Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikdirektorin: Prof. Dr. med. Tanja Natascha Fehm

Das Risiko von positiven kontralateralen Leisten-Lymphknoten nach initial einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten bei Frauen mit primärem Vulvakarzinom

Dissertation

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

Vorgelegt von
Andreas Suhartoyo Winarno
2021

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

Gez.:

Dekan :	Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin :	Prof. Dr. med. Monika Hampl
Zweitgutachter :	Prof. Dr. med. Günter Niegisch“

Widmung

„ Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb ist es jetzt an der Zeit, mich bei allen Menschen zu bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.“

1. Prof. Dr. med. Monika Hampl für die Möglichkeit, die Hilfe, die Betreuung, die Geduld und die unendlich Unterstützung meiner Doktorarbeit
2. Meine Frau Rosemary Gunawan, Eltern und Schwiegereltern für die Unterstützung und Begleitung
3. Freunde

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Inzidenz des Vulvakarzinoms ist in den letzten zehn Jahren deutlich gestiegen. Seit Einführung der Sentinel-Node-Biopsietechnik (SLNB) bei unifokalem Vulvakarzinom (Durchmesser <4 cm) und klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten (LK), wie in der S2K AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“ aus dem Jahr 2014 empfohlen wird, ist die postoperative Morbiditätsrate der Patientinnen mit operiertem Vulvakarinom in Deutschland deutlich gesunken. Im Gegensatz zur SLNB ist die bilaterale komplette Lymphonodektomie der Leisten LK (sog. Inguinofemorale-Lymphonodektomie (IFL)) mit einem erhöhten Risiko für Lymphödeme der unteren Extremität, Erysipele, Lymphzystenbildung und infektionsbedingten Wundheilungsstörungen verbunden. Die Leistenrezidivrate nach IFL liegt zwischen 0% bis 5,8%, im Gegensatz nach SLNB mit 2,3% (95% CI, 0,6% bis 5%) bei unifokalem Vulvakarzinom und 3% (95% CI, 1% bis 6%) bei multifokalem Vulvakarzinom.
Aktuelle internationale Leitlinien (AWMF, ESGO, RCOG und NCCN) legen nahe, dass bei einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten (SLN) die anschließend erforderliche Komplettdissektion aller LK in der Leiste mittels inguinofemoraler Lymphonodektomie (IFL) bilateral durchgeführt werden sollte. Daten von zwei Veröffentlichungen von Woelber et al. in Deutschland und Nica et al. in Kanada hinterfragen diese derzeitige Empfehlung zur bilateralen IFL bei einseitige positivem Sentinel LK. Ihren Ergebnissen zur Folge ist die einseitige IFL ausreichend, da in ihren Arbeiten kontralateral bei der IFL in keinem Fall positive LK detektiert wurden.

Zielsetzung: Auswertung der Daten der Universitäts-Frauenklinik (UFK) Düsseldorf, ob bei positiven ipsilateralen SLNB zusätzlich eine kontralaterale IFL erfolgen sollte. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der These der Notwendigkeit der kontralateralen IFL bei ipsilateral positiver SLNB beim unifokalen Vulvakarzinom nach Auswertung der Daten am Standort der UFK Düsseldorf

Methode: Retrospektive Single Center Analyse von 420 Patientinnen, die 2002 bis 2018 mit Vulvakarzinom pT1b und pT2 sowie klinisch kein Anhalt für Lymphknoten Befall in der UFK Düsseldorf behandelt wurden.

Ergebnis und Fazit: Basierend auf unserer Datenanalyse sollte die aktuelle Richtlinie für die bilaterale IFL als Standardmanagement bei unilateral positivem Sentinel-LK, insbesondere bei Mittellinientumoren beibehalten werden. Darüber hinaus korrelierte die Tumor-Infiltrationstiefe signifikant mit der Inzidenzrate von Leisten-LK-Metastasen und kann daher bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer bilateralen IFL berücksichtigt werden.

Abstract

Background: Since the introduction of sentinel node biopsy (SLNB) in unifocal vulvar cancer (diameter of < 4cm) and unsuspicious groin lymph nodes, the morbidity rate of patients has significantly decreased globally. In contrast to SLNB, bilateral inguinofemoral lymphadenectomy (IFL) has been associated with increased risk of common morbidities. Current guidelines (NCCN, ESGO, RCOG, and German AWMF guidelines) recommend that in cases of unilaterally positive sentinel lymph node(s) (SLN), bilateral IFL should be performed. However, two recent publications by Woelber et al. and Nica et al. contradict the current guideline, since a significant rate of positive non sentinel lymph nodes in IFN contralaterally was not observed (Woelber et al. 0% (p=0/28) and Nica et al. 5.3% (p=1/19)).

Methods: A retrospective single-center analysis conducted at the Obstetric and Gynecology Departement of University Hospital of Dusseldorf, evaluating vulvar cancer patients treated with SLNB from 2002 to 2018.

Results, discussion and conclusion: Current guideline for bilateral IFL should remain the standard management as 22.2% of women (n=4/18) were found to have contralateral IFL groin metastasis after an initial diagnosis of unilateral SLN metastasis, especially in tumor located in the midline. The depth of tumor infiltrating cells correlated significantly and positively with the rate of incidence of groin metastasis (p=0.0038). Therefore, the tumor depth may be taken into account as an indication for bilateral IFL.

Keywords: Vulvar cancer, sentinel lymph node biopsy, non-sentinel lymph node, inguinofemoral lymphadenectomy, ipsilateral / contralateral lymph node metastasis

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CT	Computed Tomography
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ED	Erste Diagnose
ESGO	European Society of Gynecological Oncology
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GROINSS	Groningen International Study on Sentinel node in Vulvar cancer
HSIL	high grade squamous intraepithelial lesion
HPV	Human Papilloma Virus
IFL	Inguinofemorale Lymphadenectomy
ISSVD	International Society for the Study of Vulvovaginal Disease
LNE	Lymphonodektomie
LSA	Lichen Sclerosis Atrophicus
LSIL	low grade squamous intraepithelial lesion
MRT	Magnetic Resonance Tomography
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall survival
PET	Positron Emission Tomography
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RKI	Robert Koch Institute
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results program
SLN	Sentinel Lymphknoten
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
TNM	Tumor Node Metastasis
UFK	Uni-Frauenklinik
USA	United States of America
VIN	Vulvar Intraepithelial Neoplasia (d = differentiated; u = usual/undifferentiated)
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

Widmung…… 2
Abstract/Zusammenfassung……..... 3,4
Abkürzungsverzeichnis……... 5
1. Einleitung
1.1 Das Vulvakarzinom…… 7
1.1.1 Epidemiologie……. 8
1.1.2 Risikofaktoren……. 9
1.1.3 Klassifikation…….. 10
1.1.4 Klinik und Symptomatik……. 12
1.1.5 Diagnostik…… 13
1.1.5.1 Klinische Diagnostik……. 13
1.1.5.2 Histologie…….. 13
1.1.6 Therapie……... 14
1.1.6.1 Operative Therapie……. 14
1.1.6.2 Radio-/Strahlentherapien……... 15
1.1.6.3 Chemotherapie…… 16
1.1.7 Die Ausbreitung der Metastasierung beim Vulvakarzinom……. 17
1.1.8 Rezidiv..... 18
2. Ziele der Arbeit……... 19
3. Material und Methoden……... 20
3.1. Die Probandinnen…… 20
3.2. Operationen.....…….. 22
3.3. Histopathologie.....…….. 23
3.4. Statistische Analyse……. 23
4. Ergebnisse…… 24
4.1. Leisten Lymphknoten..... 24
4.2. Primärtumoren..... 27
4.3. Komplikationen der Operation..... 27
4.4. Statistische Vergleiche der Patientinnen- und Tumorcharakteristika der Therapien und Rezidivraten in der 3 Patientinnen-Gruppen..... 28
4.5. Überlebensraten..... 30
4.6. Falldarstellungen: Charakteristika und Verlauf der 4 Frauen mit kontralateral metastatischen LK nach positivem Sentinel-LK auf der Gegenseite..... 31
5. Diskussion…… 35
6. Fazit…….. 40
7. Aussagen…….. 40
8. Literaturverzeichnis…….. 41

Einleitung

1.1 Vulvakarzinom

Das Vulvakarzinom stellt eine Tumorentität mit deutlicher Inzidenzzunahme dar.[1-3] Es handelt sich um Tumore, die an der Vulvahaut oder am Introitus liegen und derzeit am häufigsten im Bereich der vorderen Vulva (kleine Schamlippen, Klitoris, vordere Kommissur) lokalisiert sind (ca. 60%). In über 90% der Fälle handelt es sich um Plattenepithelkarzinome. In seltenen Fällen finden es sich Basalzellkarzinom, Adenokarzinome und Melanome.[1-7]

Ursächlich kommen sowohl ein zugrundeliegender Lichen sclerosus et atrophicus der Vulvahaut als auch die Infektion mit humanen Hochrisiko-Papilloma-Virus-(HPV)-Typen in Frage oder als weiterer Risikofaktor fortgeschrittenes Alter. Bei der operativen Therapie wird eine Tumorentfernung im Gesunden gefordert, möglichst mit Funktions- und Organerhalt. Meist metastasiert das Vulvakarzinom primär in die Leisten Lymphknoten (LK); daher wird bei allen Tumoren über 1 mm Infiltrationstiefe eine Abklärung der inguinalen LK gefordert.[7,8] Eine Beteiligung der Lymphknoten spielt eine bedeutende Rolle als Prognosefaktor bezüglich der Rezidivraten und Überlebensraten bei Patientinnen mit Vulvakarzinom. Bei Tumoren unter 4 cm mit klinisch negativen Lymphknoten der Leiste kann laut deutscher Leitlinie (S2k, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinie Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen)) eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) durchgeführt werden. Diees geht mit einer geringeren Morbidität im Vergleich zur kompletten Inguinofemorale-Lymphonodektomie (IFL) einher. Eine Erweiterung der Lymphonodektomie ist mit zunehmenden Komplikationen wie Wundheilungsstörungen (14 - 44%), Lymphozelen (13 - 40%), Erysipele und Lymphödemen des Beines (20 - 35%) verbunden.[9] Ziel der Therapieentscheidung in der Behandlung ist es sowohl

eine Unter- als auch eine Übertherapie zu vermeiden. Bei befallenen Sentinel-Lymphknoten (SLN) soll komplettierend eine IFL durchgeführt werden. Abhängig von der Anzahl der befallenen LK, nämlich >2 oder Metastasengröße > 5 mm soll auch eine pelvine LNE gefolgt von einer adjuvanten Bestrahlung (Leiste und ggf. Becken in Abhängigkeit vom Befall pelviner LK) durchgeführt werden.[1,6,7]

Gemäß der aktuellen Leitlinien soll "bei einem einseitig positivem Sentinel LK immer eine beidseitige inguinofemorale LNE erfolgen.[1,6-9] Angesicht der erhöhten Morbidität stellt sich die Frage, ob eine IFL der kontralaterale Seite zwingend durchgeführt werden muss.[10,11]

1.1.1 Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Erkrankung und macht 4% von allen bösartigen gynäkologischen Tumorerkrankungen aus. Die Inzidenz in Deutschland ist von 4,6 in 2010 auf 5,8/100.000 Patientinnen in 2014 angestiegen.[2] Laut Robert Koch Institut (RKI) erkranken ca. 3.330 Frauen/Jahr in Deutschland am Vulvakarzinom mit steigender Tendenz. Damit steht das Vulvakarzinom an 4. Stelle der malignen gynäkologischen Tumoren im Jahre 2016. Die Sterblichkeitsrate stieg von 749 Frauen im Jahre 2010 auf 930 Frauen im Jahre 2016 in Deutschland an. Eine von fünf Patientinnen hat bei Diagnosestellung positive Leisten-Lymphknoten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2016 bei 71% und die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 66%.

