

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM
KLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
ÄRZTLICHER DIREKTOR: PROF. DR. WOLFGANG JANNI

Gibt es einen Unterschied in der Rezidivhäufigkeit und Überlebenszeit bei Patientinnen mit einem nodal-negativen Vulvakarzinom mit Lymphknotenentfernung oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie?

Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Antje Abigail Beyer
geboren in Bad Urach
2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

Erster Berichterstatter: apl. Prof. Dr. L. Schwentner

Zweiter Berichterstatter: PD Dr. F. Wagner

Tag der Promotion: 28.04.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

1.1	Das Vulvakarzinom.....	1
1.2	Therapie	7
1.3	Methoden zur Bestimmung des Lymphknotenstatus	11
1.4	Prognose	15
1.5	Fragestellung dieser Arbeit	17

2. Material und Methoden

2.1	Studiendesign.....	18
2.2	Selektionskriterien für das Patientenkollektiv.....	18
2.3	Behandlungsprotokoll.....	19
2.4	Zielkriterien	20
2.5	Statistische Auswertung	21

3. Ergebnisse

3.1	Patientinnen.....	22
3.2	Tumorcharakterisierung	23
3.3	Operation	27
3.4	Nachbeobachtung.....	29

4. Diskussion

4.1	Rezidive	38
4.2	Progressionsfreies Überleben	43
4.3	Gesamtüberleben	44
4.4	Variablen und Hintergrund	46
4.5	Abschluss.....	49

5. Zusammenfassung.....	51
--------------------------------	-----------

6. Literaturverzeichnis	53
--------------------------------------	-----------

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	body mass index
EDV	elektronische Datenverarbeitung
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HPV	humanes Papillomavirus
ILND	inguinal lymph node dissection (Leistenlymphknotenentfernung)
Pat.	Patientinnen
pNO	histopathologisch kein Befall eines Lymphknoten
pNO(sn)	histopathologisch kein Befall eines Sentinellymphknoten
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SLN	sentinel lymph node (Sentinellymphknoten)
SNB	sentinel lymph node biopsy (Sentinellymphknotenbiopsie)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Das Vulvakarzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist das Malignom des äußeren Genitales der Frau und umfasst somit die großen und kleinen Schamlippen, den Schamhügel, die Klitoris, den Scheideneingang und die Dammregion. Das Vulvakarzinom ist die vierthäufigste Tumorentität der weiblichen Genitaltumore nach dem Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinom. Mit einer Inzidenz von 4,6/100.000 gehört es zu den selteneren gynäkologischen Karzinomen (Robert-Koch-Institut, 2013). Ungeachtet dessen wurde eine Verdoppelung der Inzidenzen von 2000 bis 2010 in Deutschland beobachtet. Dies liegt vor allem in einer Zunahme der Erkrankung von jüngeren Patientinnen. Dieser Trend lässt sich auch in anderen Ländern beobachten (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009), (Hampl et al., 2008). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt deutlich mit zunehmendem Alter (Beller et al., 2006). 2010 verstarben in Deutschland 749 Frauen an ihrem Vulvakarzinom (Mortalität 1,8/100.000). Die relative 5-Jahres-Überlebenszeit liegt bei 71 % (Robert-Koch-Institut, 2013).

1.1.2 Risikofaktoren

Zu Risikofaktoren für die Entstehung eines Vulvakarzinoms wurden bisher - aufgrund der Seltenheit der Erkrankung - weitaus weniger Studien durchgeführt, als es bei anderen Genitaltumoren der Fall ist. Allerdings konnten einige Gemeinsamkeiten zwischen dem Zervixkarzinom und dem Vulvakarzinom anhand der nachbarschaftlichen Lage, dem zugrunde liegenden Plattenepithel und der positiven Assoziation von Genitalwarzen und einer Infektion mit humanem Papillomavirus (HPV) bei beiden Karzinomen gefunden werden (Nagel et al., 2011). Zu den Risikofaktoren für das Vulvakarzinom zählen neben der HPV-Infektion und einem Zervixkarzinom als vorangegangenes Malignom, das Rauchen, eine Immunsuppression sowie eine chronische vulväre Dysplasie (Madsen et al., 2008), (Deppe et al., 2014), (Dittmer et al., 2011). Ob Übergewicht als eigenständiger Risikofaktor gelten kann, wird kontrovers diskutiert (Ciszko et al., 2006), (Kirschner et al., 1995). Doch zumindest die mit Übergewicht assoziierte Hypertriglyzeridämie erhöht

signifikant das Vulvakarzinomrisiko (Nagel et al., 2011). Auch das Analkarzinom, welches selbst bis zu 90 % mit einer HPV-Infektion assoziiert ist, ist ein Risikofaktor für ein Vulvakarzinom und umgekehrt (Osborne et al., 2014).

1.1.3 Histologie und Pathogenese

90 % der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome (Robert-Koch-Institut, 2013). Hierbei differenziert man zusätzlich in verhornende (keratinisierende) und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome. Die restlichen 10 % der Vulvakarzinome machen Adenokarzinome, Melanome, Basalzellkarzinome, Morbus Paget der Vulva und das Karzinom der Bartholin-Drüsen aus (Hacker et al., 2012).

Es sind zwei verschiedene Präkanzerosen für das Plattenepithelkarzinom nachgewiesen, welche sich in ihrer Ätiologie unterscheiden. Die vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) umfasst die häufigere, durch humane Papillomaviren (HPV) verursachte Läsion. Bei 11-32 % der Plattenepithelkarzinome findet sich im angrenzenden Gewebe eine VIN (van Seters et al., 2005).

Eine weitere Form der VIN wird viel seltener diagnostiziert, weil sie klinisch schwieriger zu erkennen ist. Diese VIN entsteht HPV-unabhängig auf dem Boden einer chronisch entzündlichen Hautveränderung, dem Lichen sclerosus et atrophicus und kommt meist bei postmenopausalen Frauen vor. Die Art von VIN besitzt ein hohes Progressionsrisiko (McCluggage, 2013). Das hieraus entstehende differenzierte, verhornende Karzinom ist die häufigste Form des Plattenepithelkarzinoms der Vulva (60 % der Fälle), wobei die undifferenzierte HPV-abhängige Form 40 % der Fälle ausmacht (Reyes & Cooper, 2014). Ein Lichen sclerosus findet sich im tumorangrenzenden Gewebe bei 47 % der Plattenepithelkarzinome (van Seters et al., 2005).

1.1.4 Klinik

Die Hälfte der Patientinnen ist bei Diagnosestellung symptomlos. Wenn klinisch Beschwerden auftreten, äußert sich dies in den meisten Fällen als Juckreiz (Pruritus). Der Juckreiz ist gleichzeitig auch das häufigste Symptom für den Lichen sclerosus und die vulväre intraepitheliale Neoplasie (Cooper et al., 2004), (van Seters et al., 2005). Darüber hinaus berichten Patientinnen über Dysurie, Ausfluss, Schmerzen und Brennen, sichtbare oder palpable Knoten, Ulzerationen und Blutungen. In fortgeschrittenen Stadien können auch tastbare Leistenlymphknoten für Patientinnen der Anlass für einen Arztbesuch sein.

Wegen der schambehafteten Lokalisation des Vulvakarzinoms, der Symptomlosigkeit und der oftmals vergeblichen Selbsttherapieversuche kommt es zur Diagnoseverzögerung (Gotlieb, 2003). Bei mehr als 50 % der Patientinnen wird die Diagnosestellung des Vulvakarzinoms über ein Jahr verzögert (de Hullu & van der Zee, 2006). Darum sollten auch symptomlose Läsionen im Genitalbereich großzügig abgeklärt werden.

1.1.5 Staging des Vulvakarzinoms

Besteht ein Verdacht auf ein Vulvakarzinom so wird dieser mittels Biopsie histologisch abgeklärt. Das Staging der Patientin erfolgt nach den TNM-Stadien der UICC (Union for International Cancer Control). Das T steht für die lokale Tumorausbreitung, das N für den Befall von Lymphknoten und das M für Fernmetastasen. Die FIGO-Klassifikation richtet sich maßgeblich nach dem Operationsbefund und wird im klinischen Alltag neben der TNM-Klassifikation verwendet. Eine Gegenüberstellung der beiden Klassifikationen findet sich in Tabelle 1.

Zum Zeitpunkt der Diagnose präsentieren sich zwei Drittel der Patientinnen mit einem frühen Krebsstadium, d. h. mit einem T1- oder T2-Tumor ohne Lymphknotenmetastasen (FIGO I und II) (Gotlieb, 2003). Das Carcinoma in situ (Tis) befindet sich häufig in den angrenzenden Bereichen des invasiven Karzinoms (Burke et al., 1995).

Tabelle 1: Staging des Vulvakarzinoms nach FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) und UICC (Union internationale contre le cancer), (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009)

FIGO	UICC	Tumorausbreitung
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Tumor beschränkt auf die Vulva oder Vulva und den Damm, größter Durchmesser < 2 cm, ohne Lymphknotenmetastasen (T1 N0)
IA	T1a	Stromainvasion ≤ 1,0 mm (mikroinvasives Karzinom)
IB	T1b	Invasionstiefe > 1,0 mm
II	T2	Tumor beschränkt auf die Vulva oder Vulva und den Damm, > 2 cm, ohne Lymphknotenmetastasen (T2 N0)
III	T3 T3 N0 M0 T1-3 N1 M0	Tumor jeglicher Größe mit Ausdehnung auf Urethra, Vagina, Anus oder mit unilateralen Leistenlymphknotenmetastasen
IV	T4	mit Infiltration der proximalen Urethra, der Blasen- oder Rektummukosa, des Beckenknochens
IV A	T4 N0-2 M0 T1-3 N2 M0	Lokale Ausbreitung oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
IV B	T1-4 N0-2 M1	Fernmetastasen, eingeschlossen pelvine Lymphknotenmetastasen
	N0	Lymphknoten nicht befallen (mindestens 6 freie Lymphknoten pro Leiste*)
	N1	Leistenlymphknoten einseitig befallen
	N2	beidseitiger Befall der Leistenlymphknoten
	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
		*wurden <6 Lymphknoten entfernt und alle waren frei, dann ist ebenfalls pN0 anzugeben

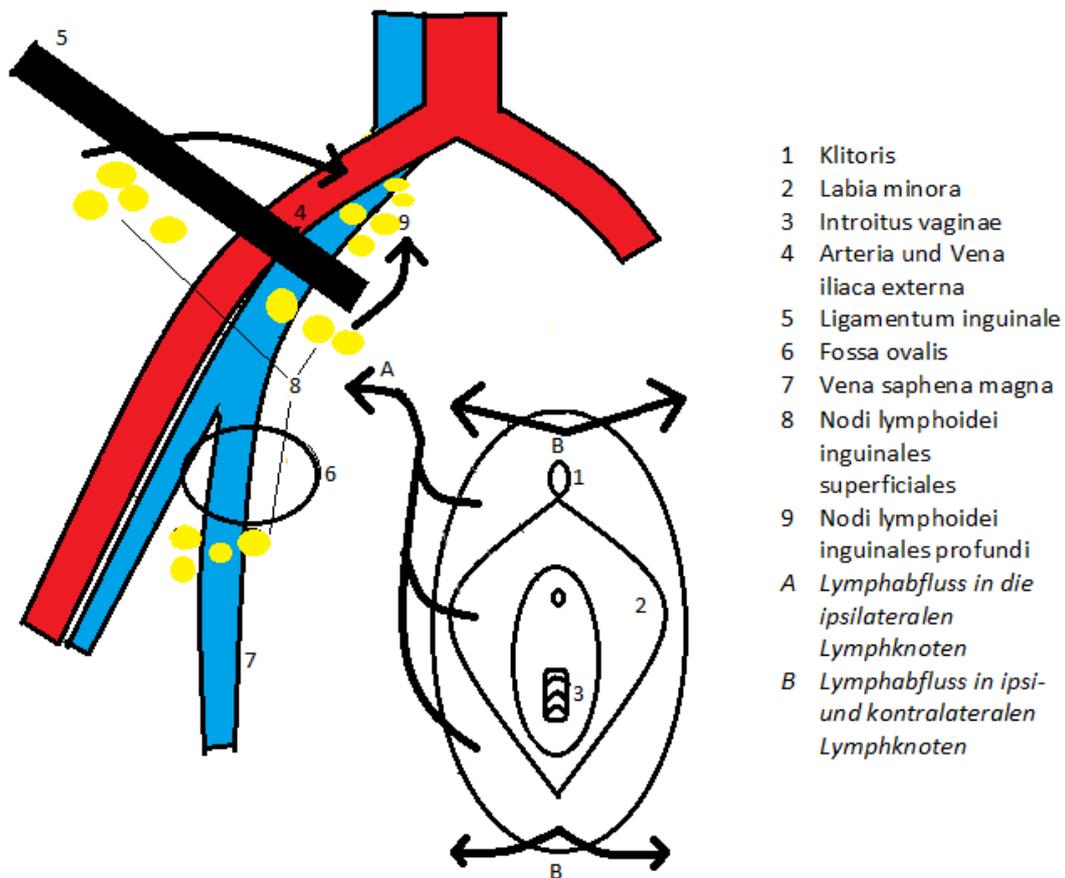
1.1.6 Metastasierung des Vulvakarzinoms

Das Vulvakarzinom breitet sich über drei unterschiedliche Wege aus – lokal, lymphogen und hämatogen. Durch lokales, kontinuierliches Wachstum greift es auf benachbarte Organe über. Betroffen sind davon Urethra, Vagina, Anus und im T4-Stadium auch die Harnblase, das Rektum und der Beckenknochen. Als häufigste Metastasen treten Lymphknotenmetastasen in der Leiste auf. Eine hämatogene Metastasierung des Karzinoms kommt sehr selten vor und tritt erst spät im Krankheitsverlauf auf (de Hullu & van der Zee, 2006). Eine anatomische Übersicht über die lymphatischen Abflussgebiete der Vulva findet sich in [Abbildung 1](#).

Lymphabfluss der Vulva

Die Lymphe der Vulva fließt in die lokalen Leistenlymphknoten ab. Unterschieden werden die oberflächlichen, epifaszialen (Nodi lymphoidei inguinales superficiales) und die unter der Fascia cribrosa gelegenen, tiefen Lymphknoten (Nodi lymphoidei inguinales profundi). Erstere liegen parallel zum Leistenband oder entlang der Vena saphena. Die tiefen Lymphknoten liegen medial der Vena femoralis im Trigonum femorale und werden auch als femorale Lymphknoten bezeichnet. Die Lymphabflusswege kreuzen in der Regel nicht die gedachte Mittellinie zwischen Klitoris und Anus, sondern fließen in die ipsilateralen Lymphknoten. Ausnahmen bilden die Lymphabflusswege der Klitoris und Regionen nahe an der Mittellinie wie das Perineum. Hier kann die Lymphe auch in die kontralateralen Lymphknoten drainieren (Gotlieb, 2003), (Iversen & Aas, 1983) (siehe **Fehler! erweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Parry-Jones konnte 1963 zeigen, dass die Lymphabflusswege der Vulva nicht nach lateral die labiocrurale Falte kreuzen, sondern nach anterior fließt, um dann auf Höhe der Schamhügelvenen nach lateral in die Leistenlymphknoten zu drainieren (Parry-Jones, 1963). Von den Leistenlymphknoten fließt die Lymphe weiter in die Beckenlymphknoten (Nodi lymphoidei iliaci externi/interni).

Einen komplett anderen Ansatz verfolgt die Vulvafeldtheorie von Professor Höckel. Hier bestimmen nicht die Anatomie oder die Funktionsverhältnisse den Lymphabfluss, sondern die in der Embryogenese entstandenen Kompartimente. Die ontogenetische Kompartimenttheorie besagt, dass Lymphknoten einem speziellen durch die embryologische Entwicklung entstandenen Kompartiment zugeordnet werden können. Dementsprechend ist eine diskontinuierliche lymphogene Metastasierung in Abhängigkeit von ihrem Tributärgebiet möglich (Höckel et al., 2010).



- 1 Klitoris
- 2 Labia minora
- 3 Introitus vaginae
- 4 Arteria und Vena iliaca externa
- 5 Ligamentum inguinale
- 6 Fossa ovalis
- 7 Vena saphena magna
- 8 Nodi lymphoidei inguinales superficiales
- 9 Nodi lymphoidei inguinales profundi
- A *Lymphabfluss in die ipsilateralen Lymphknoten*
- B *Lymphabfluss in ipsi- und kontralateralen Lymphknoten*

Abbildung 1: Lymphabfluss der Vulva, frei nach Solodkoff (2004)

Lymphknotenmetastasen

Entsprechend der Lymphwege streut das Vulvakarzinom in die inguinalen Lymphknoten. Dass Beckenlymphknoten primär betroffen sind, ohne dass Leistenlymphknoten befallen sind, stellt eine absolute Seltenheit dar (Hacker et al., 1986). Sind jedoch Leistenlymphknotenmetastasen vorhanden, so kommen in 20 % der Fälle auch pelvine Metastasen vor (Curry et al., 1980). Selbst bei präoperativ unauffälligem Tastbefund sind 20-30 % der inguinalen Lymphknoten bereits bei Diagnosestellung mit malignen Zellen befallen (Oonk et al., 2006). Die Daten von de Gregorio et al. zeigen im präoperativen Ultraschall trotz unauffälligem Befund in 12 % bereits Lymphknotenmetastasen (de Gregorio et al., 2013).

Um eine Lymphknotenmetastasierung vorherzusagen, wurden unterschiedliche Parameter untersucht. Hierbei kristallisierte sich die Invasionsstiefe des Tumors als beste Korrelationsgröße heraus. Je größer die Infiltrationstiefe, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung (Homesley et al., 1993).

