für die Bereitstellung des Themas und die sehr gute Betreuung danken. Ihre fachliche Expertise war mir stets ein Vorbild.

Frau Dr. med. Anne Kathrin Volkmer danke ich für das Durchlesen der Arbeit und die Verbesserungsvorschläge.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, auf welche ich mich in jeder Situation verlassen kann und auf die ich sehr stolz bin.

Meinem Freund Jurij danke ich für unsere gegenseitige Unterstützung, damit sich jeder auch beruflich entwickeln und verwirklichen kann.

Meinem Sohn Julius danke ich für die schöne Zeit, die wir täglich miteinander verbringen und die vielen unvergesslichen Momente.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

24.02.2017, Cassandra Schütt