Klassischerweise ist das Vulvakarzinom ein sogenanntes „Alterskarzinom". Das Durchschnittsalter liegt weiterhin bei über 65 Jahren. Zunehmend wird das Vulvakarzinom jedoch auch bei jüngeren Frauen diagnostiziert. Die Inzidenz bei Frauen im Alter zwischen 40-49 J hat sich seit 2010 verdoppelt. Die zunehmende Tendenz wird auf die Infektion mit onkogen Humanen

Papilloma -Viren (HPV) bei jüngeren Frauen zurückgeführt.[3,4,7] Dieser Trendanstieg ist auch in den United States of America (USA) zu beobachten (Überwachung, Epidemiologie, und Endergebnisprogramm (SEER)) mit einer Inzidenzrate von 2,5 bei 100.000 Frauen/Jahr, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 71% (86,3% für lokalisierte Krankheitsstadien I-II; 52,6% für regionale oder lokale fortgeschrittene Krankheit III-IVA; und 22,7% mit entfernter Metastasierung) und Sterblichkeitsrate von 0,5 bei 100.000 Frauen/Jahr 2016.[1,5]

1.1.2 Risikofaktoren

Bei postmenopausalen Patientinnen ist das Risiko für die Entstehung eines Vulvakarzinom 3,2-fach höher im Vergleich zu prämenopausalen Frauen. Sowohl ein länger bestehender Lichen sclerosus et atrophicus (LSA) als auch eine high risk HPV-Infektion (Va. HPV 16, 18, 31, 33)) kann zu plattenepithelialen Veränderungen führen. Das Vorliegen eines LSA stellt dabei die häufigste pathogenetische Ursache dar. Die Vorstufe des Vulvakarzinoms stellt die high grade vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) dar. Etwa 10% - 28,6% einer VIN entwickeln sich innerhalb von 1-8 Jahren in ein invasives Karzinom.[2,7] Bei Behandlung einer VIN konnte eine Progression in ein invasives Karzinom um circa 6% reduziert werden.

Bei Vorliegen einer HPV-Infektion wird am häufigsten der Subtyp 16, gefolgt von Typ 33 und Typ 18 nachgewiesen. Bei HPV-Persistnez zeigte sich eine Zunahme der VIN-Inzidenz und eine Abnahme des mittleren Erkrankungsalters. Weitere Risikofaktoren für HPV-induzierte Vulvkarzinome sind Rauchen, Immunschwäche und eine ethnische Abstammung aus Nord-Europa.[7-9]

1.1.3 Klassifikation

<table>
<tr><td>Quelle</td><td>Kondylomatöse Läsion
Leichte Dysplasie</td><td>Mäßiggradige Dysplasie</td><td>Schwere Dysplasie
Carcinoma in situ</td></tr>
<tr><td>WHO 2003</td><td>VIN 1</td><td>VIN 2</td><td>VIN 3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ISSVD 2005</td><td rowspan="3">warty/basaloid/mixed type</td><td colspan="2">uVIN</td></tr>
<tr><td colspan="2">dVIN</td></tr>
<tr><td colspan="2">unclassified type</td></tr>
<tr><td>ISSVD 2015 / WHO 2014</td><td>LSIL</td><td colspan="2">HSIL</td></tr>
</table>

Tabelle 1: Einteilung der VIN nach ISSVD und WHO.

WHO = World Health Organization; ISSVD = International Society for the Study of Vulvovaginal Disease; VIN = Vulvar Intraepithelial Neoplasia; LSIL = low-grade squamous epithelial lesion; HSIL = high-grade squamous epithelial lesion. Undifferenzierte (usual type, klassische) VIN = uVIN

Differenzierte (differentiated type) VIN = dVIN

Die Tabelle 1 beschreibt die Vorstufen des Vulvakazinoms. Eine VIN 1/leichtgradige VIN ist keine Präkanzerose. Eine VIN 2 oder 3 wird mit einem höheren Risiko der Entwicklung eines Vulvakarzinoms eingestuft und somit eine Präkanzerose. Bei histologisch bewiesener VIN 3 (z.B. mittels Knipsbiopsie oder Punchbiopsie) sollte eine operative Sanierung und im Anschluss eine engmaschige Kontrolle durchgeführt werden.

Die Diagnose eines invasiven Vulvakarzinoms erfolgt klinisch meist als Blickdiagnose. Eine Knipsbiopsie/Punchbiopsie bestätigt die Verdachtsdiagnose. Präoperativ muss neben gynäkologischen Komplettuntersuchung von Vagina und Zervix uteri, Analregion und der

klinischen Tumorausdehnung , eine Tastuntersuchung der Leisten-LK mit eventuell zusätzlicher Sonographie der Leisten erfolgen. Bei klinisch negativen Leisten-LK muss kein weiteres Staging präoperativ erfolgen. Nur bei fortgeschrittenen Tumoren oder Va. LK-Metastasen inguinal sollte eine Computed Tomography (CT) Thorax/Abdomen Untersuchung präoperativ erfolgen.

Die Stadieneinteilung des Vulvakarzinom erfolgt klinisch und histologisch (Tabelle 2) .[7-9]

Das Staging berücksichtigt die „The International Federation of Gynecology and Obstetrics“ (FIGO) und Tumor Node Metastasis (TNM)-Klassifikation

UICC	FIGO	Tumorausbreitung
	Tis	Carcinoma in situ, vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN 3)
T1	I	Tumor begrenzt auf Vulva und Perineum
T1a	Ia	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, Tiefeninfiltration ≤ 1 mm begrenzt auf Vulva und Perineum. Keine nodalen Metastasen.
T1b	Ib	Tumor >2cm in größter Ausdehnung, Stromainvasion > 1 mm. Keine nodalen Metastasen.
T2	II	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: unteres Drittel der Urethra, der Vagina oder Anus. Keine nodale Beteiligung.
T3	Iva	Tumor infiltriert eine der folgenden Strukturen: obere zwei Drittel der Urethra, der Vagina, Blasen-, Rektummukosa oder Fixation am Knochen
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:
N1a	IIIa (ii)	Eine oder zwei Lymphknotenmetastase(n), jede kleiner als 5mm
N1b	IIIb (i)	Eine Lymphknotenmetastase 5 mm oder größer
N2		Regionäre Lymphknotenmetastasen mit folgenden Eigenschaften:

N2a	IIIb (ii)	3 oder mehr Lymphknotenmetastasen, jede kleiner als 5mm
N2b	IIIb (i)	Zwei oder mehr Lymphknotenmetastasen, 5 mm oder größer
N2c	IIIc	Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung
N3	IVa (ii)	Fixierte oder ulzerierte regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen
M1	Ivb	Fernmetastasen (einschließlich Becken Lymphknotenmetastasen)

Tabelle 2: Stadien-Einteilung des Vulvakarzinoms (FIGO/TNM)

1.1.4 Klinik und Symptomatik

Die Patientinnen stellten sich häufig mit nicht heilenden Ulzera der Vulva oder tastbaren bis hin zu schmerzenden Veränderungen vor. Oft haben Vor- bzw konservative-Therapien nicht zum Verschwinden der Veränderungen geführt. Zum Zeitpunkt der Diagnose können die Patientinnen symptomlos sein, aber auch Juckreiz, Blutungen oder Schmerzen beschreiben.[6-17]

Die vulväre Läsionen können unilokuläre Plaques, ein Ulkus, eine Erosion oder ein Tumor (fleischartig, knotig oder warzig) im Bereich der Labien, dem Perineum, der Klitoris oder dem Scheideneingang sein.

Bei 5% der Betroffenen werden multiple Läsionen beschrieben. Daher ist es wichtig nicht nur die Vulva sondern auch der Perianalbereich sowie Zervix uteri und Scheide zu untersuchen. Parallel zu einem vorliegenden Vulvakarzinom findet sich bei bis zu 22% der Frauen eine simultane Neoplasie der Zervix.

Dysurie, Schmerzen bei der Defäkation, rektale Blutungen oder vergrößerte Lymphknoten in der Leiste sowie ein primäres Beinödem werden bei Erstdiagnose seltener beschreiben, können jedoch auf eine fortgeschrittene Erkrankung hindeuten.[6-17]

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Klinische Diagnostik

Zur Diagnosesicherung erfolgt nach der Inspektion eine Inzisionsbiopsie oder Knipsbiopsie. Diese sollte idealerweise an der Übergangszone zwischen normalem und abnormalem Gewebe entnommen werden. Im Rahmen einer Exzisionsbiopsie handelt sich um eine in sano Tumorentfernung mit einem Randabstand von 5-10mm.[1,6,7] Laut internationalen Leitlinien sollte bei initialer Diagnose keine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden, da es möglicherweise eine weitere Therapie verhindert. Bei fraglich mehreren Läsionen sollen entsprechend weitere Biopsien entnommen werden. Die Entnahmeorte sind entsprechend zu dokumentieren (ggf. Bilddokumentation). Eine präoperative Diagnose sollte eine gute klinische Dokumentation mit Beschreibung der Größe der Läsion, Abstand zur Mittellinie, Klitoris, Analrand, Scheide, Urethra und Palpation sowie Ultraschallkontrolle der Leisten-Lymphknoten (ggf. eine Fotodokumentation) beibehalten. Bei gesichertem Vulvakarzinom sollte die Behandlung aller Patientinnen durch einem gynäkologischen Onkologen in einem multidisziplinären onkologischen Team durchgeführt werden. Bei Verdacht auf (Fern-)Metastasierung sollte ein Staging erfolgen (computed tomography (CT)-Thorax/Abdomen, magnetic resonance tomography (MRT) und/oder positron emission tomography (PET)-CT).[1,6,7]