Das Grading korreliert ebenfalls mit der Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls (Gómez et al., 1994). Bei Patientinnen mit gutdifferenzierten Grad-1-Tumoren gab es keine Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu schlechter differenzierten Grad-2-Tumoren oder Grad-3-Tumoren (50 % / 56 %) (de Gregorio et al., 2013). Der histologische Gefäßeinbruch erhöht gleichfalls das Risiko signifikant für Lymphknotenmetastasen (Preti et al., 1993), (Gómez et al., 1994).

1.2 Therapie

Die Therapie des Vulvakarzinoms besteht in erster Linie aus der operativen Entfernung des Tumors und der eventuellen Lymphknotenmetastasen. Eine Radiotherapie oder Chemotherapie wird beim Vulvakarzinom nur in fortgeschrittenen Stadien (T3- und T4-Tumoren) angewandt. Diese können primär eingesetzt werden oder auch neoadjuvant, um die Radikalität der folgenden Operation zu mindern (Deppe et al., 2014). Da aber diese fortgeschrittenen Stadien nicht Teil der vorliegenden Arbeit sind, wird dieses Therapieschema nicht näher erläutert.

1.2.1 Operative Versorgung des Primärtumors

Bei einer vollständigen Entfernung des Vulvakarzinoms besitzt die Operation einen kurativen Ansatz. Angestrebt wird dabei stets eine R0-Resektion. Im Falle des Vulvakarzinoms bedeutet dies, dass der Tumor mindestens einen Sicherheitsabstand von 8 mm zum Absetzungsrand haben soll. In der Praxis wird ein 1 cm freier Resektionsrand angestrebt. Ein tumorfreier Resektionsrand < 8 mm ist mit einer Lokalrezidivrate von 23-50 % assoziiert und somit mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Nur in Ausnahmen kann auch ein kleinerer Abstand akzeptiert werden, zum Beispiel um die Urethra oder Klitoris zu schonen (Heaps et al., 1990), (Chan et al., 2007), (Balega et al., 2007). Wölbers et al. große, an 102 Patientinnen durchgeführte Studie zeigte, dass bei Patientinnen mit einem Resektionsrand < 3 mm im Vergleich zu Patientinnen mit einem Resektionsrand > 8 mm kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben beobachtet werden konnte. Wölber befürwortet folglich eine gewebeschonende, bzw. funktionsschonende Exzisionen (Woelber et al., 2011).

Im Laufe der Jahre hat sich die Radikalität der Operation stark verändert, von der radikalen Vulvektomie mit En-bloc-Resektion der inguinalen Lymphknoten bis zur lokalen Exzision mit Sentinel-Lymphknotenentfernung.

Vulvektomie

Unter der radikalen Vulvektomie wird das komplette Entfernen der großen und kleinen Schamlippen, der Klitoris und der hinteren Kommissur verstanden.

En-bloc-Resektion der Vulva samt inguinaler Lymphknoten

Die in den 1940er eingeführte En-bloc-Resektion hat zum Ziel eine möglichst große chirurgische Sicherheit zu schaffen. Drei Regionen werden dabei entfernt: die komplette Vulva mit dem Primärtumor, die Leistenlymphknoten beider Seiten und die Region zwischen Vulva und Leistenlymphknoten mit den Lymphabflussbahnen (Gotlieb, 2003). Diese Herangehensweise ist mit einer hohen postoperativen Morbidität verbunden und ist heute nur noch in ausgewählten individuellen Fällen indiziert (siehe 1.2.3 Postoperative Komplikationen).

Drei-Schnitt-Technik

Nachdem in histologischen Nachuntersuchungen gezeigt werden konnte, dass in der Hautbrücke zwischen Vulva und Leistenlymphknoten sich keine Metastasen absetzen, sondern die Krebszellen primär nur die Lymphknoten befallen, wurde die Radikalität der En-bloc-Resektion minimiert, indem nun drei Hautschnitte durchgeführt wurden: ein Schnitt zur Resektion der Vulva und jeweils links und rechts ein Leistenschnitt, um die inguinalen Lymphknoten gesondert zu entnehmen. Hierdurch kann Gewebe geschont und die postoperative Komplikationsrate gesenkt werden, ohne das Überleben der Patientinnen zu verringern (Gotlieb, 2003), (Ansink et al., 1999), (Hacker et al., 1981).

Lokale weite Exzision

Wird nur der Tumor - makroskopisch allseits im Gesunden - entfernt, so spricht man von der lokalen weiten/radikalen Exzision. Das Gewebe muss in die Tiefe bis zur Fascia lata exzidiert werden und rundum soll makroskopisch ein Sicherheitsabstand von 2 cm eingehalten werden. Diese organschonende Operationsvariante, kann aber nur in frühen Stadien (T1- und T2-Tumoren) durchgeführt werden. Bei Tantipalakorn et al. lag die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei T1- und T2-Tumoren mit einer lokalen weiten Exzision bei 96,4 % (Tantipalakorn et al., 2009). Auch eine Cochrane-Übersicht bestätigt, dass die lokale weite Exzision im Vergleich zur radikalen Vulvektomie eine sichere Methode darstellt (Ansink et al., 1999).

Partielle Vulvektomie

Handelt es sich um eine ausgedehnte Exzision bei größeren Tumoren, wird sie als partielle Vulvektomie bezeichnet. Bei der Hemivulvektomie wird eine komplette Seite der Vulva mit oder ohne Klitoris entfernt. Bei der vorderen Vulvektomie wird das Perineum erhalten, die Klitoris mitentfernt und bei der hinteren Vulvektomie umgekehrt die Klitoris erhalten, aber das Perineum mitentfernt.

Vulvafeldresektion

Die Vulvafeldresektion steht noch in der Erprobung. Dieses in der Leipziger Schule entwickelte Operationsverfahren kann für T1- und T2-Tumore angewendet werden. Es verfolgt im Gegensatz zur lokalen Exzision keinen pauschalen, metrisch bestimmten Resektionsrand, sondern orientiert sich an den morphogenetischen Kompartimenten. Die Vulva lässt sich demnach in drei verschiedene Kompartimente unterteilen. Bei der Resektion können minimale Resektionsränder akzeptiert werden, ohne eine Nachbestrahlung in Kauf nehmen zu müssen, wenn die tumorangrenzende Region einem anderen ontogenetischen Kompartiment entspringt (Höckel et al., 2010).

1.2.2 Lymphonodektomie

In der Regel wird die Tumorexzision mit einer Entfernung der Leistenlymphknoten kombiniert. Standard ist die inguinale Lymphonodektomie (ILND), das heißt die Entfernung der Lymphknoten und des Fettgewebes bis 2 cm oberhalb des Leistenbandes und medial der Arteria femoralis. Dabei sollten mindestens sechs Lymphknoten pro Leiste entnommen werden (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009). Die ILND wird in allen Tumorstadien durchgeführt. Als einzige Ausnahme gilt das mikroinvasive Karzinom (T1a, Infiltrationstiefe < 1 mm). Hier ist eine lymphogene Streuung so selten, dass auf die ILND verzichtet werden kann (Saito & Kato, 2007). Die diagnostische ILND bedeutet für 80 % der Frauen mit einem frühen Vulvakarzinomstadium eine Übertherapie mit wahrscheinlichen postoperativen Komplikationen (siehe 1.2.3 Postoperative Komplikationen), denn nur bei 20 % findet man primär Lymphknotenmetastasen (Gotlieb, 2003). Nach einer prophylaktischen ILND kommt es im Verlauf nur in vereinzelt Fällen (1,6 %) zu einem Lymphknotenrezidiv (van Beekhuizen et al., 2014).

Bei T1b-Tumoren gibt es die Empfehlung auf eine beidseitige ILND zu verzichten und stattdessen nur die ipsilateralen Lymphknoten zu entfernen, wenn der Tumor lateral liegt,

das heißt > 1 cm von der Mittellinie entfernt liegt und unifokal ist (Gonzalez Bosquet et al., 2007). Die Rezidivrate für kontralaterale Lymphknotenmetastasen lag bei 0,4 % (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009). Einzelfälle, wie die von Palaia beschriebene Patientin mit einer einseitigen ILND bei einem lateralen Tumor, zeigten aber die tödliche Konsequenz eines kontralateralen Lymphknotenrezidivs (Palaia et al., 2012).

Eine weitere Möglichkeit, die Morbidität zu senken, wäre die Resektion nur der oberflächlichen Lymphknoten. Da aber die Lymphknotenrezidivrate bei 5 % lag, bedeutete dieses Verfahren eine Untertherapie für diese Frauen. Darum gilt weiterhin eine komplette ILND als Standard (Stehmann et al., 1992), (Burke et al., 1995).

Nach Saito ist die Entfernung der pelvinen Lymphknoten nur indiziert bei Befall der inguinalen Lymphknoten (Saito & Kato, 2007), da eine Streuung des Karzinoms in pelvine Lymphknoten ohne Befall der Leistenlymphknoten unwahrscheinlich ist und die prophylaktische pelvine Lymphonodektomie keinen Vorteil im Überleben bringt (Hacker et al., 1986).

1.2.3 Postoperative Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen bei der Operation und im postoperativen Verlauf sind Wundheilungsstörungen, Infektionen, Lymphödeme und die Assymetrie des äußeren Genitale. Die Hauptgründe hierfür sind Wundinfektion, Zellulitis und das Aufklaffen der Wundränder (Wunddehiszenz). Die Ursachen können durch geeignete Operationstechniken beeinflusst werden. Bei ca. 50 % der Patientinnen kommt es zur Wunddehiszenz. Die Wundinfektion ist der wichtigste Vorhersagewert für eine Wunddehiszenz. Vergleicht man die En-bloc-Resektion und eine Infektionsrate von 75 % mit einer modifizierten Vulvektomie (z. B. Drei-Schnitt-Technik) und einer Infektionsrate von 47 %, so wird deutlich je größer und radikaler die Operation ist, desto höher ist das Risiko für postoperative Komplikationen (Leminen et al., 2000). Ob eine antimikrobielle Prophylaxe im Sinne einer Einmalgabe eines Antibiotikums vor der Operation zu einer Verringerung der Komplikationsrate führt, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert (Leminen et al., 2000), (Hopkins et al., 1993).

Die Radikalität der Operation geht außerdem mit einer verlängerten Dauer des Krankenhausaufenthaltes einher (Hopkins et al., 1993).

Gleichartig verhält sich das Auftreten eines Lymphödems. Durch das großzügige Entfernen von Lymphknoten und Lymphgefäßen bei der En-bloc-Resektion wird der Lymphabfluss aus der unteren Extremität unterbrochen und das Bein schwillt in 48 % der Fälle an. Bei der modifizierten Vulvektomie kommt dies nur bei 12 % der Frauen vor (Leminen et al., 2000). Als Spätkomplikationen treten Lymphozelen und das chronische Lymphödem auf. Unter letzterem leiden ca. 30% der Frauen nach ILND mit separaten Inzisionen (Gaarenstroom et al., 2003), (Gould et al., 2001).

Durch die Operation verliert die Vulva ihre natürliche Form und ist oftmals asymmetrisch. Mit dem neuen Körperbild zu leben, ist nicht nur eine psychologische Herausforderung für die Patientinnen, sondern die Vulva ist beim Koitus auch teilweise funktional eingeschränkt (Barton, 2003). Psychosexuelle Probleme sind insgesamt nicht zu unterschätzen. So werden Depressionen, Angst und ein Verlust des Selbstwertgefühls beschrieben. Verstärkt werden diese psychischen Belastungen, wenn chronische Beschwerden bestehen, wie eine Schwellung der Vulva oder Probleme beim Geschlechtsverkehr. Als ständiges, offensichtliches Zeichen der Krebserkrankung kann das chronische Beinödem für die Patientinnen besonders belastend sein (de Hullu & van der Zee, 2006).

Nur in Ausnahmefällen muss die Urethra > 1 cm entfernt werden und somit eine Inkontinenz riskiert werden (Barton, 2003).

1.3 Methoden zur Bestimmung des Lymphknotenstatus

Um die oben genannten postoperativen Komplikationen, die mit einer ILND einhergehen, zu verringern, wäre ein Verfahren notwendig, das den Status der inguinalen Lymphknoten präoperativ bestimmt und somit all diejenigen Patientinnen herausfiltert, die keinen Lymphknotenbefall haben und dementsprechend auch keine ILND benötigen. Zu Bedenken gilt es aber, dass Lymphknotenmetastasen mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden sind und somit ein Übersehen eines eventuellen Lymphknotenbefalls fatal ist (Hacker et al., 1986) (siehe auch 1.4 Prognose). Ziel wäre es die ILND nicht mehr als diagnostischen/prophylaktischen Schritt zu verwenden, sondern sie nur noch bei positivem Lymphknotenbefall als therapeutisches Verfahren einzusetzen (de Gregorio et al., 2013).

1.3.1 Das Sentinel-Lymphknotenprinzip

Definition

Der Sentinel-Lymphknoten (SLN), auch Wächterlymphknoten genannt, ist derjenige Lymphknoten, in den die Lymphe aus der Tumorregion zuerst fließt. Erst danach fließt die Lymphe in die weiteren Lymphknoten. Aus der Histopathologie des SLN kann folglich auf die Histopathologie der anderen Lymphknoten im gleichen Lymphabflussgebiet geschlossen werden. Ist der Sentinel-Lymphknoten ohne Metastasen, so kann mit ziemlich hoher Wahrscheinlichkeit (negativ prädiktiver Wert von 97-100 %) davon ausgegangen werden, dass sich in den weiteren Lymphknoten auch keine Metastasen befinden und somit auf eine komplette ILND verzichtet werden kann (Levenback et al., 2012), (de Hullu et al., 2000). Bei anderen Tumorentitäten, wie dem Malignen Melanom und dem Mammakarzinom, ist die Sentinelmethode erfolgreich etabliert (Lyman et al., 2005), (Morton et al., 2005). Diese Methode kann auf das Vulvakarzinom übertragen werden, wie Untersuchungen zeigten (Ramirez & Levenback, 2001), (Levenback et al., 1994).

Markierungstechnik

Um den SLN für den Operateur identifizierbar zu machen, gibt es unterschiedliche Techniken. Entweder kann intraoperativ, intradermal Patentblau injiziert werden oder präoperativ Technetium-99m als radioaktiver Tracer peritumoral injiziert werden. Der Vorteil der Injektion von Blaulösung ist die Sichtbarkeit des SLN. Der Vorteil bei der radioaktiven Methode ist die Detektierbarkeit und die Möglichkeit der Bildgebung vor dem Hautschnitt und somit die Optimierung der Schnittführung.

Die Vorteile des Patentblau-Verfahrens liegen in seiner Schnelligkeit, dem geringen Kostenaufwand, der Darstellung des Sentinel-Lymphknotens sowie der zuführenden Lymphgefäße. Nachteile sind das fehlende präoperative Wissen über die Lage des Sentinel-Lymphknotens, das Übersehen dessen, wenn der SLN nicht im gewöhnlichen Abflussgebiet liegt oder wenn die Farbe zu schnell den SLN passiert, sowie seltene, aber heftige allergische Reaktionen auf den Patentblau-Farbstoff. Die Lymphoszintigraphie dagegen gibt präoperativ bereits Auskunft über die Anzahl und Lokalisation des SLN. Sie ist dafür aber teurer, beansprucht Strahlenschutzvorkehrungen und macht eine schmerzhaft lokale Injektion notwendig (Levenback et al., 2001). Insgesamt zeigte die

Markierung mit Technetium-99m aber eine zuverlässigere Identifikation als bei der Verwendung von Patentblau (Selman et al., 2005). Beim Mammakarzinom und Malignen Melanom war die Identifikationsrate (94 % und 99 %) am höchsten für die Kombination beider Techniken (Gershenwald et al., 1998), (Tahmasebi et al., 2010), (Albertini et al., 1996).

Eignung und Zuverlässigkeit des Sentinel-Lymphknotens

Die Eignung der Sentinellymphknotenbiopsie (SNB) im Sinne der Detektierbarkeit des SLN lag zwischen 56 % und 100 %. Die Detektionsrate lag den Übersichtsarbeiten nach in der Mehrzahl bei 100% (de Hullu & van der Zee, 2006), (Dhar & Woolas, 2005). Ursache, warum ein SLN nicht detektiert wird, kann eine vorhergegangene Exzision an der Vulva mit Narbenbildung sein (Crosbie et al., 2010), (Levenback et al., 1994). Auch bei Mittellinien-Tumoren wurden Fälle beobachtet, bei denen sich nicht beidseits Sentinel-Lymphknoten auffinden ließen (Levenback et al., 2001) trotz beidseitiger Metastasierung (Coleman et al., 2013).

Um die Zuverlässigkeit des SLN zu berechnen, wurde zuerst eine SNB durchgeführt und anschließend eine ILND um die Falsch-Negativen-Rate zu berechnen. Bei Levenbacks et al. großer Studie (452 Patientinnen) lag diese bei 8,3 %. Der falsch-negative Vorhersagewert lag bei 2 % für Patientinnen mit einem Primärtumor < 4 cm (Levenback et al., 2012). Diese Ergebnisse decken sich mit der Übersichtsarbeit von Hassanzade et al., in der 49 Studien untersucht wurden, mit einem negativ prädiktiven Wert von 98 % (Hassanzade et al., 2013).