1.1.5.2 Histopathologie

In 90% der Fälle handelt es sich beim Vulvakarzinom um ein plattenepitheliales Karzinom. Diese können auf dem Boden einer HPV-Infektion, einer chronischen Hauterkrankung, z.B. Lichen sclerosus et atrophicus entstehen oder als sogenanntes Alterskarzinoms auftreten. Seltener handelt es sich um Basalzellkarzinome, Adenokarzinome oder Melanome [6-9]

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Operative Therapien

Neben der Entfernung des Tumors in sano, einer partiellen oder kompletten Vulvektomie müssen bei Tumoren über 1 mm Infiltrationstiefe immer die regionären Lymphknoten in der Leiste abgeklärt werden. Die vollständige (radikale) Dissektion der inguinofemoralen Lymphknoten, auch als inguinofemorale Lymphadenektomie (IFL) bezeichnet, war früher die Standardbehandlung. Nach der Veröffentlichung der internationalen GRoningen-Studie zum Konzept der Sentinellymphknotenentfernung beim Vulvakarzinom (GROINSS-V) im Jahr 2008 wurde die Behandlungsmethode in vielen Ländern durch die Empfehlung zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLN) (B) nach Markierung mit radioaktivem Tracer, Technetium 99 oder Dye Blue unter bestimmten Voraussetzungen ersetzt. Vorteile der SLNB sind sowohl die Verringerung der Morbidität (Lymphzyste, Beinlymphödem, Zellulitis oder Erysipel) als auch der Sterblichkeitsrate (zB. septischer Schock aufgrund einer Wundinfektion). Darüber hinaus zeigte GROINSS-V, dass die Rezidivrate einer SLNB bei unifokalem Vulvakarzinom < 4 cm mit 2,3% (95% CI, 0,6% bis 5%) vertretbar niedrig war, mit einer guten 3-Jahres-Überlebensrate von 97% (95% CI, 91% bis 95%) und minimaler Morbidität (SLNB vs IFL, z.B. Wunddehiscenz 11,7% vs. 34%; Cellulitis 4,5% gegenüber 21,3%; Erysipel 0,4% gegenüber 16,2%; und Lymphödem der Beine 1,9% vs. 25,2%) .[12,13]

Bei einer SLNB mit positiven einseitigen Lymphknoten-Metastasen empfiehlt die aktuelle AWMF Leitlinie eine bilaterale IFL als Standardbehandlung.[7] Im Rahmen von zwei kürzlich veröffentlichten Studien schlagen Woelber et al. in 2016 und Nica et al. in 2019 vor auf eine bilaterale IFL bei primärem Vulvakarzinom mit positivem unilateralem SLNB zu verzichten, da in beiden Studien die Rate an positiven kontralateralen Lymphknoten gering sind: In der

Untersuchung von Wölber et al. fand sich bei keiner der 28 Frauen in der kontralateralen Leiste eine Lymphknotenmetastase (0%), bei Nica in 1 Patientin von 19 untersuchten Fällen (5,3%).[10,11]

1.1.6.2 Radio-/Strahlentherapien

Eine postoperative Strahlentherapie der Vulvaregion sollte bei R1-Resektion, zu geringem Randabstand <3mm und der fehlenden Möglichkeit der Nachresektion sowie sehr ausgedehntem Tumor erfolgen. Eine postoperative Strahlentherapie der Leistengegend wird bei mindestens 1 Lymphknoten-Metastase > 5 mm und / oder dem Vorhandensein von extrakapsulären Lymphknotenbefall empfohlen. Die adjuvante Strahlentherapie sollte vorzugsweise innerhalb von 6 Wochen nach der initialen chirurgische Therapie initiiert werden.

Die adjuvante Strahlentherapie bei Leisten-Lymphknoten-Metastasen umfasst den ipsilateralen Leistenbereich. Vor der Bestrahlung sollte eine pelvine Lymphonodektomie auf der Seite der inguinalen LK-Metastasen erfolgen, um pelvine Lymphknotenmetastasen auszuschließen. Bei ebenso positiven pelvinen LK muss das Becken mitbestrahlt werden - bei Ausschluss von pelvinen LK-Metastasen muss nur die Leistenregion bestrahlt werden. Die postoperative Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflusswege sollte somit zur Vermeidung von Übertherapie und unnötigen therapiebedingten Toxizität histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen im Becken vorbehalten werden.[1,6,7,19] In Analogie zu anderen Plattenepithelkarzinomen wie Gebärmutterhalskrebs, Kopf-Hals- und Analkrebs-Krebs, kann eine begleitende, strahlensensibilisierende Chemotherapie zur adjuvanten Strahlentherapie in Betracht gezogen werden.

1.1.6.3 Chemotherapie

Die primäre Radiochemotherapie (mit Strahlendosis-Eskalation) ist die Behandlung der Wahl bei Patientinnen mit ausgedehntem inoperablem Befund. Gründe für eine Inoperabilität sind internistische Vorerkrankungen, ungünstige Lage des Tumors mit Befall des M. spinkter ani oder der Urethra oder Rezidiv- oder Fern-Metastasierung. Bei Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium kann eine neoadjuvante Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden, um ggf. eine chirurgische Behandlung im Anschluss zu ermöglichen. Eine strahlungssensibilisierende Chemotherapie, vorzugsweise mit Cisplatin, wird empfohlen. Es zeigte sich eine klinische Ansprechrate bis zu 80% und komplette pathologische Remission bei 45%. Im Rahmen von Studien werden systemische Therapien mit monoklonalen Antikörpern eingesetzt, eine allgemeine Empfehlung liegt aktuell noch nicht vor. [1,6,7,19]

1.1.7 Die Ausbreitung der Metastasierung beim Vulvakarzinom

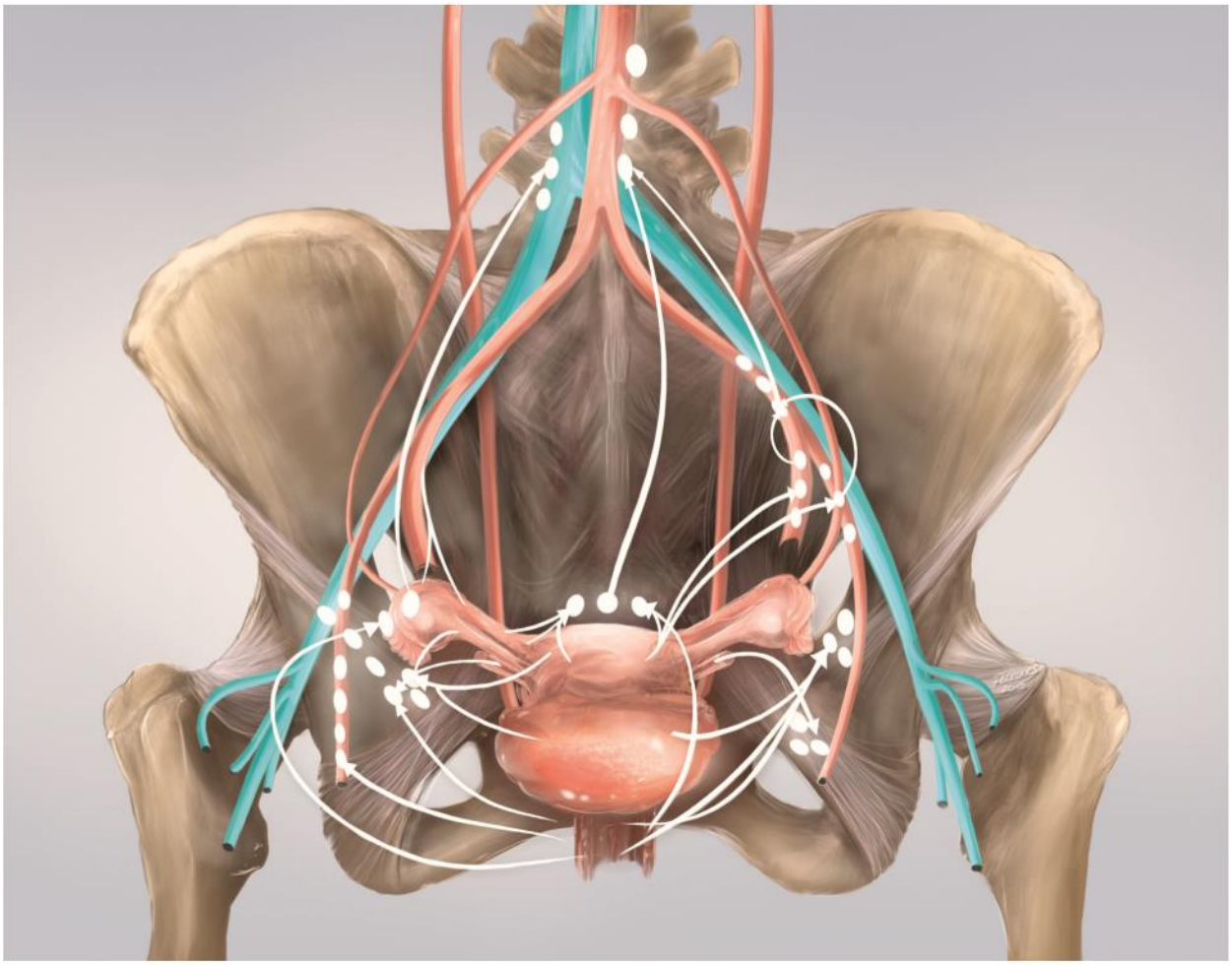

Abb. 1: Darstellung der Lymphabflusswege des Vulva Karzinoms (aus Alkatout et al.).[8]

Die Ausbreitung von Vulvakarzinomzellen verläuft wie folgt: zusammenhängend (Expansion in benachbarte Organe wie Vagina, Harnröhre und Anus), in das Lymphsystem (Leisten bis zum Oberschenkelbereich, gefolgt von Beckenlymphknoten, s. Abb 1) und schließlich hämatogen, Fernmetastasen in Leber, Lunge und Knochen).[8]

1.1.8 Rezidiv

In der GOG-173-Studie publiziert von Levenback et al. lag die Wahrscheinlichkeit eines falsch-negativen Sentinel-LK bei etwa 8,3%. Darüber hinaus betrug die Leisten-Rezidivrate nach SLNB 2,7 % und 1,4 % nach inguinofemoraler Komplettausräumung.[18] Die Leistenrezidiv-Rate war auch abhängig von der Tumorgröße:bei Frauen mit primärem lokalen Vulvarkarzinom > 4cm und negativer SLNB betrug die Leistenrezidivrate 9% im Vergleich zu 5% bei Frauen mit Tumoren < 4cm .[11]

2. Ziele der Arbeit

Die aktuellen Leitlinien sagen, dass bei einem einseitig positivem Sentinel LK immer eine beidseitige inguinofemorale LNE erfolgen soll[1-3]. In diesen Fällen stellt sich die Frage, ob eine einseitige LNE auf der SLN-positiven Seite ausreichend sicher wäre.[10,11] Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der These der Notwendigkeit der kontralateralen IFL bei ipsilateral posiver SLNB beim Vulvakarzinom nach Auswertung der Daten am Standort der UFK Düsseldorf.