Aufarbeitung des Gewebes

Um keine Metastasen im SLN zu übersehen, sollte bei einem negativen Befund in der H. E.-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) noch Stufenschnitte im Abstand von 200 µm angefertigt werden und eine zusätzliche immunhistochemische Färbung mit Zytokeratin als Ultrastaging durchgeführt werden. Dadurch wird die Sensitivität zur Entdeckung von Metastasen, sogenannten Mikrometastasen, erhöht. In bis zu 38 % ließ sich die Metastasierung nur über das Ultrastaging erkennen (de Hullu et al., 2000), (van der Zee et al., 2008), (Puig-Tintoré et al., 2003).

Verringerung der postoperativen Komplikationen

Der Hauptgrund für die Durchführung einer Sentinel-Lymphknotenentfernung (SNB) ist die Verringerung der postoperativen Morbidität der Patientinnen gegenüber Patientinnen mit ILND. Van der Zee et al. konnten zeigen, dass sowohl die kurzfristige Morbidität (Wunddehiszenz von 34 % auf 11 %, Zellulitis von 21 % auf 5 %) signifikant gesenkt, als auch die langfristige Morbidität (chronisches Lymphödem von 25 % auf 2 %, rezidivierende Erysipele von 16 % auf 0,4 %) deutlich reduziert wurde. Auch der postoperative Krankenhausaufenthalt verkürzte sich bei Patientinnen, die nur mit einer SNB behandelt wurden, im Gegensatz zu Patientinnen mit ILND (van der Zee et al., 2008). Obwohl Oonk et al. ebenfalls eine Reduktion der Lymphödeme bei alleiniger SNB fand, unterschied sich insgesamt die von den Patientinnen (n = 62) eingeschätzte Lebensqualität mit SNB oder ILND nicht (Oonk et al., 2009).

Über Jahre wurde die SNB als experimentelle Alternative zur ILND bei frühen Vulvakarzinomen praktiziert. Als Standardmethode gilt sie aber nicht. Nachdem nun die Zuverlässigkeit der SNB und die Verringerung der Morbidität sowie erste Studien zur geringen Rezidivrate bei einer SNB durchgeführt wurden, wird plädiert, dass die SNB-Methode bei selektierten Patientinnen (T1-/T2-Tumore, keine klinisch auffälligen Lymphknoten) und bei erfahrenen Operateuren als Standardmethode gelten sollte (Levenback et al., 2012), (van der Zee et al., 2008), (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009).

Die Sentinelmethode bleibt trotzdem eine invasive Stagingmethode, wenn auch nur minimal. Es wurden noch andere, gänzlich nicht invasive Methoden zur Bestimmung des Lymphknotenstatus untersucht.

1.3.2 Nicht-invasive Methoden zur Bestimmung des Lymphknotenstatus

Palpation

Die Palpation der Lymphknoten beim Vulvakarzinom führte in ca. 25 % der Fälle zu falsch negativen Ergebnissen und bietet sich darum nicht an. Wenn jedoch vergrößerte oder ulzerierte Knoten vorliegen, sollte eine ILND durchgeführt werden (Homesley et al., 1993), (Arango et al., 2000).

Ultraschall

Die präoperative Sonographie der Lymphknoten zeigte einen relativ hohen positiven und negativen Vorhersagewert (83 % und 88 %). Allerdings sind diese Ergebnisse nicht

ausreichend, um auf ein chirurgisches Staging zu verzichten (de Gregorio et al., 2013). Auch eine Kombination von Ultraschalldiagnostik und Feinnadelbiopsie (Sensitivität von 93 %, Spezifität 100 % (Hall et al., 2003)), (Sensitivität 80 %, Spezifität 100 % (Land et al., 2006)) reicht hierfür nicht aus.

Computer Tomographie (CT)

Sowohl bei der Bestimmung der Größe des Primärtumors als auch bei der Bestimmung des Lymphknotenstatus war die Untersuchung mittels CT nicht ausreichend sensitiv (58 %) und spezifisch (75 %). Durch die CT-Untersuchung ergab sich keine Konsequenz für das chirurgische Vorgehen (Land et al., 2006).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Variabilität der MRT-Diagnostik ist groß und somit im Klinikalltag untauglich. Die Sensitivität für die Bestimmung des Lymphknotenstatus lag zwischen 40-89 % und die Spezifität bei 91-100 % (Bipat et al., 2006), (Sohaib et al., 2002).

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET ist schlecht untersucht für das Staging des Vulvakarzinoms. Da eine negative PET nicht unbedingt mit einer metastasenfremen Leiste korreliert, ist die Methode nicht aussagekräftig genug (Sensitivität 67 %, Spezifität 95 %, n = 15) (Cohn et al., 2002).

1.4 Prognose

Unterschiedliche Faktoren beeinflussen die Prognose des makroinvasiven Vulvakarzinoms:

Tumorstadium

Mit zunehmender Tumorgröße verschlechtert sich die Fünf-Jahres-Überlebensrate deutlich. Weltweit gesehen, ergeben sich folgende Zahlen: T1 – 77,7 %, T2 – 50,7 %, T3 – 43,1 % und T4 – 13,1 % (Beller et al., 2006). Die regionalen Daten (Tumorregister München) stimmen mit diesen weitgehend überein: FIGO I – 75,5 %, FIGO II – 48,4 %, FIGO III – 37,3 %, FIGO IV – keine Angabe (Tumorregister München, 2014).

Multifokalität

Bei multifokalen Tumoren kommen Rezidive häufiger vor als bei unifokalen Tumoren. Daraus folgt auch eine ungünstigere Prognose bei Multifokalität (Prete et al., 2000).

Histologischer Tumortyp

Die Histologie des Tumors hat Auswirkungen auf die Prognose. Der Effekt ist aber insgesamt geringer als bei anderen prognostischen Faktoren. Im Gegensatz zum Plattenepithel zeigt das Karzinom der Bartholin-Drüsen tendenziell eine bessere Prognose (Beller et al., 2006). Das Melanom der Vulva zeigt insgesamt eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 35-50 % und schneidet damit schlechter ab (Weinstock, 1994), (Ragnarsson-Olding et al., 1993).

Lebensalter

Das Lebensalter bei Diagnosestellung gilt als unabhängiger prognostischer Faktor bei frühen Krebsstadien (Sznurkowski et al., 2013), (Weinstock, 1994). Je jünger die Patientin, desto besser die Prognose. Im FIGO-Stadium IV verliert das Lebensalter seine prognostische Bedeutung (Beller et al., 2006).

Inguinale Lymphknoten

Der Befall von inguinalen Lymphknoten stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar (Raspagliesi et al., 2006). Sind keine Lymphknotenmetastasen vorhanden, so rechnet man unabhängig vom Tumorstadium mit einem Fünf-Jahres-Überleben von 80 %. Ist aber bereits mindestens ein Lymphknoten befallen, so sinkt dieses auf 63 % (Beller et al., 2006). Mit zunehmender Anzahl von Lymphknotenmetastasen sinkt die Lebenserwartung (Woelber et al., 2012). So liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei drei befallenen Lymphknoten nur noch bei 19 %. Indirekt verschlechtern die unter 1.1.6 aufgeführten Faktoren (Invasionstiefe, Grading, Gefäßeinbruch, Lymphgefäßeinbruch) die Prognose, indem sie das Risiko für Lymphknotenmetastasen erhöhen.

Rezidiv

Die meisten Rezidive treten innerhalb des ersten Jahres nach Therapie des Primärtumors auf (Beller et al., 2006). Tumore mit R1-Resektion oder zu geringem Resektionsrand (< 1 cm) oder angrenzender VIN haben ein höheres Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln (Rouzier et al., 2001), (Rouzier et al., 2002). Bei Rouzier et al. lag die Wahrscheinlichkeit nach einem Lokalrezidiv innerhalb eines Jahres krebbedingt zu versterben bei 58 % (Rouzier et al., 2002). Das Lymphknotenrezidiv geht mit einer mittleren Überlebenszeit von neun Monaten einher. Die Mehrheit dieser Patientinnen verstirbt innerhalb von zwei Jahren an ihrer Krebserkrankung (Gonzalez Bosquet et al., 2005), (Cormio et al., 2010).

1.5 Fragestellung dieser Arbeit

Diese Arbeit untersucht, ob sich durch eine alleinige Sentinel-Lymphknotenentfernung im Vergleich zu einer herkömmlichen inguinalen Lymphonodektomie ein Unterschied in der Prognose für Patientinnen mit frühen Vulvakarzinomstadien ergibt. Betrachtet werden die Rezidivrate, das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Arbeit vergleicht anhand eines retrospektiven Studiendesigns die Rezidivrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von primär operierten Patientinnen mit Vulvakarzinom mit entweder einem tumorfreien Sentinel-Lymphknoten oder mit einer tumorfreien inguinalen Lymphonodektomie. Der Analysezeitraum beschränkt sich auf den in der Krankenhaus-EDV zugänglichen Bereich. Durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt, mit einer Inzidenz von 4,6/100.000 (Robert-Koch-Institut, 2013), war die Anzahl der Patientinnen begrenzt. Um eine möglichst große Kohorte zu untersuchen, wurden Daten von drei verschiedenen Standorten (Ulm, Schwäbisch Hall, München) erhoben. Somit verfolgt diese Arbeit einen multizentrischen Ansatz. Insgesamt konnten 239 Patientinnen rekrutiert werden, wovon 119 nicht in die Auswertung aufgenommen wurden, weil die Daten unvollständig waren.

2.2 Selektionskriterien für das Patientenkollektiv

Nachdem das Forschungsprojekt intern überprüft wurde und von der Ethikkommission der Universität Ulm ein positives Votum (Antragnummer 309/12) zur Durchführung der Studie erteilt wurde (siehe Anhang), begann die Suche nach passenden Patientinnen. In die Studie wurden Patientinnen aus der Universitätsfrauenklinik Ulm, aus der Frauenklinik des Diakonieklinikums Schwäbisch Hall und der Universitätsfrauenklinik LMU München eingeschlossen. Hierzu wurde die Krankenhaus EDV (SAP) und in München das Tumorregister München nach Patientinnen mit einem primär operierten Vulvakarzinom durchsucht, deren Tumorstadium T1 oder T2 war und der Nodalstatus pN0 oder pN0(sn) war. Der Erhebungszeitraum lag zwischen 1992 und 2011. Die Zustimmung zur Datenerhebung hatten die Patientinnen durch eine schriftliche Einverständniserklärung während ihres Krankenhausaufenthaltes gegeben (siehe Anhang). Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einem T3 oder T4 Stadium oder wenn kein Wächterlymphknoten entfernt, bzw. keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde.

Für die retrospektive Analyse wurden bei der Datenerhebung folgende Betrachtungseinheiten festgelegt: das Geburtsdatum, das Diagnosedatum und somit das Alter bei Erstdiagnose, der aktuelle BMI (body mass index) vor der Operation sowie ob

eine Nikotinabhängigkeit aktuell oder in der Vergangenheit vorlag und schließlich den ASA-Score (Tabelle 2). Der ASA-Score, der präoperativ von den Anästhesist/innen festgelegt wurde, um das perioperative Risiko zu klassifizieren, bietet in unserer Studie einen Anhaltspunkt für die Morbidität der Patientinnen.

Tabelle 2: ASA-Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists zur Abschätzung des präoperativen Gesundheitszustands. Übersetzt aus dem Englischen (American Society of Anesthesiologists, 2014).

ASA 1	Gesunde Patientin
ASA 2	Patientin mit leichter systemischer Erkrankung
ASA 3	Patientin mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA 4	Patientin mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung
ASA 5	Multimorbide Patientin, die ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	Hirntote Patientin, deren Organe zur Organspende entnommen werden

Neben den genannten Patientinnendaten wurden die Tumordaten in Form der TNM-Klassifikation, des FIGO-Stadiums nach der aktuellen Version von 2010 und der histopathologische Befund erhoben. Aus dem pathologischen Bericht wurden außerdem eine eventuelle Lymphangiosis carcinomatosa oder eine Gefäßinfiltration des malignen Tumors sowie der minimale Resektionsrand entnommen. Die Lage des Tumors wurde als lateral oder als Mittellinientumor (< 10 mm von der Mittellinie entfernt oder Klitoris, Perineum oder Fourchette beinhaltend) erhoben. Hinsichtlich der primären Operation wurden das Operationsdatum, die Operationsweise und die Art der Lymphknotenentfernung mit Anzahl der entfernten Lymphknoten erhoben.

2.3 Behandlungsprotokoll

Die Diagnose Vulvakarzinom wurde in der Regel präoperativ durch eine Biopsie verifiziert. Die Operationsmethode war je nach Fall unterschiedlich und von der Ausdehnung, der Lage und der Morbidität der Patientin abhängig. Durchgeführt wurden die radikale Vulvektomie, die Hemivulvektomie, die partielle Vulvektomie und die lokale weite Exzision. Angestrebt wurde dabei ein Sicherheitsabstand des Tumors zum Resektionsrand von 10 mm. Konnte nur eine R1-Resektion erreicht werden, so wurde in der Regel eine Nachresektion durchgeführt. In Einzelfällen jedoch wurde bei Patientinnen mit R1-Resektion nachbestrahlt, wenn das Operationsrisiko für eine Nachresektion zu hoch war.

Entweder wurde bei den Patientinnen eine inguinale Lymphknotenentfernung (ILND) oder eine Wächterlymphknotenentfernung (Sentinel-Lymphknotenentfernung) oder aber beides durchgeführt. Die am Universitätsklinikum Ulm und München operierten Frauen erhielten vor dem Jahr 2000 ausschließlich eine ILND. Zwischen 2000 und 2004 wurde die ILND alleine oder in Kombination mit einer Sentinel-Lymphknotenentfernung durchgeführt. Ab 2005 wurde in der Regel nur noch die Wächterlymphknotenentfernung angewandt. War der Tumor im Stadium Ib, nur einseitig zu finden und hatte einen ausreichenden Abstand zur Mittellinie (> 1 cm), so wurde die Lymphknotenentfernung nur einseitig unternommen. Bei einem Stadium II oder beim Heranreichen des Tumors an die Mittellinie (Abstand < 1 cm) wurden die Lymphknoten beidseits entfernt. Zur Markierung des Sentinel-Lymphknoten wurde Tc-99m verwendet. Dieses wurde nach nationalen Leitlinien einen Tag vor Operation injiziert. Intraoperativ wurde der Sentinel-Lymphknoten mittels Gamma-Sonde aufgesucht. Je nach Belieben des Operateurs /der Operateurin wurde außerdem Patentblau zur Markierung des Sentinel-Lymphknoten zusätzlich verwendet. Routinemäßig wurde postoperativ keine Strahlen- oder Chemotherapie bei den Patientinnen durchgeführt.

2.4 Zielkriterien

Um die Rezidivrate und das Gesamtüberleben zu erheben, wurde das letzte Nachsorgedatum der Patientin genommen, bei dem sie sicher ohne Rezidiv war. Im SAP wurde dazu entweder das letzte Nachsorgedatum für solide Tumore (CREDOS) aufgerufen, ein Sonographie- oder Zytologiebefund hergenommen oder aber Arztbriefe aus anderen Fachrichtungen, in denen kein Rezidiv des Vulvakarzinoms aufgeführt war. Auf die Daten aus dem Tumorregister wurde verzichtet, weil bei Einzelfällen auffiel, dass Rezidive oder Zweittumoren nicht zuverlässig gemeldet wurden. Falls ein Rezidiv auftrat, interessierte die Art des Rezidivs und auf welcher Seite es gelegen war. Darüber hinaus wurde die Behandlung des Rezidivs (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) erhoben. Ein eventuelles Todesdatum wurde beim Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU) (Stand: 01.08.2013) oder beim klinikspezifischen Tumorregister in München (Stand: 15.11.2013) abgefragt. Erhoben wurde, ob der Tod tumorbedingt oder tumorunabhängig war. Konnte kein Nachsorgedatum aus der Krankenhaus-EDV erhoben werden, so wurden von den Ulmer Patientinnen die zuständigen Gynäkologen/innen und Hausärzte/innen angeschrieben (Anschreiben siehe Anhang).

2.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden die Patientinnen in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe SNB beinhaltete Patientinnen, die ausschließlich eine Sentinel-Lymphknotenentfernung erhielten. Gruppe ILND beinhaltete Patientinnen, die eine inguinale Lymphknoten-ausräumung oder eine Sentinel-Lymphknotenentfernung und zusätzlich eine inguinale Lymphknoten-ausräumung erhielten. Waren in einer Leiste mehr als drei Sentinel-Lymphknoten entnommen worden, so zählte diese nicht mehr als Sentinel-Lymphknotenentfernung, sondern wurde der ILND-Gruppe zugeteilt, auch wenn laut Sk2-Leitlinie dafür sechs Lymphknoten notwendig wären.

Die beschreibende Statistik erfolgte durch Angabe von Mittelwert, Minimum und Maximum für die metrischen Variablen Lebensalter und BMI sowie durch die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten für alle kategorialen Variablen. Die statistischen Vergleiche der Häufigkeitsdaten zwischen den Patientinnengruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder – falls die erwarteten Häufigkeiten für eine oder mehrere Zellen einer Vierfeldertafel $n < 5$ waren – mit dem Exakten Test nach Fisher durchgeführt. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden mittels Log-rank Tests und uni-, bzw. multivariaten Cox Regressionen analysiert und in Form von Kaplan-Meier Überlebenskurven dargestellt.

Für alle statistischen Auswertungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 21 benutzt; als Signifikanzkriterium wurde durchgehend ein p-Wert < 0.05 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnen

3.1.1 Anzahl

Insgesamt entsprachen 239 Patientinnen den Auswahlkriterien eines T1/T2 Vulvakarzinoms: 93 Patientinnen aus Ulm, 112 Patientinnen aus München und 34 Patientinnen aus Schwäbisch Hall. Aufgrund von unvollständigen Patientinnenangaben, dem unvollständigen Staging, dem Nichtvorliegen der genauen Operationsdaten, einer fehlenden Nachsorge, einem unbekanntem Rezidivdatum oder einem unbekanntem Lebend-/Totstatus mussten 82 Patientinnen aus der Auswertung genommen werden. Zuvor wurden von 57 Ulmer Patientinnen die Gynäkolog/innen oder Hausärzt/innen angeschrieben, um ein zeitnahes Nachsorgedatum zu erfragen. Der Rücklauf betrug 40 Antwortbögen. 14 Patientinnen, bei denen an einer Leiste eine inguinale Lymphknotenentfernung (ILND) und an der anderen Leiste eine Sentinel-Lymphknotenentfernung (SNB) durchgeführt wurde, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. 23 Patientinnen, bei denen ein Zweittumor bekannt war, wurden ebenfalls aus der Auswertung genommen. Es blieben 120 Patientinnen für die Auswertung übrig. 60 Patientinnen in der SNB-Gruppe und 60 in der ILND-Gruppe.

3.1.2 Lebensalter

Das durchschnittliche Lebensalter bei Erstdiagnose lag bei 65 Jahren. Die jüngste Patientin war 34, die älteste 87 Jahre alt. Das mittlere Alter lag in der ILND-Gruppe bei 65 Jahren (34-87 Jahre) und in der SNB-Gruppe bei 64 Jahren (35-85 Jahre).

3.1.3 Gewicht

Der mittlere Body Mass Index (BMI) beider Gruppen lag bei 26,4 kg/m² (17,6 - 42,2 kg/m²). Der BMI der ILND-Gruppe lag durchschnittlich bei 26,2 kg/m² (n = 38). In der SNB-Gruppe lag der mittlere BMI bei 26,6 kg/m² (n = 48). Die Verteilung auf die Kategorien unter- oder normalgewichtig, übergewichtig und adipös zeigt Tabelle 3. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,12).

Tabelle 3: Gewichtskategorien anhand des BMI (body mass index), Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 38) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 48) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 34

Gewichtskategorie, BMI in kg/m ²	ILND-Gruppe Anzahl Pat. (%)	SNB-Gruppe Anzahl Pat. (%)	Gesamt Anzahl Pat. (%)
Unter- oder normalgewichtig BMI < 25	16 (42,1 %)	22 (45,8 %)	38 (44,2 %)
Übergewichtig BMI 25,0 – 29,9	15 (39,5 %)	10 (20,8 %)	25 (29,1 %)
Adipös BMI ≥ 30	7 (18,4 %)	16 (33,3 %)	23 (26,7 %)

3.1.4 Nikotinabusus

Zunächst wurde der Nikotinkonsum erhoben. Da dieser sehr unvollständig dokumentiert und die Angaben unpräzise waren, wurde ein etwaiger Nikotinabusus nicht in die Auswertung aufgenommen.

3.1.5 Gesundheitszustand anhand des ASA-Score

Der Großteil (59,3 %) der Patientinnen hatte einen ASA II. Sowohl insgesamt als auch in den Untergruppen bildeten die ASA III-Patientinnen die zweitgrößte Gruppe (25,9 %) und in die ASA I-Patientinnen die Minderheit (14,8 %) (siehe Tabelle 4). Bei 27 Patientinnen in der ILND-Gruppe und bei 12 Patientinnen in der SNB-Gruppe war der Score unbekannt.

Tabelle 4: ASA-Klassifikation zur Abschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes (American Society of Anesthesiologists), Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 33) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 48) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 39

ASA-Score	ILND-Gruppe Anzahl Pat. (%)	SNB-Gruppe Anzahl Pat. (%)	Gesamt Anzahl Pat. (%)
ASA I	3 (9,1 %)	9 (18,8 %)	12 (14,8 %)
ASA II	22 (66,7 %)	26 (54,2 %)	48 (59,3 %)
ASA III	8 (24,2 %)	13 (27,1 %)	21 (25,9 %)

3.2 Tumorcharakterisierung

3.2.1 Histologie

Die Vulvakarzinome waren in beiden Gruppen zu 96,6 % Plattenepithelkarzinome. In der ILND-Gruppe gab es zusätzlich zwei Adenokarzinome (3,4 %), in der SNB-Gruppe ein

Melanom (1,7 %) und ein Karzinosarkom (1,7 %) (siehe Abbildung 2). Zum Vergleich der Gruppen wurde die Unterteilung Plattenepithel versus anderes Karzinom gewählt. Im Exakter Test nach Fisher konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 1.00$).

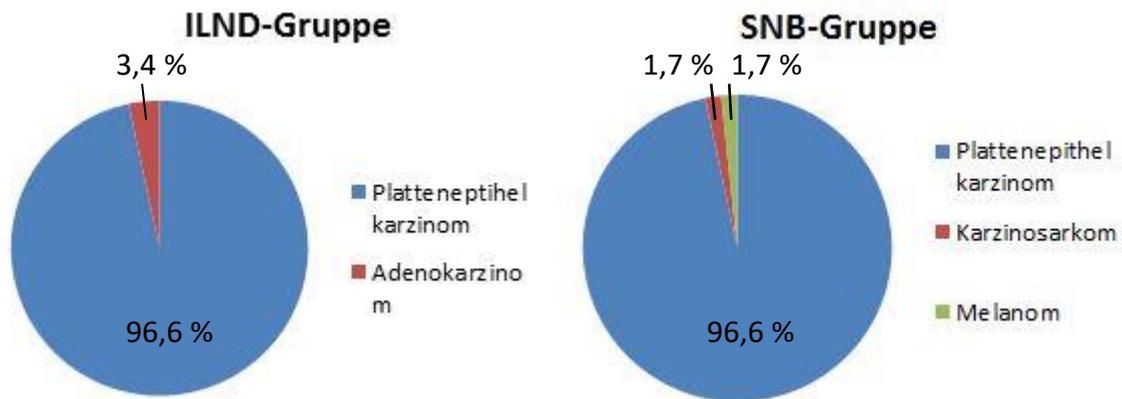


Abbildung 2: Histologie der Vulvakarzinome, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 58) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 58) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 4

3.2.2 Tumorgroße

Die Patientinnen hatten insgesamt zu 64,7 % (77 Pat.) einen T1-Tumor und zu 35,3 % (42 Pat.) einen T2-Tumor. In den einzelnen Gruppen unterschied sich die Aufteilung signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,001$).

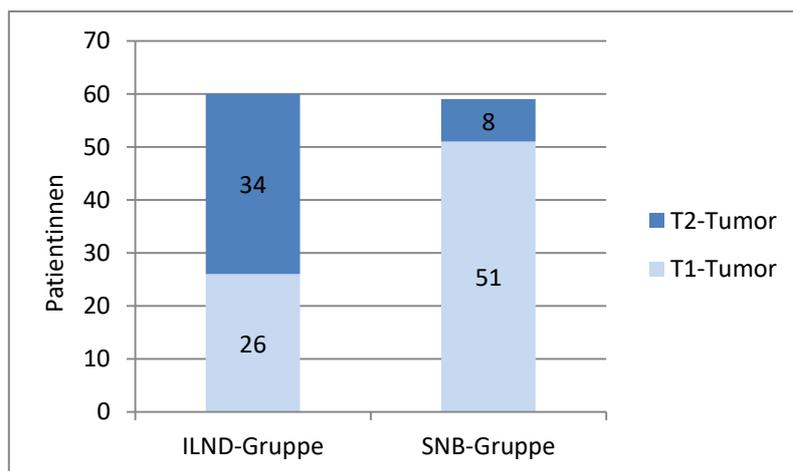


Abbildung 3: Verteilung der Tumorstadien T1 und T2, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 60) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 59) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 1

In der ILND-Gruppe versus SNB-Gruppe lag die Verteilung für die T1-Tumoren bei 43,3 % (26 Pat.) zu 86,4 % (51 Pat.) und für T2-Tumoren bei 56,7 % (34 Pat.) zu 13,6 % (8 Pat.) (Abbildung 3).

3.2.3 Grading

Mehrheitlich (63,9 %) hatten die Patientinnen ein mäßig differenziertes Karzinom. Bei 47 Patientinnen der ILND-Gruppe war das Grading dokumentiert, wobei 10,6 % (5 Pat.) ein gut differenziertes Vulvakarzinom (Grade 1), 68,1 % (32 Pat.) ein mittelmäßig differenziertes (Grade 2) und 21,3 % (10 Pat.) ein schlecht differenziertes Vulvakarzinom (Grade 3) hatten. Bei der SNB-Gruppe war das Grading bei 50 Patientinnen dokumentiert: Grade 1 – 28,0 % (14 Pat.), Grade 2 – 60,0 % (30 Pat.), Grade 3 – 12,0 % (6 Pat.). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,07$).

3.2.4 Gefäßinfiltration

Das pathologische Befunden einer Gefäßinfiltration des Vulvakarzinoms (V0 oder V1) zählt insgesamt 38 Nennungen. In der ILND-Gruppe war ein Tumor V1 von insgesamt neun dokumentierten Fällen. In der SNB-Gruppe waren alle 29 dokumentierten Fälle V0. Der Unterschied war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,24$).

3.2.5 Lymphgefäßinfiltration

Die Lymphgefäßinfiltration des Tumors (L0 oder L1) war in der ILND-Gruppe bei elf Patientinnen im Pathologiebefund vermerkt, davon waren fünf Tumore L1 und sechs Tumore L0. In der SNB-Gruppe waren zwei Tumore L1 und 27 Tumore L0 bei insgesamt 29 dokumentierten Befunden. Die insgesamt 40 dokumentierten Fälle unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,011$).

3.2.6 FIGO-Klassifikation

Entsprechend der genannten Tumorcharakteristika lassen sich die zwei Gruppen nach der FIGO-Klassifikation wie folgt einteilen (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5: FIGO-Klassifikation, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 60) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 58) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 2

	ILND-Gruppe Anzahl Pat. (%)	SNB-Gruppe Anzahl Pat. (%)	Gesamt Anzahl Pat. (%)
FIGO I	4 (6,7 %)	3 (5,2 %)	7 (5,9 %)
FIGO Ia	1 (1,7 %)	7 (12,1 %)	8 (6,8 %)
FIGO Ib	21 (35,0 %)	41 (70,7 %)	62 (52,5 %)
FIGO II	34 (56,7 %)	7 (12,1 %)	41 (34,7 %)

Um die Gruppen zu vergleichen, wurde die FIGO-Kategorien I, Ia und Ib zusammengefasst. Die ungleiche Verteilung mit einem größeren Anteil von FIGO II-Patientinnen in der ILND-Gruppe als in der SNB-Gruppe (56,7 % vs. 12,1 %) und einem geringeren Anteil an FIGO I-Patientinnen (43,3 % vs. 87,9 %) ist signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p < 0,001$) und analog zur Tumorgröße.

3.2.7 Tumorlage

Die Tumorlage konnte aufgrund der Beschreibung im Untersuchungsbogen, im Arztbrief oder im Pathologiebefund bei 31 Patientinnen in der ILND-Gruppe und bei 37 Patientinnen in der SNB-Gruppe erhoben werden. Die Verteilung ist in Abbildung 4: Lage des Vulvakarzinoms zu sehen und unterscheidet sich nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,79$).

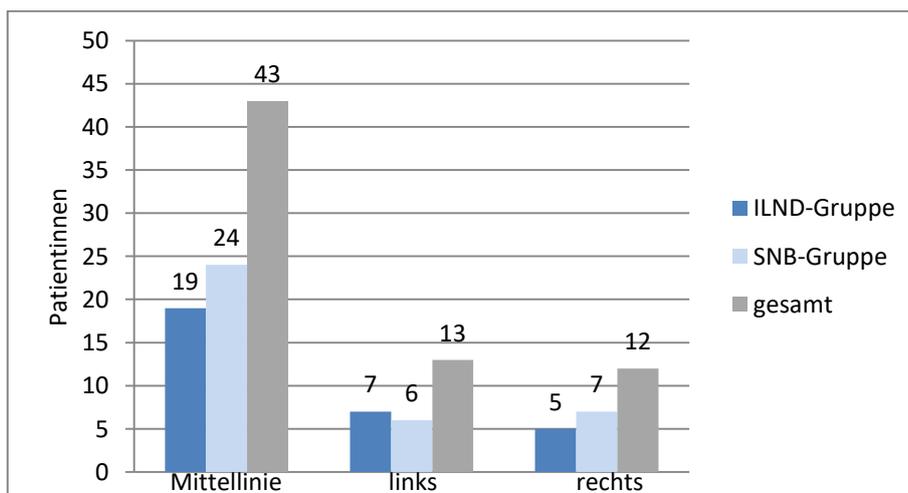


Abbildung 4: Lage des Vulvakarzinoms, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 31) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 37) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 52

3.2.8 Multifokalität

Ob der Tumor unifokal oder multifokal auftrat, war oftmals nicht explizit in den Unterlagen vermerkt. In der ILND-Gruppe waren zwölf Tumore unifokal und acht Tumore multifokal (n = 20). In der SNB-Gruppe waren 23 Tumore unifokal und vier multifokal (n = 27). Der Unterschied der beiden Gruppen im Chi-Quadrat-Test war nicht signifikant (p = 0,050).

3.3 Operation

3.3.1 Art der Operation

In Tabelle 6 ist die Art der Operation ersichtlich. Die ILND-Gruppe hatte häufiger eine komplette Vulvektomie (36,7 % vs. 3,3 %), während die SNB-Gruppe häufiger eine partielle Vulvektomie erhielt (71,7 % vs. 45,0 %) (Chi-Quadrat-Test, p < 0,001).

Tabelle 6: Durchgeführte Operationen, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 60) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 60) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

Art der Operation	ILND-Gruppe Anzahl Pat. (%)	SNB-Gruppe Anzahl Pat. (%)	Gesamt Anzahl Pat. (%)
Vulvektomie	22 (36,7 %)	2 (3,3 %)	24 (20,0 %)
Partielle Vulvektomie	27 (45,0 %)	43 (71,7 %)	70 (58,3 %)
Lokale Exzision	11 (18,3 %)	15 (25,0 %)	26 (21,7 %)

3.3.2 Resektionsrand

Bei 31 Tumoren in der ILND-Gruppe konnte primär oder sekundär durch eine Nachresektion eine R0-Resektion erreicht werden, bei fünf Patientinnen nur eine R1-Resektion (n = 36). In der SNB-Gruppe waren es 45 R0-Resektionen und sechs R1-Resektionen (n = 51). Der Unterschied war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher, p = 0,76).

Die Millimeterangabe des in der Pathologie bestimmten Resektionsrandes war insgesamt nur in 17 Fällen dokumentiert. Aufgrund der zu wenigen Nennungen konnte die Millimeterangabe in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

3.3.3 Inguinale Lymphonodektomie und Sentinel-Lymphknotenentfernung

In der ILND-Gruppe wurden 85 Leisten operiert, 42-mal die linke Leiste und 43-mal die rechte Leiste. Im Schnitt wurden dabei 7,17 Lymphknoten (mindestens 4, maximal 21 Lymphknoten) pro Leiste entnommen (siehe Abbildung 5).

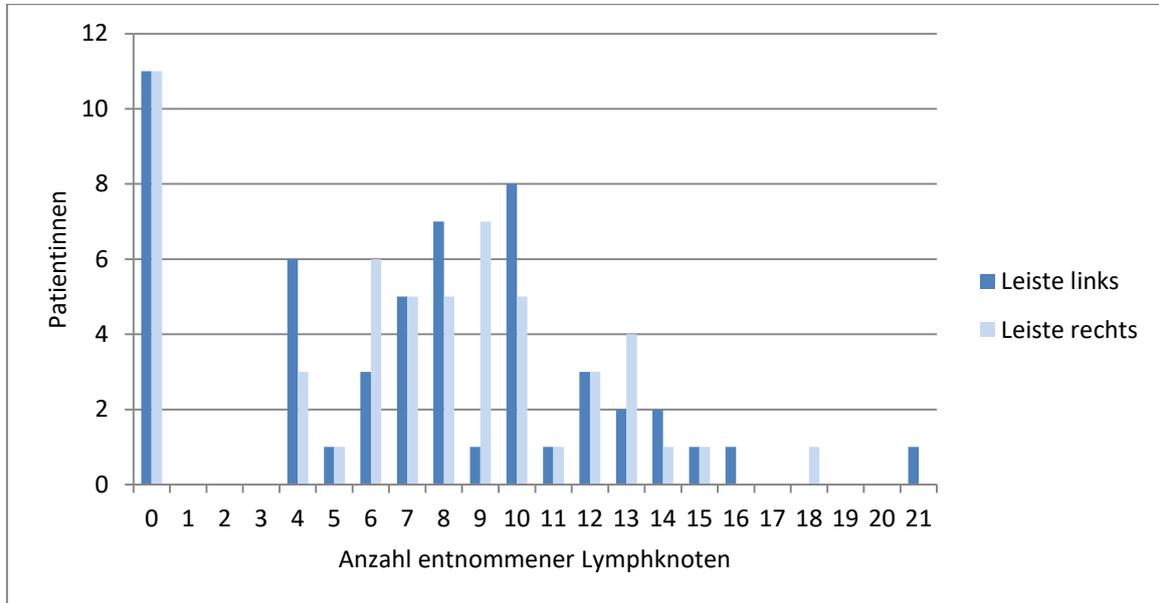


Abbildung 5: Anzahl entnommener Lymphknoten pro Seite bei Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 54) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 6

In der SNB-Gruppe wurden insgesamt 99 Leisten operiert, 50 Leisten links und 49 Leisten rechts. Im Durchschnitt wurden 1,54 Sentinel-Lymphknoten pro Leiste entfernt, bzw. pro Patientin 3,07 Lymphknoten (siehe Abbildung 6).