In dieser Doktorarbeit soll folgende Frage beantwortet werden:

Wie viele Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom, die mit Sentinel-Lymphonodektomie in der Frauenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf operiert wurden, haben bei einseitig positivem Sentinel-LK einen positiven Leisten-Lymphknoten auf der kontralateralen Seite nach Durchführung einer inguino-femoralen LNE beidseits? Können wir die Ergebnisse von Wölber et al und Nica et al in unserem Kollektiv bestätigen oder wiederlegen?

Diese Fragestellung ist wichtig, um die Frage zu beantworten, ob die beidseitige komplette LNE bei einseitig positivem Sentinel-LK wirklich indiziert ist und nicht eine unnötige Übertherapie für die Frauen darstellt.

3. Material und Methoden

3.1. Die Probandinnen

Im Zeitraum von 2002 bis 2018 erfolgte bei 420 Frauen die Erstdiagnose eines Vulvakarzinom am Standort der Universitätsfrauenklinik (UFK) Düsseldorf. Es wurde eine retrospektive Studie durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 2019-491 genehmigt. Im Rahmen der Datenrecherche im klinischen Dokumentationssystem der UFK Düsseldorf wurden 420 Frauen mit primärem Vulvakarzinom, detektiert, davon wurden 369 Frauen bei negativem Sentinel-Lymphknoten ausgeschlossen (s. Diagramm in Abb.2). Von den restlichen 51 Frauen mit LK-Metastasen im Sentinel-LK hatten 30 Frauen einseitig positive Sentinel-Lymphknoten und 21 Frauen bilateral positive Sentinel-LK. Die Auswertung in dieser Untersuchung bezieht sich auf **Frauen mit einseitig positivem Sentinel-Lymphknoten (n=30).**

In dieser Studie zeigte sich 2 Frauen mit Vulva Karzinom in der Schwangerschaft diagnostiziert und behandelt.

Alle Frauen wurden zur Verlaufskontrolle mindestens 12 Monate nach der Erstdiagnose in der Ambulanz der UFK Düsseldorf zur Nachsorge gesehen. Einige Frauen waren danach (> 12 Monate) nicht mehr zu weiteren Verlaufskontrollen in unserer Klinik vorstellig, da die weitere Nachsorge beim Frauenarzt t in der Praxis oder ein einem heimatnahen Krankenhaus durchgeführt wurde. In diesen Fällen wurde der weitere klinische Verlauf dieser Patientinnen telefonisch von den Frauenärzten in Erfahrung gebracht.

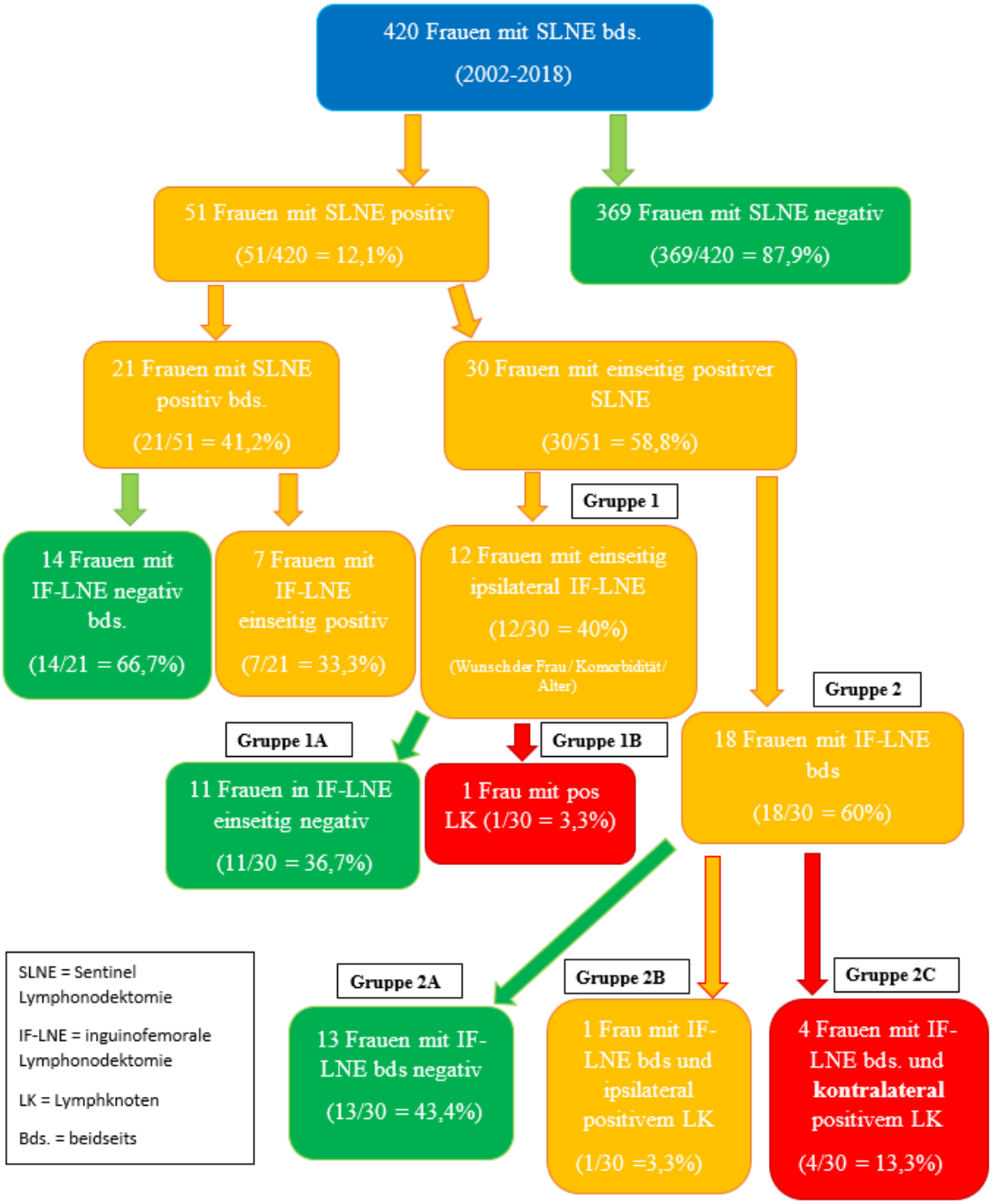

Abbildung 2: Patientenauswahl für die retrospektive Single-Center-Datenanalyse

3.2 Operationen

Alle Frauen erhielten eine operative Resektion des primären Vulvakarzinom und die Entfernung des Lymphknotens unter Anwendung der Sentinel-LK-Biopsie.

Ein Tag präoperativ erfolgte die Radionuklidmarkierung in der Nuklearmedizin. Hierfür wurde Technetium (Tc)-99m Nanokolloid peritumoral intrakutan auf 3, 6, 9, 12 Uhr Steinschnittlage unter Verwendung einer 27G Kanüle injiziert. Im Anschluss wurden dynamische Aufnahmen bis 15 min Post-Injektion (p.i.) und statische Aufnahmen eine Stunde p.i. angefertigt. Die Aufnahmen zeigen Nanocoll-anreichernde Lymphknoten links und/oder rechts inguinal.

In der Schwangerschaft gilt eine besondere Regelung der SLNB. Die Durchführung der Operation erfolgte ab 2. Trimester (ab 14. Schwangerschaftswoche (SSW)). Zwischen der 24. und 34 SSW sollte nach Aufklärung der Patientin präoperativ eine Lungenreifeinduktion mittels Betamethason 12mg i.m. single course erfolgen. Tc-99m wurde 2 Stunde vor dem Eingriff peritumoral gespritzt, sogenanntes „Short Protokoll“, und mit einer reduzierten Dosis mit insgesamt weniger als 100MBq. Die Aufnahmen für die planare Szintigraphie erfolgten mit abdominellem Schutz, um eine fetale Schädigung durch die Bestrahlung zu vermeiden.

Am Tag des Eingriffs erfolgte die Identifizierung der markierten Lymphknoten intraoperativ mit einer Gammasonde (Neoprobe GDS, BT Devicor Mammotomo, Cincinati, OH, USA). Falls sich im Rahmen der SLNE in der finalen Histologie eine Lymphknoten-Metastase zeigte, wurde eine IFL angeraten und separat in einem zweiten Eingriff durchgeführt. Bei einer Leiste-Lymphknoten-Metastase ≥ 5 mm oder extrakapsulärem Durchbruch wurde zusätzlich zur Durchführung einer pelvinen LNE geraten, um eine pelvine Metastasierung auszuschließen.

Der Vulvatumor wurde lokal mit einem Tumorabstand von mindestens $\geq$ 3 mm oder einer partiellen bzw. vollständigen Vulvektomie reseziert. Bei entsprechender Indikation wurden regionale Wundverschlusslappen verwendet (S2K-Richtlinie).[7]

3.3 Histopathologie

Das resezierte Gewebe wurde im Insitut für Pathologie der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht. Ein standardisiertes Protokoll für die Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten wurde etabliert, inklusive einer fakultativen Schnellschnittuntersuchung der Lymphknoten bei auffälligen LK, der Färbung mit Hematoxylin und Eosin, anschließendem Ultrastaging und Immunhistochemie mit drei Schnitten à 5 mm gemäß GROINSS-V Studie-Protokoll.

3.4 Stadien-Einteilung

Das Vulvakarzinom wurde histologisch gemäß der TNM-Tumor (T), Node (N), Metastase (M) Klassifikation beurteilt und entsprechend dem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) System klinisch in Stadium I-IV eingeteilt.

3.5 Statistische Analysen

Alle Gruppen wurden mit einer unifaktoriellen „ANOVA-Varianzanalyse“ getestet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die unifaktorielle ANOVA-Varianzanalyse wurde mit „Microsoft Excel professional plus 2016“ durchgeführt. Die Überlebensdaten wurden mit dem „Graph prism 8,3 Programm“ Kaplan-Meier-Kurve analysiert.