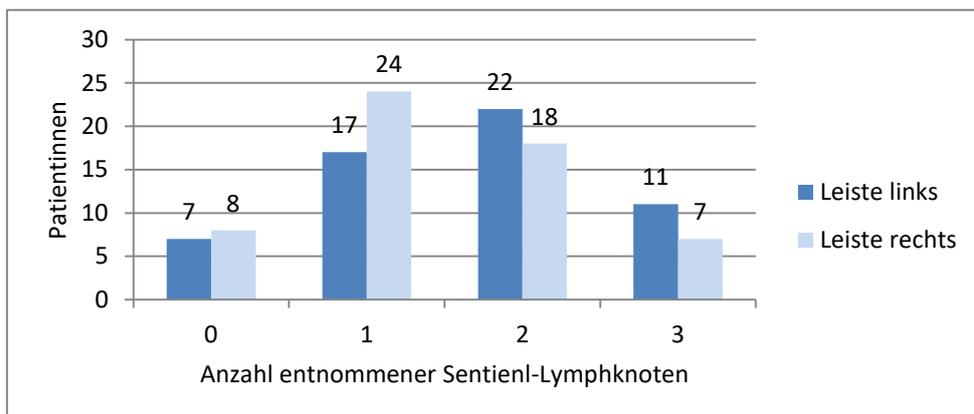


Abbildung 6: Anzahl entnommener Sentinel-Lymphknoten pro Seite bei Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 57) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei n = 3

Insgesamt wurde die beidseitige ILND oder SNB häufiger durchgeführt als die einseitige Lymphknotenentnahme (70,4 % vs. 29,6 %) (siehe Abbildung 7). Der Unterschied in den beiden Gruppen war nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,43$).

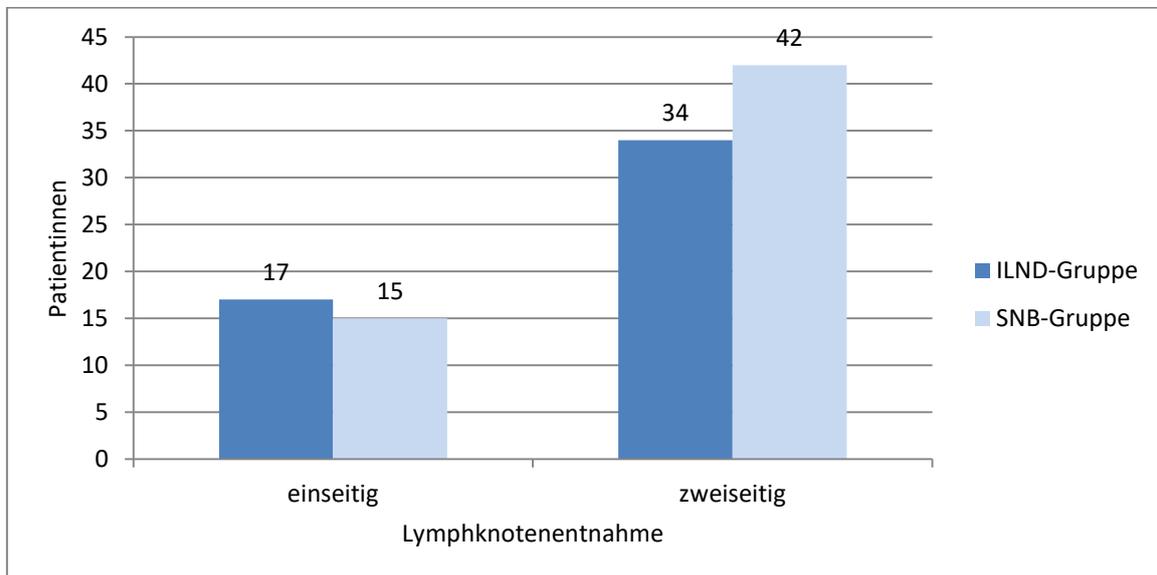


Abbildung 7: Einseitige oder zweiseitige Lymphknotenentnahme, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, $n = 51$) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, $n = 57$) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011), fehlende Angabe bei $n = 12$

3.3.4 Postoperative Therapie

Nach der operativen Versorgung des Primärtumors erhielten in der ILND-Gruppe zwei Patientinnen (3,6 %) eine Radiotherapie und keine der Patientinnen erhielt eine Chemotherapie. In der SNB-Gruppe wurden drei Patientinnen (5,5 %) postoperativ bestrahlt und gleichfalls keine Patientin chemotherapeutisch behandelt. Daraus ergab sich kein signifikanter Unterschied in der postoperativen Behandlung des Primärtumors (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,68$).

3.4 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 70,9 Monate. In der ILND-Gruppe war die mediane Nachbeobachtungszeit 91,9 Monate (8,3 - 186,8 Monate). In der SNB-Gruppe betrug diese 56,7 Monate (12,7 - 155,5 Monate).

3.4.1 Rezidive insgesamt

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit trat in der ILND-Gruppe bei 46,7 % (28 Pat.) ein Rezidiv auf, in der SNB-Gruppe bei 28,3 % (17 Pat.) (siehe Tabelle 7). Die Gruppen unterschieden sich signifikant ($p < 0,038$) in der Rezidivhäufigkeit.

Tabelle 7: Rezidivhäufigkeit bei Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 60) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 60) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

	ILND-Gruppe Anzahl Pat. (%)	SNB-Gruppe Anzahl Pat. (%)	Gesamt Anzahl Pat. (%)
Rezidiv nein	32 (53,3 %)	43 (71,1 %)	75 (62,5 %)
Rezidiv ja	28 (46,7 %)	17 (28,3 %)	45 (37,5 %)

3.4.2 Lokalrezidive

In der ILND-Gruppe traten 23 Lokalrezidive versus 10 Lokalrezidive in der SNB-Gruppe auf (siehe Abbildung 8). Bezogen auf die Patientinnen mit Rezidiv (85,2 % in ILND-Gruppe vs. 58,8 % in der SNB-Gruppe) ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Lokalrezidive (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,08$). Die Lokalrezidive aber bezogen auf die Anzahl der Patientinnen pro Gruppe (38,3 % in der ILND-Gruppe vs. 16,7 % in der SNB-Gruppe) ergab einen signifikanten Unterschied in der Lokalrezidivhäufigkeit (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,008$). Beide Patientinnen mit einem Adenokarzinom (ILND-Gruppe) bekamen ein Lokalrezidiv.

3.4.3 Leistenrezidive

Sechs Lymphknotenrezidive in der ILND-Gruppe versus acht Lymphknotenrezidive in der SNB-Gruppe ergaben sowohl auf die Patientinnen mit Rezidiv bezogen (23,1 % vs. 47,1 %) als auch auf die jeweilige gesamte Gruppe bezogen (10,0 % vs. 13,3 %) keinen signifikanten Unterschied (erstes Chi-Quadrat-Test, $p = 0,10$; zweites Chi-Quadrat-Test, $p = 0,57$).

In der ILND-Gruppe erhielten zwei Patientinnen mit Leistenrezidiv primär eine beidseitige ILND. Drei Patientinnen erhielten nur eine rechtsseitige ILND. Auf welcher Seite das Leistenrezidiv auftrat war unbekannt. Eine Patientin erhielt primär eine linksseitige ILND und bekam nach elf Monaten auf der rechten Seite das Leistenrezidiv. In der SNB-Gruppe erhielten sechs der Patientinnen mit Leistenrezidiv primär eine beidseitige SNB. Zwei

Patientinnen erhielten nur eine linksseitige SNB bei einem links lateralen Karzinom. Auf welcher Seite das Leistenrezidiv auftrat war in beiden Fällen nicht zu eruieren.

3.4.4 Fernmetastasen

Eine Fernmetastase in der ILND-Gruppe versus drei Fernmetastasen in der SNB-Gruppe ergaben keinen signifikanten Unterschied bezogen auf die Patientinnen mit Rezidiv (3,8 % vs. 17,6 %), bzw. auf die jeweilige Gruppe (1,7 % vs. 5,0 %) (erstes Exakter Test nach Fisher, $p = 0,28$; zweiteres Exakter Test nach Fisher, $p = 0,62$).

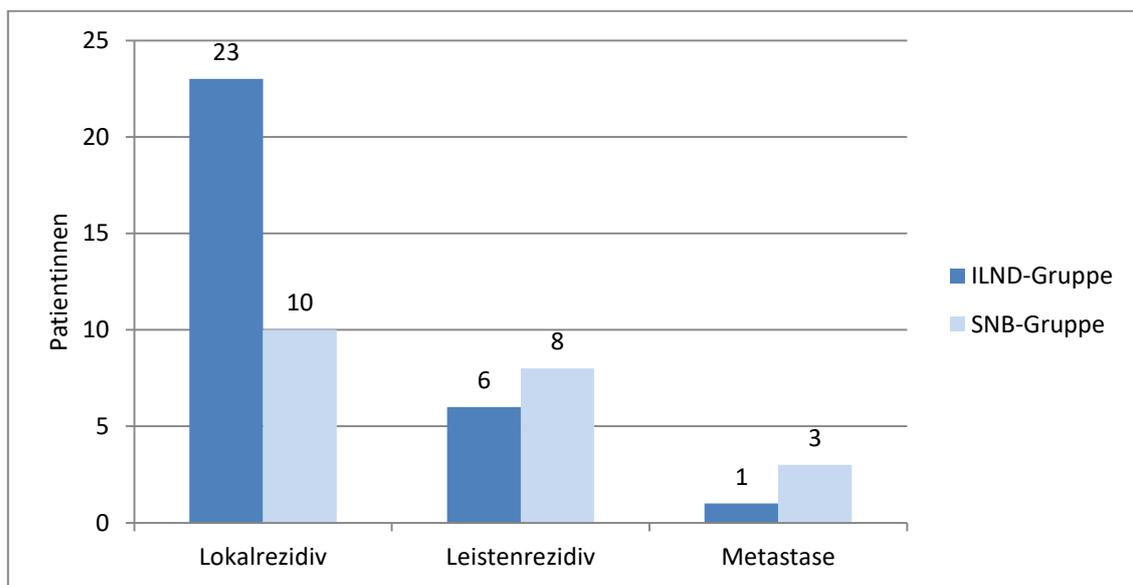


Abbildung 8: Art der Rezidive bei Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, $n = 60$) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, $n = 60$) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

3.4.5 Rezidivkombinationen

In der Mehrheit bekamen die Patientinnen in beiden Gruppen nur ein Lokalrezidiv (ILND: 21 Pat.; SNB: acht Pat.). Am zweithäufigsten bekamen die Patientinnen allein ein Leistenrezidiv (ILND: drei Pat.; SNB: fünf Pat.). Die Anzahl von Patientinnen mit Kombinationen aus verschiedenen Rezidiven kann Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: Rezidivkombinationen bei Patientinnen mit inguinale Lymphknotenentfernung (ILND, n = 27) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 17) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

	ILND-Gruppe	SNB-Gruppe
nur Lokalrezidiv	21 Pat.	8 Pat.
nur Leistenrezidiv	3 Pat.	5 Pat.
nur Fernmetastase	0 Pat.	1 Pat.
Lokalrezidiv u. Leistenrezidiv	2 Pat.	1 Pat.
Lokalrezidiv u. Leistenrezidiv u. Fernmetastase	0 Pat.	1 Pat.
Leistenrezidiv u. Fernmetastase	1 Pat.	1 Pat.

3.4.6 Zeitliches Auftreten der Rezidive

Sowohl die Lokalrezidive als auch die Leistenrezidive traten in beiden Gruppen zu keiner Zeit gehäuft auf (siehe Tabelle 9). 50 oder mehr Prozent der Rezidive traten innerhalb der ersten drei Jahre nach Operation auf.

Tabelle 9: Zeitliches Auftreten der Erstrezidive bei Patientinnen mit inguinale Lymphknotenentfernung (ILND, n = 27) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 17) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

	Gruppe	Innerhalb des ersten Jahres	Innerhalb des zweiten Jahres	Innerhalb des dritten Jahres	Später als drei Jahre
Lokalrezidiv	ILND	4	4	6	9
	SNB	2	1	2	5
Leistenrezidiv	ILND	2	1	0	3
	SNB	2	2	1	3
Metastase	ILND	0	0	0	1
	SNB	1	2	0	0

3.4.7 Zweit- und Drittrezidive

In der ILND-Gruppe entwickelten sechs Patientinnen mehr als ein Rezidiv, wobei diese alle im Beobachtungszeitraum noch verstarben. Zwei Patientinnen mit einem Lokalrezidiv bekamen als Zweitrezidiv eine Fernmetastase. Eine Patientin mit Leistenrezidiv bekam ebenfalls eine Fernmetastase. Zwei Patientinnen mit Lokalrezidiven bekamen ein zweites Lokalrezidiv. Eine davon bekam als Drittrezidiv eine Fernmetastase. Eine Patientin mit

Lokalrezidiv bekam ein Zweitrezidiv an der Leiste und schließlich als Drittrezidiv eine Fernmetastase.

In der SNB-Gruppe bekamen zwei Patientinnen ein Zweitrezidiv, wobei beide bis zum Beobachtungsende nicht verstarben. Beide bekamen eine Fernmetastase, eine nach vorangegangenem Lokalrezidiv, die andere nach vorangegangenem Leistenrezidiv.

3.4.8 Therapie des Rezidivs

Das Vulvakarzinomrezidiv wurde zu 84 % operativ entfernt, in 42 % wurde es bestrahlt und in 17 % wurde es chemotherapeutisch behandelt. Wie die Therapie in den einzelnen Gruppen aufgeteilt war, zeigt Abbildung 9. Die Versorgung der Rezidive unterschied sich nicht: Operation – Exakter Test nach Fisher, $p = 0,70$; Radiotherapie – Chi-Quadrat-Test, $p = 0,38$; Chemotherapie – Exakter Test nach Fisher, $p = 1,00$.

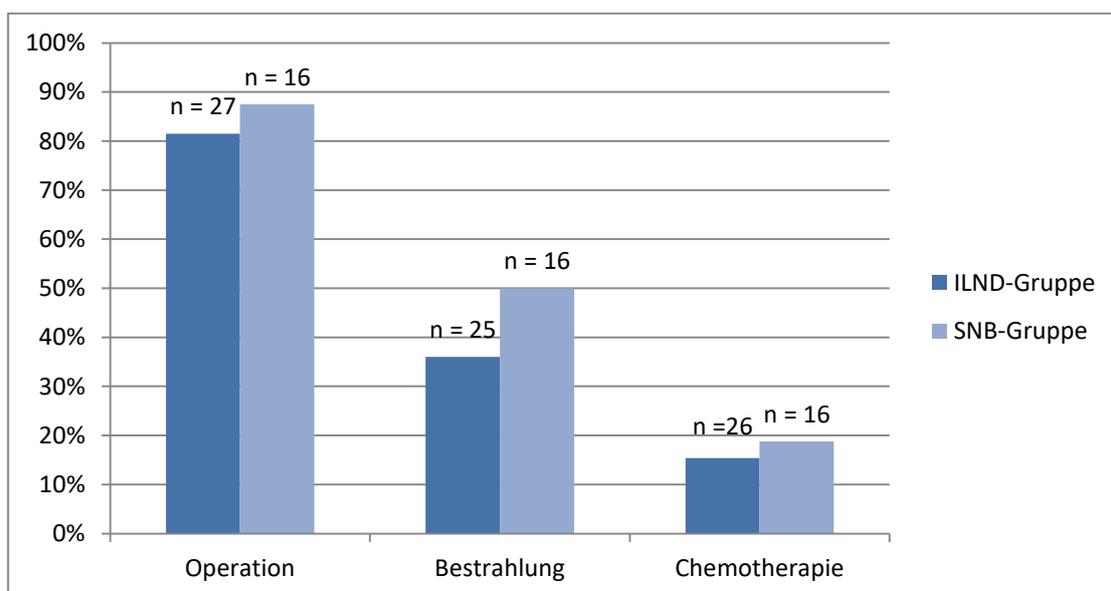


Abbildung 9: Behandlung der Vulvakarzinomrezidive, Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 16) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

3.4.9 Univariates progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben unterschied sich in der univariaten Analyse nicht signifikant zwischen der ILND- und SNB-Gruppe (Log-rank-Test, $p = 0,314$) Abbildung 10). Die Hazard Ratio betrug 1,375 mit einem 95 % - Konfidenzintervall von 0,738 – 2,561. Insgesamt traten 45 Rezidive auf und 74 Patientinnen gingen als zensierte Fälle in die Analyse mit ein.

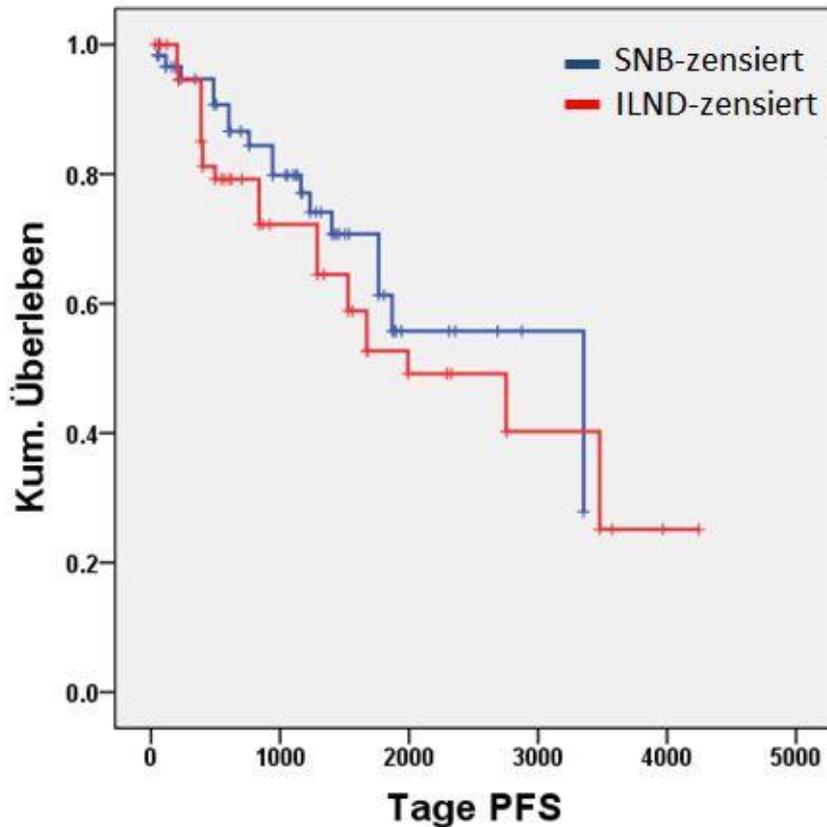


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für kumulatives progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 60) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 60) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

Die mediane progressionsfreie Zeit lag bei 6,9 Jahren. In der ILND-Gruppe lag sie bei 4,7 Jahren, in der SNB-Gruppe bei 8,9 Jahren.

3.4.10 Multivariates progressionsfreies Überleben

Die Variable „Gruppe“ (ILND oder SNB) hatte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,159$) auf das progressionsfreie Überleben, genauso wie das Tumorstadium (T1 oder T2) keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,925$) hatte.

Die Operationsweise (Vulvektomie, partielle Vulvektomie oder lokale Exzision) hatte jedoch einen signifikanten Einfluss ($p = 0,044$) auf das progressionsfreie Überleben in der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 10). Patientinnen mit lokaler Exzision hatten ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben ($p = 0,017$; Hazard Ratio im Vergleich zur Gruppe mit Vulvektomie = 3,340; 95 % - Konfidenzintervall 1,240 - 9,000).

Tabelle 10: Multivariate Analyse für progressionsfreies Überleben anhand der Gruppenzugehörigkeit (inguinale Lymphknotenentfernung (ILND) vs. Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB)), des Tumorstadiums und der Operationsweise bei Patientinnen aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011). Es konnten 118 von den insgesamt 120 Fällen in die Analyse eingeschlossen werden; eine Patientin aus der SNB-Gruppe wurde aufgrund einer fehlenden Angabe zum Tumorstadium ausgeschlossen, und eine Patientin aus der ILND-Gruppe wurde von der Analyse ausgeschlossen, da sie bereits vor dem frühesten Ereignis zensiert wurde.

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio	95 % - Konfidenzintervall
„Gruppe“ (ILND oder SNB)	p = 0,159	1,619	0,828 - 3,165
Tumorstadium (T1 oder T2)	p = 0,925	0,967	0,479 - 1,950
Operationsweise (Vulvektomie, partielle Vulvektomie oder lokale Exzision)	p = 0,044	-	-

3.4.11 Tod

In der ILND-Gruppe starben 18 Patientinnen (30 %), während in der SNB-Gruppe fünf Patientinnen (8,3 %) verstarben (siehe Tabelle 11). Der Unterschied im Chi-Quadrat-Test war signifikant (p = 0,003).

Tabelle 11: Todesereignisse während der Nachbeobachtungszeit bei Patientinnen mit inguinaler Lymphknotenentfernung (ILND, n = 60) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, n = 60) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

	ILND-Gruppe Anzahl Pat. (%)	SNB-Gruppe Anzahl Pat. (%)	Gesamt Anzahl Pat. (%)
Tod nein	42 (70 %)	55 (92 %)	97 (81 %)
Tod ja	18 (30 %)	5 (8 %)	23 (19 %)

In der ILND Gruppe waren acht von 18 Todesereignissen auf das Vulvakarzinom zurückzuführen, vier Patientinnen verstarben tumorunabhängig und bei sechs Patientinnen war die Todesursache unbekannt. Zwölf von 18 Patientinnen (67 %) bekamen vor ihrem Tod ein Rezidiv. Die Zeit vom Erstrezidiv bis zum Versterben der Patientinnen betrug 6, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 23, 38, 41, 91 und 99 Monate.

In der SNB-Gruppe verstarben vier von fünf Patientinnen an ihrem Vulvakarzinom und eine Patientin tumorunabhängig. Vier von fünf Patientinnen (80 %) bekamen vor ihrem Tod ein Rezidiv. Eine dieser Patientinnen hatte ein Melanom. Die Zeit vom Erstrezidiv bis zum Versterben der Patientinnen betrug 6, 7, 18 und 28 Monate.

3.4.12 Univariates Gesamtüberleben

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt das Überleben der ILND-Gruppe und der SNB-Gruppe (Abbildung 11). Die Hazard-Ratio lag bei 1,834 (95 % - Konfidenzintervall 0,639 - 5,265).

Kein signifikanter Unterschied konnte bei der univariaten Überlebensanalyse zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Log-Rank Test, $p = 0,254$).

Insgesamt verstarben 23 Patientinnen. 96 Patientinnen gehen als zensierte Beobachtungen in die Überlebensanalyse ein.

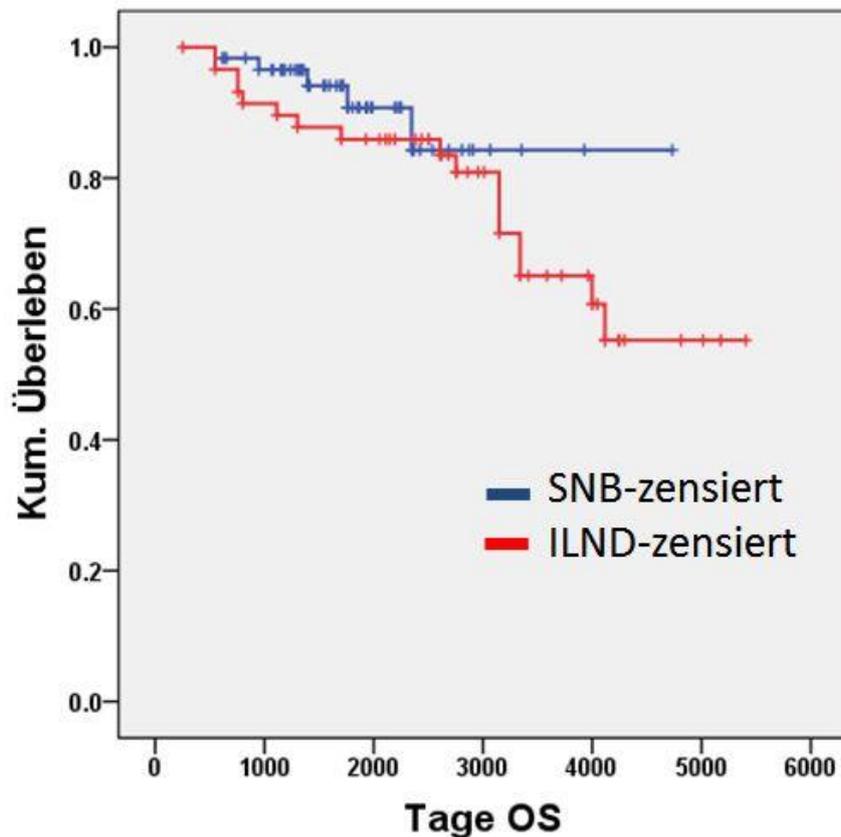


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das kumulative Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen mit inguinärer Lymphknotenentfernung (ILND, $n = 60$) oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB, $n = 60$) aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011)

Der Median für das Gesamtüberleben betrug in der ILND-Gruppe 15,6 Jahre; in der SNB-Gruppe war der Median noch nicht erreicht.

3.4.13 Multivariates Gesamtüberleben

Die Variable „Gruppe“ (ILND oder SNB) hatte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,862$) auf das Gesamtüberleben, genauso wie die Operationsweise (Vulvektomie, partielle Vulvektomie oder lokale Exzision) keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,512$) hatte.

Das Tumorstadium (T1 oder T2) hatte jedoch einen signifikanten Einfluss ($p = 0,006$) auf das Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Multivariate Analyse für das Gesamtüberleben anhand der Gruppenzugehörigkeit (inguinale Lymphknotenentfernung (ILND) vs. Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SNB)), des Tumorstadiums und der Operationsweise bei Patientinnen aus Ulm, München und Schwäbisch Hall (1992-2011). Es konnten 118 von den insgesamt 120 Fällen in die Analyse eingeschlossen werden; eine Patientin aus der SNB-Gruppe wurde aufgrund einer fehlenden Angabe zum Tumorstadium ausgeschlossen, und eine Patientin aus der ILND-Gruppe wurde von der Analyse ausgeschlossen, da sie bereits vor dem frühesten Ereignis zensiert wurde.

Variable	Signifikanz	Hazard Ratio	95 % - Konfidenzintervall
„Gruppe“ (ILND oder SNB)	p = 0,862	1,110	0,342 - 3,601
Tumorstadium (T1 oder T2)	p = 0,006	4,147	1,496 - 11,497
Operationsweise (Vulvektomie, partielle Vulvektomie oder lokale Exzision)	p = 0,512	-	-

4 Diskussion

Eine Verbesserung des Outcomes von Patientinnen mit Vulvakarzinom bedeutet, einerseits die Überlebenszeit der Patientinnen zu verlängern und andererseits die Lebensqualität postoperativ zu verbessern. Die Lebensqualität lässt sich zum Beispiel steigern, indem postoperative Komplikationen wie die Wunddehiszenz, die Wundinfektionen und das chronische Lymphödem verringert und Rezidive gesenkt werden.

Die in dieser Arbeit untersuchte Sentinel-Methode ermöglicht eine Bestimmung des Lymphknotenstatus der Patientin ohne die teilweise ausgeprägte Morbidität der kompletten inguinalen Lymphknotendissektion (Brammen et al., 2013). Allerdings fehlen bisher noch Daten zum Langzeitüberleben der Patientinnen mit alleiniger SNB. Diese retrospektive Studie untersucht die onkologische Sicherheit der SNB-Methode hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivhäufigkeit. Sie bildet einen wichtigen Beitrag, da sie eine der größten Studien bezüglich Patientinnenanzahl und auch der Nachbeobachtungszeit ist. Es konnte gezeigt werden, dass die SNB-Methode der ILND hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und des Überlebens nicht unterlegen ist und somit kann das Ergebnis dieser Studie helfen, die Kurz- und Langzeitkomplikationen durch die operative Herangehensweise der SNB bei nodal negativen Patientinnen zu verringern im Vergleich zur hohen Morbidität der Patientinnen mit kompletter ILND. Die Fragestellung der Arbeit konnte zufriedenstellend bearbeitet werden.

4.1 Rezidive

Allgemein geht man bei Patientinnen mit Vulvakarzinom davon aus, dass zu 30-50 % innerhalb von zwei Jahren nach Primärtherapie ein Rezidiv auftritt. In etwa ein Drittel der Rezidive treten diese in der Leiste auf (Maggino et al., 2000).

Während der Nachbeobachtungszeit (im Median 71 Monate) traten in der ILND-Gruppe signifikant mehr Rezidive auf als in der SNB-Gruppe (46,7 % vs. 28,3 %). Trotzdem lagen beide Beobachtungen noch im Rahmen des zu Erwartenden. Der Unterschied zwischen den Gruppen kam nur durch die unterschiedlich hohe Anzahl an Lokalrezidiven zustande, denn in Bezug auf die Leistenrezidive und Fernmetastasen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen finden.

4.1.1 Leistenrezidive

Da bei einem Großteil der bisherigen Studien zur SNB beim Vulvakarzinom eine Kombination aus SNB und anschließender ILND durchgeführt wurde, konnte die Rezidivrate nach alleiniger SNB nicht eruiert werden (Levenback et al., 2012), (Coleman et al., 2013), (Hassanzade et al., 2013). Die Anzahl der Studien mit alleiniger SNB und anschließender Beobachtung von Rezidiven ist überschaubar. Noch geringer ist die Anzahl der Studien, die eine Vergleichsgruppe mit ILND haben. Die eigene Studie zeigt mit sechs Leistenrezidiven nach ILND und acht Leistenrezidiven nach SNB keinen signifikanten Unterschied.

Folgende andere, retrospektive Studien zeigten ebenfalls, dass es keinen Unterschied im onkologischen Outcome zwischen Patientinnen mit SNB oder ILND gibt (Johann et al., 2008), (Terada et al., 2006), (Canlorbe et al., 2012). Formale Vergleiche der Rezidivhäufigkeit sind immer unter Vorbehalten anzustellen, denn diese ist zeitabhängig.

Die Studie von Johann et al. (Johann et al., 2008) kommt dabei der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich des Studiendesigns am nächsten: retrospektiv und eine Vergleichsgruppe mit ILND. Die untersuchte Anzahl der Patientinnen war in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben mit 34 Patientinnen (18 ILND, 16 SNB) klein. Johann et al. beobachtete überhaupt keine Leistenrezidive in beiden Gruppen und hatte somit eine deutlich niedrigere Rezidivrate. Allerdings betrug die Nachbeobachtungszeit mit durchschnittlich 24 Monaten in der SNB-Gruppe weniger als die Hälfte der eigenen Nachbeobachtungszeit (57 Monate). Johann et al. zeigte in ein und derselben Studie, dass das Markieren und Auffinden des Sentinel-Lymphknoten funktioniert, die postoperative Lymphödemrate dadurch verringert wird und dies nicht mit einer Einbuße des Überlebens einhergeht.

Auch Terada et al. konnte bei einem Kollektiv von 21 Patientinnen keine Leistenrezidive oder ein Versterben der Patientinnen nach SNB beobachten (mediane Nachbeobachtungszeit 50 Monate) (Terada et al., 2006). Allerdings untersuchte er nur Patientinnen mit T1-Tumoren. Dies scheint aber nicht den prognostisch entscheidenden Faktor zu spielen, denn auch bei Patientinnen, die ganz unterschiedliche Tumorstadien hatten (Iacoponi et al., 2013) oder FIGO I und II (Crosbie et al., 2010), waren keine

signifikanten Unterschiede der Rezidivrate hinsichtlich ILND oder SNB zu eruieren, bzw. wiederum keine Leistenrezidive zu beobachten.

Eine der wichtigsten und größten Studien, die als maßgebliche Vergleichsgrundlage gelten sollte, ist die Untersuchung von van der Zee et al. (van der Zee et al., 2008). Auch sein Ziel war es, in ein und derselben Studie das Sentinelverfahren zu validieren und die onkologische Sicherheit, im Sinne der Rezidivhäufigkeit und der Überlebenszeit, zu bestätigen. Allerdings gab es keine Vergleichsgruppe mit ILND. Bei den prospektiv untersuchten 276 Patientinnen lag die Lokalrezidivhäufigkeit bei 12,3 % und somit knapp unterhalb der 16,7 % in der vorliegenden Studie. Van der Zees und die eigenen Ergebnisse unterscheiden sich stark, in den Lymphknotenrezidiven: 3 % der Patientinnen bei van der Zee und 13,3 % in der vorliegenden Studie. In van der Zees Studie lag die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 35 Monaten. Jedoch bezieht sich die Leistenrezidivrate auf einen Zeitraum innerhalb der ersten 24 Monate postoperativ, da davon ausgegangen wird, dass Rezidive, die aufgrund eines Behandlungsfehlers auftreten, zumeist innerhalb der ersten zwei Jahre auftreten. Hierin lässt sich eine Erklärung finden, warum in der eigenen Arbeit die Leistenrezidivrate höher liegt: 50 % der Leistenrezidive traten erst später als 24 Monate postoperativ auf. Darüber hinaus konnte van der Zee zeigen, dass das Überleben nach SNB exzellent ist. Nach drei Jahren lebten noch 97 % der Patientinnen mit SNB und unifokalen Primärtumoren.

Robison et al. publizierten ganz aktuell ebenfalls eine prospektive Studie (Robison et al., 2014). Die Kohorte entspricht mit 57 Patientinnen fast den eigenen 60 Patientinnen mit alleiniger SNB. Auch er beobachtet 5,2 % Leistenrezidive, was sich eher mit den Angaben von Moore et al. (Moore et al., 2008) deckt als mit den eigenen – trotz fast gleich langer Nachbeobachtungszeit (58 Monate vs. 57 Monate). Moores prospektiv beobachtete 6,4 % (2/31) Leistenrezidive traten bereits während der ersten 12 Monate auf bei Frauen, die einen Primärtumor nahe der Mittellinie hatten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den bisherigen prospektiven Studien zur onkologischen Sicherheit das Hauptaugenmerk auf die Leistenrezidivrate gelegt wurde, da diese bekanntlich die Überlebenszeit der Patientinnen mit Vulvakarzinom maßgeblich verschlechtert (Hacker et al., 1986), (de Gregorio et al., 2013). Diese lag zwischen 3 - 6,4 %, was nahe legt, dass die SNB eine sichere Methode ist. Im Vergleich dazu liegt die

Leistenrezidivrate bei ILND zwischen 1 - 10 % (Hacker et al., 1981), (Kirby et al., 2005), (de Hullu et al., 2002), (Bell et al., 2000). In der eigenen Untersuchung lag die Leistenrezidivrate in beiden Gruppen (SNB: 13,3 %, ILND: 10 %) über der zu erwartenden Prozentzahl, aber eben ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Lymphknotenrezidive sind unter anderem abhängig von der Sorgfalt der Operateure/innen und dem multidisziplinären Team. So konnten z. B. bei van der Zee ein Teil der falsch-negative Sentinellymphknoten im Nachhinein auf ein Abweichen im Protokoll zurückgeführt werden (van der Zee et al., 2008). Darum ist es im Sinne der Patientinnen, das Sentinelverfahren nur an dafür ausgebildeten Zentren durchzuführen und sich trotz großer Expertise streng an das Protokoll zu halten. 2010 gaben 73 % der Befragten an deutschen Kliniken an, mit der Sentineltechnik beim Vulvakarzinom vertraut zu sein. Allerdings kamen lediglich die Universitätskliniken auf über 10 Patientinnen mit Vulvakarzinom pro Jahr. Gute 20 % kamen auf sechs oder weniger Vulvakarzinompatientinnen im Jahr (Kramer et al., 2013). Außerdem folgte bei der Mehrheit der Patientinnen nach SNB noch eine ILND, was teilweise auch der Fall bei den in dieser Studie berücksichtigten Patientinnen war. Zudem stellt die richtige Indikation für das Sentinelverfahren einen wichtigen Punkt für den Erfolg oder Misserfolg dieser Technik dar. Patientinnen mit palpablen Lymphknoten oder Voroperationen im Bereich der Vulva und Leistenregion sollen keine Sentinelmarkierung erhalten (de Hullu et al., 2004).