4. Ergebnisse

4.1 Leisten Lymphknoten

Die Daten wurden von 420 Frauen mit frühem primären Vulvakarzinom und bilateralem SLNB zwischen 2002 und 2018 erhoben. Darunter hatten 369 Frauen negative Sentinel-Lymphknoten, 51 Frauen mit histologischem Nachweis von Tumorzellen in den Sentinel LK, davon 30 Frauen mit unilateralen SLNB-Metastase(n) (n = 30; 58,8%) und 21 Frauen mit bilateralen SLNB-Metastase(n) (n = 21; 41,2%). Diejenigen mit einseitiger SLNB-Metastasierung hatten ein Durchschnittsalter von 51,5 (SD ± 14,4; max. 82; min. 27) Jahren und wurden weiter in zwei Gruppen unterteilt (Abbildung 2):

Gruppe 1: Bei 12 Frauen (n = 12/30; 40%) erfolgte nur eine ipsilaterale IFL, entsprechend dem Wunsch der Patientin, oder bei höherem Alter- sowie einem erhöhtem Morbiditätsrisiko z.B. bei ausgeprägter Varikosis oder Adipositas mit dem Ziel um Komplikationen postoperativ zu vermeiden. Diese Frauen wurden spezifisch darüber aufgeklärt, dass dieses Vorgehen entgegen die gängigen LL erfolgte. Nur bei einer Frau ergab sich weitere Lymphknoten-Metastase im Rahmen der IFL, bei 11 Frauen waren die zusätzlich entfernten LK in der IFL negativ.

• Bei einer Frau (n = 1/11; 9,1%) aus der Gruppe 1A kam es 6 Monate nach der Erstdiagnose zum Lokalrezidiv, das operativ behandelt wurde. Die Lymphknoten waren klinisch frei. Die Patientin war rezidivfrei zum Zeitpunkt der Befragung 60 Monate nach ED.

• Bei einer weiteren Frau (n = 1/11; 9,1%) aus der Gruppe 1A kam es 18 Monate nach der Erstdiagnose und einer negativen ipsilateralen IFL zum Rezidiv im **Fettgewebe** der Leiste, allerdings kein lymphogenes Rezidiv, sodass keine pelvine LNE durchgeführt wurde. Sie wurde erneut operiert und erhielt eine adjuvante Strahlentherapie der befallenen Leiste und war ebenfalls zum Zeitpunkt der 5 Jahre-Nachuntersuchung rezidivfrei.

• Bei einer Frau (n = 1/11; 9,1%) aus der Gruppe 1A wurde eine 5 mm große, linksseitige Lymphknoten-Metastase im Sentinel-LK diagnostiziert. Es erfolgte eine vollständige IFL links und eine Beckenlymphknotenentfernung links. Auf Wunsch der Frau erfolgte keine LNE rechts. Die pelvinen Lymphknoten links waren negativ. Aufgrund Vorliegen der Risikofaktoren Lymphgefäßinvasion (L1) und des Differenzierungsgrades (G3) mit knappen Randabständen wurde die Indikation zur Radiatio der Vulva-Region und Leiste bds. inklusive Becken-Bereich links empfohlen. Es wurde 15 Monate später eine Metastasierung in Lunge, Leber und Knochen diagnostiziert. Im Rahmen der weiteren Diagnostik zeigte sich allerdings, dass der Tumor in der Bronchialbiopsie ein Karzinom mit fehlender p16-Expression war, während das Vulvakarzinom p16-positiv war. Histologisch waren beide Tumoren Plattenepithelkarzinome. Daher wurde von einem primären Bronchialkarzinoms zusätzlich zum Vulvakarzinom ausgegagngen und nicht von einer pulmonalen Metastase des Vulvakarzinoms. Sie erhielt eine palliative Radiochemotherapie und verstarb **20** Monate später.

• Bei einer Patientin (n = 1/12; 3,3%) aus der Gruppe 1B ergab sich im Rahmen einseitig durchgeführten ipsi-unilateralen ILF eine weitere Metastase in einem der entfernten Lymphknoten. Sie erhielt eine Strahlentherapie der rechten Leistenregion. Nach 24 Monaten kam es leider zu einem lost to follow up, leider konnten wir keine Information zum weiteren Verlauf bei dieser Patientin erhalten .

Gruppe 2: 18 Frauen (n = 18/30; 60%), welche bei einseitig befallenem Sentinel LK eine vollständige **bilaterale IFL** erhielten, wurden weiter in drei Untergruppen unterteilt:

Gruppe 2A: 13 Frauen (n = 13/30; 43,4%) hatten in beiden Leisten negative IFL-Ergebnisse, also keine weiteren LK Metastasen

• Bei einer 30-jährigen Frau aus der Untergruppe 2A wurde im Rahmen ihrer zweiten Schwangerschaft ein Vulvakarzinom diagnostiziert. Ihre klinischen Beschwerden waren anhaltender Juckreiz, Schmerzen und ein tastbarer Vulva-Läsion. Eine Stanzbiopsie ergab ein keratinisiertes Plattenepithelkarzinom. Daher wurde die Entfernung der vulvären ulzerativen Läsion in der 7. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Eine SLNB gefolgt von einer beidseitigen IFL bei positiven Sentinel LK wurde in der 19. bzw. 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die Schwangerschaft verlief weiterhin komplikationslos. Als Entbindungsmodus wurde die zeitgerechte primäre Sectio gewählt und komplikationslos durchgeführt. Ihre letzte Untersuchung 60 Monate nach der Erstdiagnose zeigte keine Anzeichen eines erneuten Auftretens des Tumorleidens oder Fern-Metastasen.

• Eine weitere 36-jährige Frau hatte in der 23. Schwangerschaftswoche ähnliche Beschwerden, und ihre Ergebnisse bei der Stanzbiopsie zeigten eine chronische Entzündung mit niedrigem Schweregrad, eine reaktive Plattenepithelhyperplasie und eine Hyperkeratose. Vierzehn Monate später, innerhalb der Stillzeit, wurde ein Vulvakarzinom an den **rechten** Schamlippen mit Ausdehnung nahe der Klitoris diagnostiziert. Bei Nachweis einer 3mm Metastase im Sentinel-LK **linksseitig** mit extrakapsulärem Tumorzellnachweis erfolgte die beidseitige IFL mit negativen LK beidseits. Infolgedessen erhielt sie eine Strahlentherapie der linken Leiste. Die Nachuntersuchung 60 Monate nach der Erstdiagnose war unauffällig bei gutem Befinden der Patientin.

Gruppe 2B: Eine Frau (n = 1/30; 3,3%) hatte einen zusätzlich befallenen LK in der ipsilateralen IFL, die kontralateralen Leisten und pelvinen LK rechts waren tumorfrei. Sie erhielt eine Bestrahlung der befallenen Leiste.

Gruppe 2C: Vier Frauen (n = 4/30; **13,3%***)* hatten bei nur einseitiger SLNB-Metastasierung **kontralateral positive Leisten-LK** in der inguinofemoralen Lymphonodektomie, obwohl der Sentinel LK dort negativ gewesen war.

• Eine Frau (n = 1/4; 25%) aus Gruppe 2C entwickelte 18 Monate später ein Rezidiv im Bereich des Mons pubis und erhielt nach erneuter Resektion eine postoperative adjuvante Radiochemotherapie.

4.2 Primärtumore:

Alle 30 Frauen (n = 30/51; 58,8%) mit positivem einseitigem SLN hatten pT1b Tumore, mit Ausnahme einer Patientin mit Übergang des Tumors auf die Vagina, somit Stadium II (pT2 neue Nomenklatur).

Bei einem Großteil der Frauen mit positivem einseitigem SLN (n = 24/30; 80%) zeigte sich eine Läsion der vorderen Mittellinie zwischen Klitoris und Harnröhre. Die mittlere Größe der Tumoren betrug 1,9 cm (SD ± 1,4 cm) und die mittlere Tiefe der Tumorzellinfiltration 5 mm (SD ± 4,4 mm). Nur eine Frau (n = 1/30; 3,3%) hatte ein Vulvakarzinom der hinteren Kommissur. Sechs Frauen (n = 6/30; 20%) hatten lateral gelegene Tumore. Im Gegensatz dazu hatten alle 4 Frauen mit kontralateralen Leistenmetastasen in der IFL (Untergruppe 2C) Läsionen der vorderen Kommissur.

4.3 Komplikationen der Operation

Folgende Nebenwirkungen und Komplikationen nach der Operation aus den Gruppen 1 und 2 konnten postoperativ und anamnestisch in der Nachsorge verzeichnet werden: Dreizehn Frauen (n = 13/30; 43,3%) litten postoperativ an einem Beinödem / Lymphödem und benötigten eine

Lymphdrainagetherapie. Neun Frauen (n = 9/30; 30%) entwickelten Lymphzysten, und fünf Frauen (n = 5/30; 16,7%) entwickelten ein Erysipel und benötigten eine Antibiotikatherapie. Des Weiteren entwickelten drei Frauen (n = 3/30; 10%) (eine Frau aus jeder Gruppe 1, 2A und 2C) ein lokales Rezidiv des Vulvakarzinoms.

4.4 Statistische Vergleiche der Patientinnen- und Tumorcharakteristika, der Therapien und Rezidivraten in den 3 Patientinnen-Gruppen

Die statistische Auswertung der Tumorcharakteristika wie Grading, Tumorgrösse, Lage, Therapien und Rezidivraten im Vergleich der 3 Patientinnengruppen zeigt, dass nur die Infiltrationstiefe sich als statistisch signifikant erweist (p=0,0038). Interessanterweise ist nicht die Tumorgröße sondern Tumortiefe ausschlaggebend für das Ereignis kontralateral positiver Lymphknoten in IFL (Tabelle 1).

SLNE	**Gruppe 1 (n=12)**	**Gruppe 2A&B (n=14)**	**Gruppe 2C (n=4)**	**p-Wert***
Alter (Jahre) Mittelwert (Weite)	 50 (28-79)	 52.5 (27-82)	 55 (51-67)	0.793
Lage des Vulvakarzinom Mittellinie Lateralisiert	 9 (75%) 3 (25%)	 11 (78.6%) 3 (21.4%)	 4 (100%) 0	0.553
Durchmesser (mm) Mittelwert Standardabweichung)	 15.5 (6.0-54.0)	 19.5 (9.0-60.0)	 22.5 (16.0-35.0)	0.7645

Durchmesser <20mm ≥20mm - <40mm ≥40mm	 7 (58.3%) 3 (25%) 2 (16.7%)	 7 (50%) 5 (35.7%) 2 (14.3%)	 1 (25%) 3 (75%) 0	0.246
Infiltrationstiefe (mm) Median (range)	 3.0 (1.8-6.0)	 6.0 (2.0-15.0)	 8.5 (5.0-23.0)	**0.0038**
Grade 1 2 3	 - 10 (83.3%) 2 (16.7%)	 - 11 (78.6%) 3 (21.4%)	 - 2 (50%) 2 (50%)	0.410
Radiotherapie Chemotherapie	4 (33.3%) 0	6 (42.9%) 2 (14.3)	3 (75%) 2 (50%)	
Lokalrezidiv Leistenrezidiv Fernmetastasen	1 (8.3%) 1 (8.3%) 1 (8.3%)	1 (7.1%) 0 0	1 (25%) 0 1 (25%)	

Tabelle 1: Vergleich der Patientinnen-/Tumorcharakteristika, Therapien und Rezidiv-Raten in den 3 Patientinnen-Gruppen. Ein p-Wert von wenigen als 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen.