Ob die Rate an inguinalen Rezidiven durch eine postoperative Bestrahlung der Region gesenkt werden könnte, ist noch nicht endgültig geklärt (Herr et al., 2014). Bisher wird eine adjuvante Radiotherapie der Leiste bei freien Lymphknoten nicht empfohlen (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009). Die regionale Strahlentherapie wird Leisten, die Lymphknotenmetastasen haben, bisher vorbehalten (Mahner et al., 2015).

4.1.2 Lokalrezidive

Das Lokalrezidiv tritt in der Regel häufiger auf als das Lymphknotenrezidiv (Woolderink et al., 2006). In 15 - 20 % bekommen Patientinnen ein Lokalrezidiv (Maggino et al., 2000), (Heaps et al., 1990). Die Lokalrezidivrate in der ILND-Gruppe mit 38 % lag deutlich höher als zu erwarten gewesen wäre, während die 16 % Lokalrezidive in der SNB-Gruppe im Rahmen lagen. In den bereits oben erwähnten Studien zur Leistenrezidivrate bei SNB zeigte sich bei Martínez et al. ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der ILND-

und SNB-Gruppe bezüglich der Lokalrezidive (Martínez-Palones et al., 2006). Bzw. wurde die Zuordnung der Lokalrezidive zur jeweiligen Untergruppe bei Johann et al. als gar nicht wichtig erachtet (Johann et al., 2008), denn die Art der Lymphknotentherapie spielt in Bezug auf die Lokalrezidive eine untergeordnete Rolle. Andere Variablen, wie die Tumorgöße, der Resektionsrand oder die Invasionstiefe, erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs (Iacoponi et al., 2013). Die Tumorgöße als Einflussgröße auf die Rezidivwahrscheinlichkeit wird unter 4.4.3 gesondert diskutiert.

Als wesentlicher Prädiktor für ein Lokalrezidiv gilt ein nicht tumorfreier Rand < 8 mm (Tantipalakorn et al., 2009), (Heaps et al., 1990), (Chan et al., 2007) – ein Parameter, der primär nur im Zusammenhang mit der lokalen Exzision, der Hemivulvektomie oder Vulvektomie steht und nicht mit der Versorgung der Lymphknoten. Ist der Resektionsrand geringer, ist mit einer Rezidivrate von bis zu 50 % zu rechnen (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009). Ob die wesentlich höhere Lokalrezidivrate in der ILND-Gruppe einem zu geringen Resektionsrand geschuldet ist, bleibt unklar, da auf eine Millimeterangabe im histopathologischen Befund oftmals verzichtet wurde und stattdessen nur die R0/R1-Klassifikation angegeben wurde. Zwar unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in der Häufigkeit von R1-Resektionen – in beiden Gruppen circa 12 % –, aber es lagen in der ILND-Gruppe nur bei gut der Hälfte der Patientinnen dazu Angaben vor. Theoretisch könnte folglich ein größerer Anteil an R1-Resektionen zu mehr Lokalrezidiven in der ILND-Gruppe geführt haben.

Ebenso verhält es sich mit der Tumordinfiltrationstiefe (Heaps et al., 1990). Ab einer Stromainvasionstiefe von > 2 mm ist die Lokalrezidivrate höher (Bogani et al., 2014). Wie es sich hier in Bezug auf die eigenen Daten verhält, ist schwierig zu beurteilen. In der FIGO- oder UICC-Einteilung wird lediglich zwischen Tumoren mit einer Infiltrationstiefe $\leq 1,0$ mm (mikroinvasive Karzinome) oder Invasionstiefe $> 1,0$ mm unterschieden. Dementsprechend konnten die eigenen Daten nicht anhand einer 2 mm-Marke analysiert werden. Ein viel größeres Manko der Daten liegt aber darin, dass eine Nennung der Seite/ des Ortes des Lokalrezidivs nicht durchgehend gegeben war. So war eine Unterscheidung in tatsächlich ein Lokalrezidiv oder aber ein Zweitvulvakarzinom nicht möglich. Dass Zweitkarzinome nicht selten sind, zeigt die Studie von Terada et al.: Gleich zwei der drei

Lokalrezidive traten auf der kontralateralen Seite auf, sodass diese eher einem sekundären Primärtumor entsprachen (Terada et al., 2006).

4.2 Progressionsfreies Überleben

Die eigenen Daten zeigen, dass das progressionsfreie Überleben nicht von der ILND oder SNB abhängt. Auch das Tumorstadium T1/T2 zeigt keinen direkten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Einzig und allein die Operationsweise wirkt sich auf das progressionsfreie Überleben aus, insofern dass Patientinnen, die weniger radikal mit einer lokalen Exzision operiert wurden, einen Nachteil gegenüber den Patientinnen mit einer Vulvektomie hatten. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben stützen de Hullu Daten diese Beobachtung – Patientinnen mit Vulvektomie und en bloc-Resektion rezidierten signifikant seltener innerhalb der ersten vier Jahre als Patientinnen mit lokaler Resektion und separaten Schnitten für die Lymphknotendissektion (de Hullu et al., 2002). Allerdings resultiert daraus kein Nachteil im Gesamtüberleben. Auch die eigenen Daten zeigen, dass die Operationsweise auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss hat. Ob das kürzere progressionsfreie Überleben einem geringeren Resektionsrand bei weniger radikaler Operationsweise geschuldet ist, bleibt letztendlich eine Vermutung. Dennoch wird in den Leitlinien empfohlen, wenn möglich bei T1/2-Tumoren eine lokale Exzision der Vulvektomie vorzuziehen, um die postoperative Morbidität zu senken (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009). Begründet wird dieses Vorgehen durch eine Cochrane-Übersicht von 1999, die sich auf drei Studien bezieht und keinen Unterschied in der Lokalrezidivrate feststellt (Ansink et al., 1999). Zudem ist die Lebensqualität nach lokaler Exzision nachweislich besser als nach radikaler Vulvaoperation (Günther et al., 2014).

Das mediane Zeitintervall bis zu einem Rezidiv liegt beim Lokalrezidiv – mit einer 57-monatigen Ausnahme bei Johann et al. (Johann et al., 2008) – zwischen 10 - 16 Monaten (Iacoponi et al., 2013), (Rouzier et al., 2002), (van der Zee et al., 2008). Beim Leistenrezidiv liegt es bei 7 - 12 Monaten (van der Zee et al., 2008), (Cormio et al., 2010). Die Streuung der einzelnen Zeitpunkte ist jedoch sehr groß (z.B. bei van de Zee: mediane progressionsfreie Zeit bis zum Lokalrezidiv 16 Monate, Streuung: 2 – 67 Monate). Die Zeit bis zu einem Rezidiv ist bei einem Lymphknotenrezidiv in der Regel kürzer als bei einem Lokalrezidiv (Brammen et al., 2013). In dieser Studie zeigt sich, dass Patientinnen, die

nicht nur ein Rezidiv erlitten haben, stets zuerst ein Lokalrezidiv und danach erst Lymphknoten-/Fernmetastasen hatten, wenn sie denn überhaupt ein Lokalrezidiv zeigten und nicht gleich ein Lymphknotenrezidiv. Vielfach wurde beobachtet, dass die meisten Rezidive innerhalb von zwei Jahren auftreten (Woelber et al., 2011), (Martínez-Palones et al., 2006). Die eigenen Beobachtungen zeigen, dass $\geq 50\%$ der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre auftraten und sich die SNB- und ILND-Gruppe hierin nicht unterscheiden. Allerdings zeigen nicht nur die in der Arbeit analysierten Daten, dass Rezidive auch noch weit später auftreten (Tantipalakorn et al., 2009), (Rouzier et al., 2002) und somit eine lebenslange Nachsorge sinnvoll ist. Bekommen Patientinnen ein Lokalrezidiv, so ist es nicht selten, dass sie im Verlauf in bis zu 72 % ein weiteres Lokalrezidiv bekommen (Woolderink et al., 2006). Bei den eigenen Daten ist die Rate zwar wesentlich niedriger, aber eine Patientin entwickelte drei Lokalrezidive nacheinander.

4.3 Gesamtüberleben

Die Zwei-/Fünf-Jahres-Überlebensrate beim Vulvakarzinom – ohne Tumorbefall der Lymphknoten – beträgt bei FIGO I 90,4 %, bzw. 78,5 % und bei FIGO II 73,2 %, bzw. 58,8 % (Beller et al., 2006). Betrachtet man lediglich die Todesereignisse in den zwei Studiengruppen, so starben in der ILND-Gruppe signifikant mehr Patientinnen als in der SNB-Gruppe (18 vs. fünf Frauen). Dies könnte auf die längere Nachbeobachtungszeit in der ILND-Gruppe zurückzuführen sein, denn Patientinnen mit einer Diagnose vor 2005 erhielten tendenziell eine ILND, da die SNB noch den experimentellen Operationsmethoden zugerechnet wurde. Bei den untersuchten Patientinnen in der SNB- und ILND-Gruppe konnte jedoch in der univariaten Überlebensanalyse kein Unterschied im Überleben festgestellt werden. Auch in der multivariaten Analyse führt die Gruppenzugehörigkeit zu keinem Überlebensnachteil. Dies bedeutet, dass die SNB-Methode eine sichere Methode darstellt, da die Patientinnen keinen Nachteil im Überleben erfahren, dafür aber postoperativ von der SNB profitieren. Die Stärke dieser Studie liegt in der langen Nachbeobachtungszeit von im Median 70,9 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der SNB-Gruppe von 56,7 Monaten (12,7 – 155,5 Monate) wird nur von Robison et al. (Robison et al., 2014) und Terada et al. (Terada et al., 2006) übertroffen. Bei Terada lag das Drei-Jahres-Überleben bei 100 % (0/19); allerdings waren nur FIGO I-Patientinnen im Kollektiv. Robison legte ihr Augenmerk auf die Rezidivrate und analysierte das Gesamtüberleben bedauerlicherweise nicht. Die vorliegende Studie ist

eine der wenigen, die bei der SNB beim Vulvakarzinom überhaupt die Rezidive und das Überleben analysiert.

Die FIGO-Einteilung basiert auf der TNM-Klassifikation und dient der Abschätzung einer Prognose. So ist es nicht verwunderlich, dass Patientinnen mit einem T2-Tumor (entspricht FIGO II) in der multivariaten Analyse im Gesamtüberleben schlechter abschnitten als Patientinnen mit T1-Tumoren. Allerdings ist die FIGO-Einteilung, wie sie aktuell gültig ist, nicht unangefochten. FIGO-I und FIGO-II unterscheiden sich in der Prognose nicht immer signifikant (Tantipalakorn et al., 2009).

Zu bemängeln ist in dieser Studie, dass zwischen dem Gesamtüberleben und dem krankheitsspezifischen Überleben in der vergleichenden Überlebensanalyse nicht unterschieden wurde, da in der ILND-Gruppe bei einem Drittel der Verstorbenen (6/18) die Todesursache nicht eruiert werden konnte. Lediglich dass ein anderes Krebsleiden für das Versterben verantwortlich war, konnte ausgeschlossen werden, da diese Patientinnen von vornherein nicht in die Auswertung genommen wurden. In der SNB-Gruppe verstarben jedoch vier der fünf Verstorbenen an ihrem Karzinom. Bei van de Zee zeigte sich, dass 5,8 % (16/276) der Patientinnen karzinomunabhängig verstarben, während lediglich 3,6 % (10/276) an den Folgen des Vulvakarzinoms verstarben. Das exzellente krankheitsspezifische Drei-Jahres-Überleben von 97 % lässt auf die Sicherheit der SNB-Methode schließen (van der Zee et al., 2008).

Zu beobachten ist, dass 67 % (12/18) in der ILND-Gruppe und 80 % (4/5) in der SNB-Gruppe vor ihrem Tod ein Vulvakarzinomrezidiv bekamen. In der ILND-Gruppe verstarben alle sechs Patientinnen, die zusätzlich ein Zweit- oder Drittrezidiv bekamen. In der SNB-Gruppe hingegen überlebten die zwei Patientinnen mit Zweitrezidiv, obwohl kein signifikanter Unterschied in der Behandlung der Rezidive bestand. Nach einem Rezidiv verstarben die Patientinnen zum Großteil innerhalb von zwei Jahren. In der Literatur wird beschrieben, dass nach einem Leistenrezidiv die mediane Überlebenszeit sogar nur noch neun Monate beträgt (Cormio et al., 2010). Betrachtet man das krankheitsspezifische Überleben, so ist es bei Patientinnen mit Rezidiv abhängig von der Lokalisation des Rezidivs. Allein die Unterscheidung eines Lokalrezidivs in Lokalrezidiv direkt am Ort des Primärtumors, nicht direkt am Ort des Primärtumors oder eines Hautbrückenrezidivs zeigte bei Rouzier et al. ein unterschiedlich hohes Überleben (Rouzier et al., 2002).

Allerdings bleibt der negative Effekt auf das Überleben durch ein Lokalrezidiv gering (Tantipalakorn et al., 2009).

Stärkster Prädiktor für das Überleben sind weiterhin Lymphknotenmetastasen, sowohl für das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben (Woelber et al., 2009). Da in dieser Studie nur Patientinnen ohne primäre Lymphknotenmetastasen (FIGO I und II) berücksichtigt werden, sind lediglich Lymphknotenrezidive wesentlicher Faktor für das Versterben.

4.4 Variablen und Hintergrund

Aufgrund von zu unvollständigen Daten und darum nicht sinnvollen Vergleichen werden folgende Eigenschaften nicht näher diskutiert: Nikotinabusus, Gefäßeinbruch, Lymphgefäßeinbruch und der millimetergenaue Resektionsrand.

4.4.1 Multizentrischer Ansatz

Prinzipiell steigert der multizentrische Ansatz dieser Untersuchung den Aussagewert, indem z.B. eine höhere Patientenzahl ermöglicht wurde. Allerdings sind die Patientinnen aus den einzelnen Kliniken sehr unterschiedlich repräsentiert. Die Daten von Patientinnen aus Ulm sind am vollständigsten, da bei fehlendem Follow-up die betreuenden ambulanten Ärzt/innen noch angeschrieben wurden. München bot mit einer großen Anzahl an Patientinnen eine Fundgrube. Da hier bei fehlender Nachsorge nicht die Möglichkeit gegeben war, diese durch ein Anschreiben zu erfragen, konnte trotz passender Einschlusskriterien nur ein Teil der Patientinnen mit in die Auswertung übernommen werden. Die Daten aus Schwäbisch Hall konnten nicht persönlich erfasst werden, was zu Lücken führte, besonders auch in der Nachsorge, sodass nur sehr wenige Patientinnen überhaupt berücksichtigt werden konnten. Gerade bei letzteren liegt die Vermutung nahe, dass ein Bias vorliegt – Patientinnen ohne Rezidiv wurden nicht mehr in der Klinik vorstellig und dementsprechend fehlte eine Nachbeobachtungszeit, während die Patientinnen mit Rezidiv überproportional repräsentiert sind, weil diese Patientinnen zur Therapie des Rezidivs in der Klinik vorstellig wurden. Ein Bias könnte also durchaus mitverantwortlich für die relativ hohe Rezidivrate dieser Studie sein.

4.4.2 Studienkollektiv

Die 120 Patientinnen, deren Daten letztlich in die Auswertung genommen wurden, sind eine durchaus anschauliche Anzahl im Vergleich zu anderen Studienkollektiven vergleichbarer Studien. Allerdings stört, dass ursprünglich fast doppelt so viele Patientinnen das Kriterium T1/T2, pNO/pNO(sn) erfüllten. Durch eine bessere Dokumentation hätten zumindest 82 weitere Patientinnen in die Auswertung aufgenommen werden können. Doch zumindest gleichen sich die zwei Gruppen hinsichtlich Alter, BMI, ASA-Score, Tumorhistologie, Grading, Tumorlage, einseitige oder zweiseitige Intervention der Lymphknoten und postoperativer Therapie.