4.5. Überlebensraten

Die Overall-Survival (OS)-Analyse wurde anhand einer Kaplan-Meier-Analyse für 30 Frauen mit einseitiger SLNB-Metastasierung durchgeführt. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Gruppe 1 betrug 90,9%, 80% in Gruppe 2A und B, und 75% in Gruppe 2C.

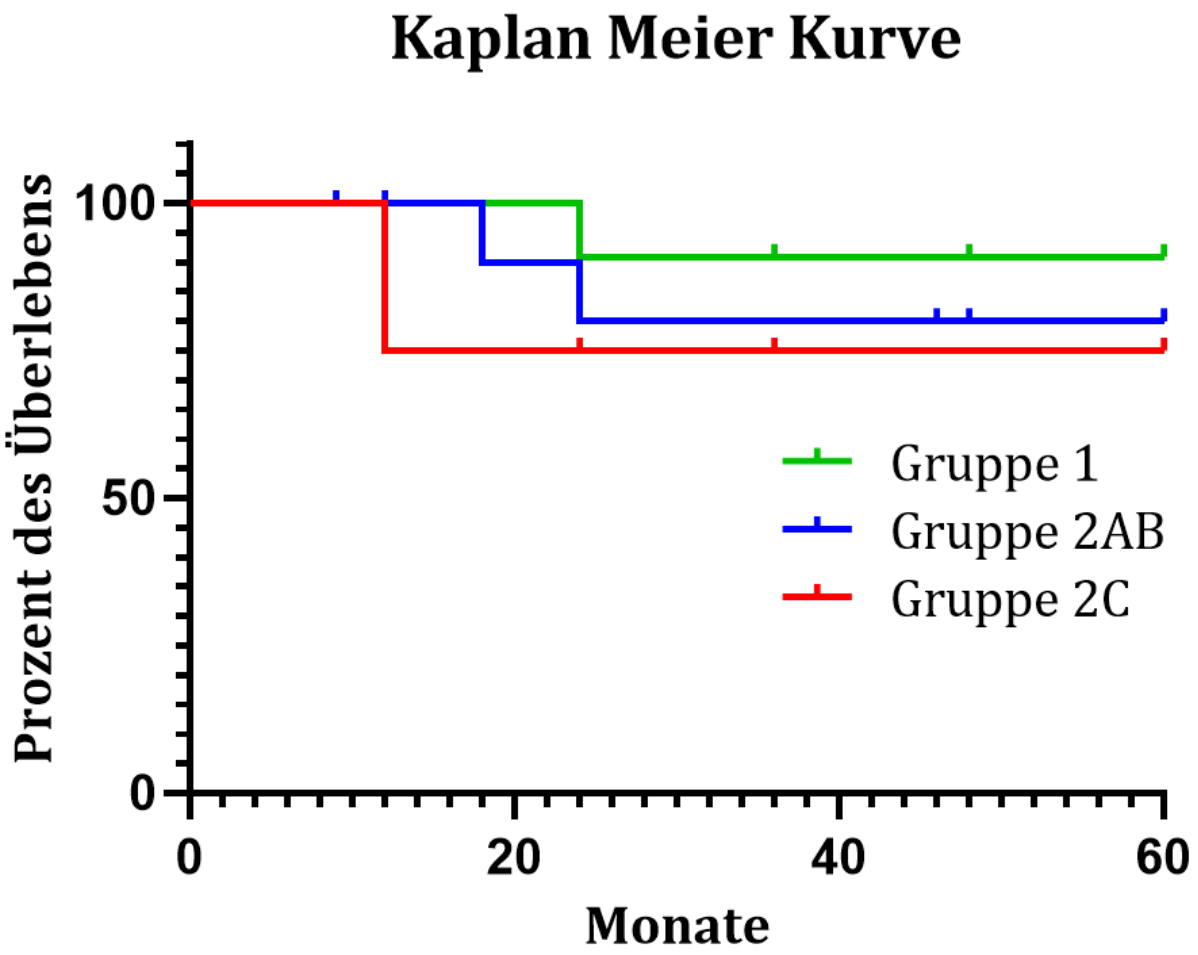

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensraten der Patienten Die OS-Analyseergebnisse zeigen eine 5-Jahresüberlebensrate von 90,9% für Gruppe 1, 80% für Gruppe 2A/B und 75% für Gruppe 2C. Die Gruppeneinteilung ist in Abbildung 1 spezifiziert.

4.6 Falldarstellungen: Charakteristika und Verlauf der 4 Frauen mit kontralateral metastatischen LK nach positivem Sentinel-LK auf der Gegenseite

In den beiden nachfolgenden Tabellen sind die die Charakteristika der 4 Frauen aufgelistet, die bei einseitig positivem Sentinel in der IFL einen metastastatischen LK auf der Gegenseite hatten. Insbesondere der Fall 1 ist interessant: Die Patientin entwickelte im weiteren Verlauf zudem ein Larynx- und Bronchialkarzinom. Der Langzeit-Follow up bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung erstreckt sich bis auf 14 Jahre.

Eine der Frauen mit positivem kontralateralem SLNB in der Untergruppe 2C (kontralateral IF-LNE positiv) verstarb aufgrund von Lungenmetastasen, wobei hier anamnestisch bei Z.n. Nierentransplantation eine medikamentöse Immunsuppression vorlag.

Zwei Patientinnen der Untergruppe 2A (negative IFL beidseits) starben. Die erste an Bronchialkarzinom (Adeno-Plattenepithelkarzinom) 12 Monate nach der Erstdiagnose des Vulvakarzinoms diagnostiziert mit Metastasen in Knochen und Leber. Die zweite Patientin mit Rezidiv eines Epiglottiskarzinom (p16 positiv) etwa 12 Monate nach der Diagnose des Vulvakarzinoms (Erstdiagnose des Epiglottiskarzinoms erfolgte 12 Monate vor der Diagnose des Vulvakarzinoms). Darüber hinaus wurde bei einer der Frauen mit positiver unilateraler SLN-Metastasierung mit negativen ipsilateralen Lymphknoten in der IFL- und negativen Beckenlymphknoten (Gruppe 1A) etwa 15 Monate später Lungenkrebs diagnostiziert (nicht keratinisierte Plattenepithelkarzinome mit negativem p16, wohingegen p16 positiv exprimiert war im Vulvakarzinom).

Frauen mit einseitig positiver SLNE und dann IF-LNE bds. mit kontralateral positivem LK		
1	54-Jahre, ED Vulva Ca 2005 pT1b pN2 pM0 G2 R0 Para 0 04.-06.2005 OP und Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU und Bestrahlung des Beckens bis 55,8 Gy 168cm; 54kg, BMI 19 Raucherin Keine Alkoholkonsum Menopause 1995	• Letzte Nachsorge 04.2019: kein Rezidiv • Mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz • Paroxysmales Vorhofflimmern Tachyarrhythmia absoluta und supraventrikuläre Extrasystolen mit Frequenzen bis 210 S/min • Z.n. NSTEMI (2016) bei Koronarer 3-Gefäßerkrankung mit global normaler LV-EF • Pulmonale Hypertonie vom führend präkapillären Typ • COPD im Stadium GOLD 1 • (ED 03/2014) Plattenepithelkarzinom des rechten Lungenoberlappens Tumorstadium: pT1a, pN0, M0.Bei dem vorliegenden morphologischen Bild kann nicht zwischen einem primären Lungenkarzinom und einer pulmonalen Metastase des bekannten Larynx-karzinoms oder des bekannten Vulvakarzinoms unterschieden werden.) • (ED:08/2011) Plattenepithelkarzinom des Larynx: Larynx, Subglottis, Trachea, prätrachealer LK, Stadium: cT4 pN+ cMo(keine Positivität für das p16-Antigen) Radiochemotherapie mit 5-FU/ Cisplatin (Cisplatin 20 mg/m², 5-FU 600 mg/m² Dauerinfusion d 1-5) • 04.-06.2005 Radiochemotherapie mit Cisplatin/5-FU und Bestrahlung des Beckens bis 55,8 Gy • Z.n. Apoplex 1992 • Asthma bronchiale
2	56-Jahre ED Vulva Ca 2015 pT1b pN2c(2/18, davon 1/5 sn) (ECE+) L1 (perinodal) V0 Pn0 G3 R0 OP und Radiochemotherapie Para 3 165cm; 81kg; BMI 29,7 Nichtraucherin Alkoholkonsum gelegentlich Menopause 2011	• 10/2019 Nachsorge: kein Rezidiv • 09/2018 Strahlendermatitis + Z.n. Hornhauttransplantation Auge rechts bei Z.n. Herpes der Kornea • 2015: Operation, danach Radiochemo mit Bestrahlung Leiste und Vulva. Radiotherapie bis 50.4 (PTV1), 59.4 (Boost PTV 2) 2 Gy täglich, simultan 2 Zyklen MMC/5-FU • Arterielle Hypertonie • Basaliom rechts Wange (2010 und 2014) • Z.n. 1x Abortabrasio 1987 • Z.n. Herpesinfektion korneal rechts 1982 • Z.n. 1x Sectio 1983 • Z.n. 2x Spontangeburt
3	67-Jahre ED Vulva Ca 2016 pT1b pN1a(2/18, davon	• 08/2017: gestorben bei Fernmetastasen • 02/2017 ED Metastasen: Pulmonal und Pleura (Paclitaxel 3 Zyklen)

	1/5 sn rechts(3mm), 1/13links) L0 V0 Pn0 G3 R0 Para 4 156cm; 70kg; BMI 28,8 Nikotinabusus 1 Packung daily Kein Alkoholkonsum Menopause 2000	• 2016:ED Vulvakarzinom und Operation • Z.n. Nierentransplantation 2014 unter Prograf+Myfortic • Z.n. chronische Niereninsuffizienz Stadium V n. K/DOQI bei V.a. Balkan-Nephropathie - Hämodialyse seit 12.08.2011 - ED ca. 1995 (keine Biopsie) • OSAS • Generalisierte Arteriosklerose • Z.n. Pneumonie im rechten Unterlappen, 06.2015 • Myokardszintigraphie 11.2011 • LV-Hypertrophie • Pankreaszyste • LWS-Syndrom und Spondylose der BWS • Z. n. Cholecystektomie bei Cholecystolithiasis 1982 • Z. n. Appendektomie ca. 1980 • Zahnprothese Ober- und Unterkiefer • Hyperopie, Presbyopie, Astigmatismus
4	51-Jahre ED 01/2018 pT1b pN2b (2/24) links inguinal davon (1/3 sn rechts) L1 V0 Pn0 G2 R0, OP und Bestrahlung Leiste Para 2 180cm; 83kg; BMI 25,6 Nikotinabusus Kein Alkoholkonsum	• 09/2019 Rezidiv des vorbekannten Vulvakarzinom am mons pubis, Resektion rV1 R0 (Fettgewebs Metastase), Bestrahlung Mons pubis • 2018: ED Vulva Ca, OP und Bestrahlung Leiste bds. Fraktionierung: 5x2Gy/Woche bis zu einer ZVD von 50Gy • Z.n. Halux valgus Operation

Frauen mit einseitig positiver SLNE und dann einseitig ipsilateral IF-LNE mit weiterem metastatischem LK		
1	60-Jahre ED 09/2017 pT1b pN2b (2/18, davon 1/6 sn) L0 V0 Pn0 G3 R0 Para 3 164cm; 50kg; BMI 18,6 Nikotinabusus Alkoholkonsum gelegentlich	• 09/2018 unauffällige Nachsorge • Z.n. Bestrahlung Leiste rechts • 10/2017 Infizierte Lymphozele der Leiste rechts bei Z.n. Lymphonodektomie • Vitiligo • Z.n. Appendektomie • Z.n. Adnexektomie einseitig, Seite unbekannt (fraglich links)

5. Diskussion

Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der GROINSS-V-Studie im Jahr 2008 spielt die SLNB der Leiste eine zentrale Rolle bei der Behandlung des Vulvakarzinoms. Nach alleiniger Sentinel-Lymphknotenentfernung besteht eine deutlich verringerte Morbiditätsrate im Vergleich zur radikalen IFL.[9] Bei negativen SentinelLymphknoten ist die Leistenrezidivrate gering mit 2,3-5%.[9] und somit die Notwendigkeit einer kontralateralen IFL im Falle positiver einseitiger SLNB umstritten. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob die IFL nur ipsilateral oder bilateral erfolgen sollte.[4-11] Die aktuelle, deutsche Leitlinie empfiehlt die beidseitige IFL bei einseitig positivem Sentinel-LK. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei einem Rezidiv in den Leistenlymphknoten die Überlebensraten dieser Patienten signifikant sinkt, so dass die geringere Morbidität bei Verzicht der kontralateralen IFL gegenüber dem Rezidivrisiko abgewogen werden muss. Falls dies die onkologische Sicherheit einschränkt sollte man auf die IFL der Gegenseite nicht verzichten.[12-24] Daten einer Studie, die über das Langzeit-Follow-up von GROINSS-V-I berichtet, zeigen, dass die krankheitsspezifischen 10-Jahres-Überlebensraten bei Frauen mit Lokalrezidiven von 90,4% auf 68,7% sinken und Lokalrezidive bei Patientinnen mit positiver SLNB die Überlebensrate von 77,7% auf 44,6% senken.[13]

Eine deutsche Studie zu der Frage der Notwendigkeit der kontraleralen IFL bei einseitig positivem SLN von Woelber et al.[10] zeigte in keinem der Fälle von primärem Vulvarkrebs mit positiven einseitigen SLN kontralateral positive Lymphknoten in der nachfolgenden bilateralen IFL (0/28 Fälle, 0%). Eine kanadische Studie (Nica et al. [11]) zeigte, dass 5,3% der Frauen (1 von 19 Patienten) nach einseitiger SLNB-Metastasierung eine kontralaterale IFL-Metastasierung aufwiesen. Darüber hinaus entwickelten zwei ihrer Patientinnen mit positivem einseitigen SLN ein Leistenrezidiv (eine Frau auf der Seite des positiven Sentinel LK und eine andere kontralateral)

nachdem eine IFL beidseitig durchgeführt worden war ohne Nachweis von weiteren befallenen LK. Leider wurde in dieser Studie nicht die Lage der Tumoren angegeben, ob sie in der Mittellinie oder lateral gelegen waren.[11]

Laut einer kürzlich veröffentlichten Studie von GROINSS V-II könnte eine Strahlentherapie die IFL ersetzen, wenn der Tumordurchmesser <4 cm und die Sentinel-Metastasierung <2 mm beträgt. Bei Sentinel-Metastasen von > 2 mm ist die Strahlentherapie jedoch keine sichere Alternative zur IFL.[18]

Während des letzten Jahrzehnts werden zunehmend Vulvakarzinome im Bereich der Mittellinie diagnostiziert, im Bereich der vorderen Kommissur, kleinen Labien oder Klitoris. Dies wurde in unserer Auswertung in 80% der Frauen bestätigt da in der Mehrzahl der Fälle die Tumore im Bereich der vorderen Kommissur lokalisiert waren.[19-22] Die vier Fälle mit kontralateraler IFL-Metastasierung in unserer Studie hatten ebenfalls alle Tumore im Bereich der Mittellinie. Basierend auf unseren Daten sollte V.a. bei Frauen mit Mittellinien Tumore bei einseitig positivem SLN eine radikale bilaterale IFL angestrebt werden. Dies entspricht der aktuellen Empfehlung in der deutschen AWMF-Leitlinie.[4] Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass die Tiefe der Tumorzellinfiltration ein wesentlicher Faktor für die Vorhersage der kontralateralen Metastasierung ist ($p = 0{,}0038$). Die Zunahme der Wahrscheinlichkeit von Lymphknoten-Metastasen in der Leiste in Abhängigkeit von der Tumortiefe ist bekannt: Das Risiko wird in der der deutschen AWMF-Leitlinie wie folgt angeben und ist mit verschiedenen Studien untermauert: ≤ 1 mm; 1,1-2 mm; 2,1-3 mm; 3,1-5 mm und >5 mm mit der Möglichkeit einer Leistenmetastasierung von insgesamt 0%; 7,6%; 8,3%; 26,7%; Diese Risiken sind auch für den Einsatz der Sentinel-Lymphonodektomie zu kennen, leider ist in der derzeitigen Empfehlung zum Einsatz der SLNB bei Vulvakarzinomen bisher nur die Tumorgrösse (< 4 cm).[7,25] aber nicht die

Tumortiefe berücksichtigt.[7] Unsere Daten zeigen, dass es Ziel sein sollte diese Ergebnisse in zukünftigen Studien mit größeren Patientinnenzahlen zu überprüfen und die Korrelation zwischen der Tiefenmessung der Tumorzellinfiltration und dem Risiko einer kontralateralen Metastasierung erneut zu untersuchen.[7]

Bei lateral gelegenen Tumoren sollte die Entfernung der kontralateralen Lymphknoten im Hinblick auf Nutzen, Risiken und mögliche Nebenwirkungen mit den Patientinnen besprochen werden.[1,7] Darüber hinaus ist eine zukünftige prospektive Bewertung von lateralisierten Läsionen bei Vulvakarzinomen erforderlich. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit lateralisierten Läsionen in unserer Studie sind eindeutige Rückschlüsse auf die Notwendigkeit der kontralateralen IFL in diesen Fällen limitert. Die beiden Studien mit deutlich geringerem Risiko der kontralatralen Metastasierung bei einseitig positivem Sentinel LK, Woelber et al. und Nica et al., haben die Lage ihrer Tumore nicht spezifiziert. Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse zu unserer Studie könnte sein, dass die Mehrheit ihrer Studienteilnehmerinnen lateralisierte Tumoren hatten.[7]

Aktuelle Studien zeigen, dass die Inzidenz des Vulvakarzinoms bei jungen Frauen zunimmt.[26-28] Wenn diese Patientinnen über anhaltende, therapieresistente Beschwerden klagen, muss eine eingehende Inspektion der Vulvaregion / Kolposkopie und insbesondere der vorderen Kommissur erfolgen und nicht heilende Ulzerationen oder Läsionen auch in dieser Altersgruppe mittels Gewebeprobe abgeklärt werden.

Aufgrund der Abnahme des Erkrankungsalters werden Vulvakarzinome zunehmend auch in der Schwangerschaft diagnostiziert. Wenn die Entscheidung auch in der Schwangerschaft nach eingehender Aufklärung der Patientin für eine Operation unter Einsatz der Sentinel-Technik getroffen wird, sollte diese nach Ablauf der 14. Schwangerschaftswoche erfolgen, um die

Sicherheit für den Fötus zu gewährleisten. In der Schwangerschaft sollte eine niedrigere Dosis radioaktiver Stoffe (Technetium-Injektion) unter Verwendung eines Kurzbehandlungsprotokolls erfolgen (SLNB kann zwei Stunden nach der Injektion mit der niedrigsten möglichen Dosis erfolgen). Die Halbwertszeit von Technetium beträgt sechs Stunden. Die Schwelle für fetale Schäden bei der Bildgebung liegt bei 100mGy. Die fetale Strahlenexposition (Röntgenstrahlung) wird bei Verwendung eines Bauchschildes signifikant auf <0,1 mGy reduziert. Eine zeitnahe Entfernung des Tumor-Knotens kann die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Exposition verringern, auch wenn die Exposition des Fötus bei peritumoraler Technetium-Injektion als gering angesehen wird.[9,13,14,29-33] Der Verabreichungsmodus sollte dann von Fall zu Fall bewertet werden. Der Entbindungsmodus nach operativer Therapie des Vulvakarzinoms ist abhängig von der Wahrscheinlichkeit einer Dehiszenz der Wunde und / oder dem Grad der Stenose und Vorhandensein von Narbengewebe.[29-31] In unserer Studie erfolgte bei der schwangeren Patientin mit Vulvakarzinom auf Wunsch ein primärer Kaiserschnitt.

Darüber hinaus ist die Diagnose eines Vulvakarzinoms in der Schwangerschaft häufig verzögert. Eine systematische Überprüfung ergab, dass das Zeitintervall vom ersten Arztbesuch bis zur ersten Diagnose eines Vulvakarzinoms mehr als acht Wochen betrug (62,5%).[33-35] Einer der Gründe hierfür ist der geringere Verdacht aufgrund des seltenen Auftretens von Vulvakarzinom bei Frauen im jüngeren Alter (70%), ferner die nicht Compliance der Patientin (30%). Ein weiterer Grund ist das potenzielle Risiko einer Vulvabiopsie, die in seltenen Fällen zu Komplikationen wie z.B. Blutungen.während der Schwangerschaft führen kann Im Vergleich zu allen anderen gynäkologischen Krebserkrankungen in der Schwangerschaft (z.B. Zervixkarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom) weist die Therapie des Vulvakarzinomes in Form einer

Operation mit Tumorentfernung und LK-Entfernung in den Leisten, die geringstmöglichen Komplikationen auf. [29-35]

In der oben beschriebenen Gruppe 2 (bilaterale IFL nach unilateraler SLN-Metastasierung) unserer Studie wurde nach dem ersten Follow-up nach 12 Monaten in keinem der Fälle ein Leistenrezidiv diagnostiziert.

Unsere Daten zeigten vergleichbare Morbiditätsraten im Vergleich zur Literatur bzgl. Infektionen, Lymphzysten und Lymphödemen der Beine von 21,3-35,4%, 11-40% bzw. 14-48,8% nach IFL. [36]

Diese deutlich erhöhten Morbiditäten sollten immer bei der Beratung der Frau zum Einsatz der Sentinelnode-Technik in Betracht gezogen werden, andererseits muss sie über das leicht erhöhte Risiko der Leisten LK-Metastasierung im weiteren Verlauf aufgeklärt werden. Bei allen Frauen nach Sentinel-LNE sollte daher in der Nachsorge eine Palpation der Leisten mit intermittierender Sonographie durchgeführt werden.

Das Overall Survival (OS) in dieser Studie ist für alle 3 Gruppen von Frauen mit einseitig positivem Sentinel-LK, unabhängig von der Therapie, statistisch nicht signifikant unterschiedlich, was aber auch den geringen Fallzahlen pro Gruppe geschuldet sein kann ($p = 0,623$, Log-Rank-Test mit Mantel Cox) ($p = 0,517$, Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test). Die Einschränkung in unserer Untersuchung waren die retrospektive Datenanalyse, die kleine Fallzahl und die fehlenden Daten durch das Lost-to-follow-up von Patientinnen in der Nachsorge nach 12 Monaten. Einige Patienten wurden 2018 erstmals diagnostiziert, was zu einer kurzen Nachbeobachtungszeit führt. Des Weiteren hatten wir nur wenige Patientinnen (n=6) mit lateraler Tumorlokalisation in unserer Untersuchung zu verzeichnen.

6. Fazit

Entsprechend unserer Studienergebnissen sollte eine radikale bilaterale IFL bei der Behandlung des frühen primären Vulvakarzinom mit mitteliniennaher Lage und unilateraler SLN-Metastasierung durchgeführt werden. Die Daten unserer retrospektiven Single-Center-Studie zeigen, dass die aktuellen Richtlinien in Bezug auf Tumore der vorderen Kommissur beibehalten werden sollten. Die Notwendigkeit einer radikalen bilateralen IFL bei lateralisierten Tumoren mit positivem ipsilateralem SLN sollte in weiteren Studien/ untersucht werden, da bei dieser Tumorlokalisation die einseitige IFL vermutlich ausreichend sein kann.

Nach unserer Erfahrung ist bei der Behandlung von Vulvatumoren im Rahmen einer Schwangerschaft eine Stanzbiopsie sowie ggf. Sentinel- und chirurgische Resektionsmethoden bei nachgewiesenen bösartigen Tumoren erforderlich. Die Therapie sollte frühestens im 2. Trimenon erfolgen und ist mit der Therapie nicht schwangerer Frauen vergleichbar und individuell auf jeden einzeln Fall abzustimmen.

7. Aussagen

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt hinsichtlich dieses Artikels besteht. Keiner der Autoren erhielt eine Finanzierung für diese Studie. Diese Studie dient ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken und soll Vorschläge für aktuelle klinische Leitlinien und zukünftige Forschungsarbeiten liefern.

Literaturverzeichnis

1. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fischer CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain III JR, Mariani A. Vulva cancer, version 1.2017. Clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2017; 15(1): 92-120
2. Buttmann-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A, Holleczek B, Heitz F, du Bois A, Kraywinkel K. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. PLoS One 2015; 10(5): e0128073.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregistrierung in Deutschland, Krebsinformationsdienst (2013) [Krebs in Deutschland 2009/2010]. Cancer in Germany 2009/2010. Berlin, Germany.
4. Christ M, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhoefer K, Kunz B, Manegold K, Penzkofer A, Treml K, Vollmer G, Weg-Remers S. Krebs in Deutschland fuer 2015/2016 (Cencer in Germany for 2015/2016). Robert Koch-Institut (Zentrum fuer Krebsregisterdaten), Kaptitel 3, 2019 Berlin, Germany
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute 2019.
6. British gynecological cancer society. Guidelines for the diagnosis and management of vulvar carcinoma. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2014: 1-35.
7. Hampl M, Schnürch HG, Ackermann S, Alt CD, Barinoff J, Böing C, Dannecker C, Gieseking F, Günthert A, Hack CC, Hantschmann P, Koch MC, Kürzl R, Mallmann P, Mehlhorn G, Torsten U, Weikel W, Wölber L, Horn LC, Marnitz S. Leitlinienprogramm (Guideline): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner

Vorstufen. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2015; 015/059; S2K: 1.

8. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation and management options. International Journal of Women's Health 2015; 7: 305-313.

9. Van der Zee AGJ, Oonk MHM, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, Van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. Journal of Clinical Oncology 2008; 26(6): 884-889.

10. Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, Trillsch F, Bohlmann I, Burandt E, Dieckmann J, Klutmann S, Schmalfeldt B, Mahner S, Prieske K. The risk of contralateral non-sentinel metastasis in patients with primary vulvar cancer and unilaterally positive sentinel node (Original article). Annals of Surgical Oncology 2016; 23: 2508-2514.

11. Nica A, Covens A, Vicus D, Kupets R, Osborne R, Cesari M, Gien LT. Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors. Gynecologic Oncology 2019; 152: 94-100.

12. Oonk MHM, Van Hemel BM, Hollema H, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, Van der Putten HW, Drouin P, Runnebaum IB, Sluiter WJ, Van der Zee. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicenter observational study. Lancet Oncology 2010; 11: 646-652.

13. Te Grootenhuis NC, Van der Zee AGJ, Van Doorn HC, Van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, Baldwin PJ, Gaarenstroom KN, Van Dorst EB, Trum JW, Slangen BFM, Runnebaum IB, Tamussino K, Hermans RH, Provencher DM, de Bock GH, De Hullu JA, Oonk MHM. Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in vulvar cancer (GROINSS-V) I. Gynecologic oncology 2016; 140: 8-14.

14. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber Lm van der Zee AGJ. European Society of Gynecological Oncology Guidelines for the management of patients with vulvar cancer. International Journal of Gynecological cancer 2017; 27: 832-837.

15. Oonk MHM, van der Zee AGJ. The risk of contralateral non-sentinel metastasis in patients with primary vulvar cancer and unilaterally positive sentinel node (Editorial). Annals of Surgical Oncology 2016; 23: 2383-2384.

16. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. Journal of Gynecologic Oncology 2015; 137: 351-361.

17. Berek JS, Karam A, Goff B, Dizon DS, Barss VA. Vulvar cancer: epidemiology diagnosis, histopathology and treatment of rare histologies. UpToDate 2019; 23(3237): 1-32.

18. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. Journal of Clinical Oncology 2012; 30(31): 3786-3791.

19. Van der Zee A, Oonk M, Planchamp F, et al. Vulvar cancer guidelines. European Society of Gynecological Oncology (ESGO): https://www.esgo.org/media/2016/10/ESGO-Vulvar-cancer-Brochure.pdf

20. Luesley DM, Tristram A, Ganesan R. Guideline for the diagnosis and management of vulval carcinoma. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2014: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/vulvalcancerguideline.pdf

21. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Kowalska M, Zapalska A, Rogozinska E, Baldwin P, Ganesan R, Borowiak E, Barton P, Roberts T, Khan K, Sundar S. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. British Journal of Cancer 2014; 110: 2837-2846.

22. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MHM, Van der Zee A, Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer (Review article). Journal of Gynecologic Oncology 2015; 138: 472-477.

23. Sykes P, Eva L, Van der Griend R, Mcnally O, Blomfield P, Brand A, Tristram A, Bergzoll C, Petrich S, Kenwright D, Payne K, Kellow M, Innes C, Harker D, Perrin L, Cohen P, Jaaback K, Simcock. Pathological process has a crucial role in sentinel node biopsy for vulvar cancer. Journal of Gynecologic Oncology 2019; 153: 292-296.

24. Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin P, van Doorn H, van der Velden J, de Hullu J, Slangen B, Gaarenstroom K, Vergote I, Brannstrom M, van Dorst E, van Driel W, Hermans R, Nunns D, Widschwendter M, Nugent D, Holland C, DiSilvestro P, Sharma A, Mannel R, Boll D, Covens A, Cibula D, Provencher D, Luesley D, Ellis P, Duncan T, Tjiong M, Cruickshank D, Kjolhede P, Levenback C, Bouda J, Kieser K, Runnebaum I, Palle C, Spirtos N, O'Malley D, Leitao M, Geller M, Tamussino K, Dhar K, Tobias D, Borgfeldt C, Myers T, Lea J, Bailey J, Persson P, Monk B, Creutzberg C, van der Zee A. Radiotherapy instead of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: results of GROINSS-V II. International Journal of Gynecological Cancer 2019; 29(4): A14.

25. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2. Art. No.: CD002036. DOI: 10.1002/14651858.CD002036

26. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. Journal of Gynecologic Oncology 2008; 109 (3): 340-345

27. Al Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, Gilks CB. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: Clinicopathologic study of 21 cases. Gynecol Oncol 2002; 84(1): 94-101.

28. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. Obstet Gynecol 1995; 86(1): 51-54.

29. 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. Journal of Gynecologic Oncology 2008; 111(2): 282-288.

30. Hampl M, Kueppers V, Bender HG. Single large inguinal lymph node metastasis in human papillomavirus-induced early invasive vulvar cancer of the anterior fourchette in two young women. Journal of Gynecologic and Obstetric Investigation 2009; 67(1): 42-45.

31. Reuschenbach M, Roos J, Panayotopoulos D, Baldus SE, Schnürch HG, Berger A, Petry KU, Dürst M, Seiz M, von Knebel Doeberitz M, Hampl M; German Study Group for Colposcopy. Characterization of squamous cell cancer of the vulvar anterior fourchette by human papillomavirus, p16INK4a and p53. Journal of Lower Genital Tract Disease 2013; 17(3): 289-297.

32. Van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, et al. An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis. Mod Pathol 2015; 28: 295-30

33. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Van Gerwen M, Van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting (ESMO Review). Annals of Oncology 2019; 0: 1-12.

34. Palmer JE, Tidy JA. Pregnancy following vulvar squamous cell carcinoma: a report of two cases. Journal of Gynecologic Oncology 2009; 20 (4): 254-256.

35. Matsuo K, Whitman SA, Blake EA, Conturie CL, Ciccone MA, Jung CE, Takiuchi T, Nishimura M. Feto-maternal outcome of pregnancy complicated by vulvar cancer: a systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 179: 216-223.

36. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. Gynecologic Oncology 2013; 131: 467-479.