4.4.3 Tumorgröße

In der ILND-Gruppe wurden größere Tumore, d.h. signifikant mehr T2-Tumore beobachtet als in der SNB-Gruppe (34 vs. acht Patientinnen). In der Literatur wird angedeutet, dass größere Tumore ein höheres Lymphknotenrezidivrisiko haben (Moore et al., 2008), (Smyczek-Gargya et al., 1997). Nicht nur das Lymphknotenrezidivrisiko, sondern insgesamt das Risiko für ein Rezidiv jeglicher Art steigt mit der Tumorgröße. Wo die Grenze für signifikant mehr Rezidive gesetzt wird, unterscheidet sich je nach Studie: über 10 mm (Ayhan et al., 2008), über 30 mm (Iacoponi et al., 2013), über 50 mm (Chan et al., 2007). Betrachtet man also das Rezidivrisiko insgesamt, so könnte man postulieren, dass die vielen Rezidive in der ILND-Gruppe nicht der inguinalen Lymphknotendisektion geschuldet sind, sondern den 56,7 % T2-Tumoren in dieser Gruppe (vergleiche: 13,6 % T2-Tumore in der SNB-Gruppe). Letztendlich wird dieser Unterschied in den durchgeführten Überlebensanalysen stets im multivariaten Ansatz mitberücksichtigt und es zeigt sich dadurch keine Verzerrung der Ergebnisse.

4.4.4 Ort und Fokalität des Karzinoms

Ort und Fokalität des Primärtumors waren nur in ca. 50 % der Fälle ausreichend dokumentiert, sodass eine sinnvolle Auswertung nicht durchgeführt werden konnte. In der Literatur wurde beschrieben, dass die Sentinel-Technik bei Mittellinientumore immer wieder versagte (Crosbie et al., 2010), (Louis-Sylvestre et al., 2005) und dass Mittellinientumore und multifokale Tumore häufiger rezidivieren (Preti et al., 2000), (Stankevica et al., 2012). Bei van der Zee et al. hatten gleich zwei der acht Patientinnen mit Lymphknotenrezidiv multifokale Tumore (van der Zee et al., 2008) und bei Moore et

al. waren beide Tumore mit Lymphknotenrezidiv primäre Mittellinientumore (Moore et al., 2008), genauso auch bei Robison et al. (Robison et al., 2014). Allerdings scheinen Mittellinientumore und Multifokalität nicht immer mit einer erhöhten Rezidivrate einherzugehen (Iacoponi et al., 2013), (Maggino et al., 2000), (Xu et al., 2013). Neuere Untersuchungen zeigen, dass nicht der Klitorisbefall als unabhängiger Faktor das Überleben verkürzt, sondern dass klitoriale Tumore meist mit einer größeren Invasionstiefe und einem schlechteren Grading einhergehen (Hinten et al., 2015).

4.4.5 Anzahl der entnommenen Lymphknoten

Bei einer ILND sollten laut Leitlinie mindestens sechs Lymphknoten entnommen werden (Interdisziplinäre S2k-Leitlinie, 2009), da eine zu geringe Anzahl an Lymphknoten mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen einhergehen (van Beekhuizen et al., 2014), (Butler et al., 2009). In dieser Studie werden aus methodischen Gründen Patientinnen, die primär eine SNB erhalten haben, aber letztendlich mehr als drei Sentinellymphknoten entfernt bekamen, zur Gruppe der ILND gerechnet. Genau genommen erfüllen sie somit nicht die Kriterien einer ILND.

4.4.6 Operationsart

Wie bereits unter 4.2 beschrieben, wurde in der ILND signifikant häufiger eine Vulvektomie durchgeführt, während in der SNB-Gruppe die Mehrzahl der Frauen eine lokale Exzision erhielt. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die höhere Anzahl an T2-Tumoren in der ILND-Gruppe zurückführen, die prinzipiell eher eine Vulvektomie erfordern (Alkatout et al., 2015).

4.4.7 Sentinel-Markierung der Zukunft

Nach den vielfältigen Untersuchungen zur Markierung des Sentinel-Lymphknotens steht die Technik nicht in Stein gemeißelt. Die auch hier üblicherweise angewendete radioaktive Markierung mittels Technetium-99m wurde je nach Operateur/in um eine Anfärbung mit Blaulösung erweitert. Bei einem neuen, multimodalen Ansatz wurden diese beiden Techniken um eine fluoreszierende Markierung (ICG-99m-Tc-Nanokolloid) erweitert. Präoperativ können die Sentinel-Lymphknoten im SPECT/CT gesehen werden, intraoperativ mittels Fluoreszenzkamera. Eine radioaktive Markierung konnte dadurch bisher nicht ersetzt werden. Die Fluoreszenz war der Blaufärbung aber überlegen (Mathéron et al., 2013).

4.4.8 Zufriedenheit der Patientinnen

Nicht zuletzt sollte sich eine neue Operationsmethode an der Zufriedenheit der Patientinnen messen. Die geringere Komplikationsrate nach SLN wurde vielfach belegt (van der Zee et al., 2008), (Oonk et al., 2009). Doch die Lebensqualität der SNB-Operierten spiegelt sich auch in Dingen wie geringerer Fatigue, mehr soziale Funktionsfähigkeit und weniger Dyspnoe wieder (Novackova et al., 2012). Oonk et al. befragten Patientinnen nach SNB und nach ILND und interessanterweise, trotz nachweislich geringerer postoperativer Komplikationen in der SNB-Gruppe, zeigte sich hier kein Unterschied in der Lebensqualität. Als weiterer Indikator für die Zufriedenheit mit dem Operationsverfahren, wurden die Patientinnen gefragt, ob sie das jeweilige Operationsverfahren weiterempfehlen würden. Hier zeigte sich, dass ILND-Patientinnen zurückhaltender waren, das SNB-Verfahren zu empfehlen (Oonk et al., 2009). Grund für das Inkaufnehmen der erhöhten Morbidität ist eine gefühlt größere Sicherheit bei der ILND gegenüber der SNB (Farrell et al., 2014). Eine umfassende Aufklärung der Patientinnen über Vor- und Nachteile der jeweiligen Verfahren ist unumgänglich. Mit den Ergebnissen dieser Studie kann bekräftigt werden, dass Patientinnen kein schlechteres Überleben fürchten müssen, wenn sie sich für das weniger invasive Sentinelverfahren entscheiden.

4.4.9 Kosten

Darüber hinaus zeigte sich in den USA, dass die SNB – ohne und mit Einbeziehung der postoperativen Komplikationen – einen Kostenvorteil gegenüber der herkömmlichen ILND bietet (Erickson et al., 2014), (McCann et al., 2015). Angesichts ökonomischer Engpässe an deutschen Krankenhäusern wäre die SNB auch in dieser Hinsicht von Vorteil.

4.5 Abschluss

Der operative Fortschritt in der Behandlung von kleinen Vulvakarzinomen ist groß. Allein der Rückgang von radikalen Operationsweisen zu konservativeren Methoden mündete in einer geringeren Komplikationsrate (Leminen et al., 2000). Zusätzlich konnte durch die SNB im Vergleich zur ILND eine Reduktion der inguinalen postoperativen Komplikationen erreicht werden (Brammen et al., 2013). Die vorliegenden Daten belegen, dass die SNB in frühen Stadien beim Vulvakarzinom hinsichtlich Leistenrezidivrate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben der ILND gleichwertig ist. Um die letztendliche

Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der Sentineltechnik beim Vulvakarzinom zu beweisen, müsste allein aus methodischen Gründen eine große randomisierte klinische Studie mit einer langen Nachbeobachtungszeit durchgeführt werden. Die Durchführung einer Studie dieser Art wird von mehreren nationalen Organisationen als sehr herausfordernd und schwierig durchführbar betrachtet (van der Zee et al., 2008), weil das Vulvakarzinom zum einen insgesamt eine seltene Krankheit ist und darum das Aquirieren einer ausreichend großen Anzahl erschwert ist, zum andern weil die Prognose bei den frühen Stadien gut ist und somit eine lange Nachbeobachtungszeit erforderlich ist (Maggino et al., 2000). Zusammenfassend lässt sich aus dieser retrospektiven Studie sagen, dass bei frühen Vulvakarzinomstadien die SNB hinsichtlich dem Überleben der ILND gleichwertig ist.

5 Zusammenfassung

Die Sentinelbiopsie (SNB) zeigt nachweislich eine geringere postoperative Morbidität bei Frauen mit Vulvakarzinom. Jedoch ist die Datenlage zu Langzeitfolgen nach SNB im Sinne von Rezidivraten, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu Frauen mit herkömmlicher kompletter inguinalen Lymphonodektomie (ILND) spärlich.

Retrospektiv wurden Daten von Frauen mit diagnostiziertem T1/T2-Vulvakarzinom zwischen 1992 und 2011 und histologisch gesichert negativen Lymphknoten (pN0 oder pN0sn) an drei verschiedenen Kliniken analysiert (Frauenklinik der Universität Ulm, Frauenklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München, Frauenklinik des Diakonieklinikums Schwäbisch Hall). Basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 71 Monaten wurden die Rezidivrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben berechnet und zwischen Patientinnen mit SNB und ILND verglichen. Frauen mit einem Zweittumor wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 120 (60 SNB; 60 ILND) Patientinnen mit T1/T2-Vulvakarzinomen und negativem Lymphknotenstatus analysiert. Patientinnen mit ILND hatten einen signifikant höheren Anteil an T2-Tumoren (57 % vs. 14 %; $p < 0,001$) und erhielten öfter eine komplette Vulvektomie (37 % vs. 3 %; $p < 0,001$) im Vergleich zu der SNB-Gruppe. Während der Nachbeobachtungszeit (im Median 57 Monate in der SNB-Gruppe und 92 Monate in der ILND-Gruppe) bekamen 17 von 60 (28 %) Patientinnen in der SNB-Gruppe ein Rezidiv; diese beinhalten acht (13 %) Patientinnen mit inguinalem Lymphknotenrezidiv. In der ILND-Gruppe bekamen 28 von 60 (47 %) Patientinnen ein Rezidiv; einschließlich sechs (10 %) Patientinnen mit inguinalem Lymphknotenrezidiv. Die Rate an inguinalen Lymphknotenrezidiven unterscheidet sich zwischen der SNB- und ILND-Gruppe nicht ($p = 0,57$). Fünf von 60 (8 %) Frauen in der SNB-Gruppe verstarben und vier der fünf Fälle (80 %) verstarben aufgrund ihres Vulvakarzinoms. In der ILND-Gruppe verstarben 18 von 60 (30 %) Frauen, acht (44 %) der Todesfälle waren aufgrund des Vulvakarzinoms. In der mit der Cox-Regression berechneten multivariaten Überlebensanalyse, unter Berücksichtigung des Tumorstadiums (T1, T2) und der Operationsweise (komplette Vulvektomie, partielle Vulvektomie, lokale weite Exzision) zeigt sich kein signifikanter Effekt der behandelten Gruppe (SNB vs. ILND) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,159$) und des Gesamtüberlebens ($p = 0,862$).

Diese Arbeit zeigt, dass sich die SNB- und ILND-Gruppe hinsichtlich inguinalen Lymphknotenrezidiven, dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben nicht unterscheiden. Die SNB scheint eine langfristig sichere Behandlung bei Frauen mit T1/T2-Vulvakarzinom und negativem Lymphknotenstatus zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Albertini J.J., Lyman G.H., Cox C., Yeatman T., Balducci L., Ku N., Shivers S., Berman C., Wells K., Rapaport D., Shons A., Horton J., Greenberg H., Nicosia S., Clark R., Cantor A., Reintgen D.S.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 276: 1818-1822 (1996)
2. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N., Weigel M.T., Jonat W., Mundhenke C., Günther V.: Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *International Journal of Women's Health* 7: 305-313 (2015)
3. American Society of Anesthesiologists: <http://www.asahq.org/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System.aspx> (16.04.2014)
4. Ansink A., van der Velden J.: Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Systematic Reviews* 4: CD002036 (1999)
5. Arango H.A., Hoffman M.S., Roberts W.S., DeCesare S.L., Fiorica J.V., Drake, J.: Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstetrics & Gynecology* 95: 553-556 (2000)
6. Ayhan A., Velipasaoglu M., Salman M.C., Guven S., Gultekin M., Bayraktar, O.: Prognostic factors for recurrence and survival in primary vulvar squamous cell cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 87: 1143-1149 (2008)
7. Balega J., Butler J., Jeyarajah A., Oram D., Shepherd J., Faruqi A., Singh N., Reynolds K.: Vulval cancer: what is an adequate surgical margin? *European journal of gynaecological oncology* 29: 455-458 (2007)
8. Barton D.P.: The prevention and management of treatment related morbidity in vulvar cancer. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology* 17: 683-701 (2003)
9. Bell J.G., Lea J.S., Reid G.C.: Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecologic oncology* 77: 314-318 (2000)
10. Beller U., Quinn M., Benedet J., Creasman W., Ngan H., Maisonneuve P., Pecorelli S, Odicino F, Heintz, A.: Carcinoma of the vulva. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 95: 7-27 (2006)
11. Bipat S., Fransen G.A., Spijkerboer A.M., van der Velden J., Bossuyt P.M., Zwinderman A.H., Stoker, J.: Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma? *Gynecologic oncology* 103: 1001-1006 (2006)

12. Bogani G., Cromi A., Serati M., Uccella S., Donato V.D., Casarin J., Naro E.D., Ghezzi F.: Predictors and patterns of local, regional, and distant failure in squamous cell carcinoma of the vulva. *American Journal of Clinical oncology* 10: [Epub ahead of print] (2014)
13. Brammen L., Staudenherz A., Polterauer S., Dolliner P., Grimm C., Reinthaller A., Sinzinger H.: Sentinel lymph node detection in vulvar cancer patients: A 20 years analysis. *Hellenic journal of nuclear medicine* 17: 184-189 (2013)
14. Burke T.W., Levenback C., Coleman R.L., Morris M., Silva E.G., Gershenson D.M.: Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecologic oncology* 57: 215-220 (1995)
15. Butler J., Milliken D., Dina R., Eccles S., Maghami S., Jameson C., Mason P., Shepherd J.H., Soutter W.P., Barton D.: Isolated groin recurrence in vulval squamous cell cancer (VSCC). The importance of node count. *European journal of gynaecological oncology* 31: 510-513 (2009)
16. Canlorbe G., Rouzier R., Bendifallah S., Chereau E.: Impact of sentinel node technique on the survival in patients with vulvar cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 40: 647-651 (2012)
17. Chan J.K., Sugiyama V., Pham H., Gu M., Rutgers J., Osann K., Cheung M.K., Berman M.L., DiSaia P.J.: Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis. *Gynecologic oncology* 104: 636-641 (2007)
18. Ciszko B., Pochwalowski M., St Gabrys, M.: Risk factors and clinical characteristic patients with vulvar cancer. *Ginekologia polska* 77: 914-921 (2006)
19. Cohn D.E., Dehdashti F., Gibb R.K., Mutch D.G., Rader J.S., Siegel B.A., Herzog T.J.: Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 85: 179-184 (2002)
20. Coleman R.L., Ali S., Levenback C.F., Gold M.A., Fowler J.M., Judson P.L., Bell M.C., De Geest K., Spirtos N.M., Potkul R.K., Leitao M.M., Bakkum-Gamez J.N., Rossi E.C., Lentz S.S., Burke J.J., van Le L., Trimble C.L.: Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecologic oncology* 128: 155-159 (2013)
21. Cooper S., Gao X.-H., Powell J., Wojnarowska F.: Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Archives of dermatology* 140: 702-706 (2004)
22. Cormio G., Loizzi V., Carriero C., Cazzolla A., Putignano G., Selvaggi L.: Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *European journal of cancer care* 19: 302-307 (2010)

23. Crosbie E.J., Winter-Roach B., Sengupta P., Sikand K.A., Carrington B., Murby B., Slade R.J.: The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surgical oncology* 19: 150-154 (2010)
24. Curry S.L., Wharton J.T., Rutledge, F.: Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecologic oncology* 9: 63-67 (1980)
25. De Gregorio N., Ebner F., Schwentner L., Friedl T.W., Deniz M., Látó K., Kreienberg R., Janni W., Varga, D.: The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecologic oncology* 131: 113-117 (2013)
26. De Hullu J., Hollema H., Piers D., Verheijen R., Van Diest P., Mourits M., Aalders J., van der Zee A.: Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *Journal of Clinical Oncology* 18: 2811-2816 (2000)
27. De Hullu J., Oonk M., Ansink A., Hollema H., Jager P., van der Zee, A.: Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 94: 10-15 (2004)
28. De Hullu J., van der Zee A.: Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 60: 38-58 (2006)
29. De Hullu J., Hollema H., Lolkema S., Boezen M., Boonstra H., Burger M., Aalders J., Mourits M., van der Zee, A.: Vulvar carcinoma. *Cancer* 95: 2331-2338 (2002)
30. Deppe G., Mert I., Winer I.S.: Management of squamous cell vulvar cancer: A review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 40: 1217-1225 (2014)
31. Dhar K.K., Woolas R.P.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112: 696-702 (2005)
32. Dittmer C., Katalinic A., Mundhenke C., Thill M., Fischer D.: Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. *Archives of gynecology and obstetrics* 284: 169-174 (2011)
33. Erickson B.K., Divine L.M., Leath C.A., Straughn J.M.: Cost-effectiveness analysis of sentinel lymph node biopsy in the treatment of early-stage vulvar cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 24: 1480-1485 (2014)
34. Farrell R., Gebiski V., Hacker N.F.: Quality of life after complete lymphadenectomy for vulvar cancer: do women prefer sentinel lymph node biopsy? *International Journal of Gynecological Cancer* 24: 813-819 (2014)

35. Gaarenstroom K., Kenter G., Trimbos J., Agous I., Amant F., Peters A., Vergote I.: Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *International journal of gynecological cancer* 13: 522-527 (2003)
36. Gershenwald J.E., Tseng C., Thompson W., Mansfield P.F., Lee J.E., Bouvet M., Lee J.J., Ross M.I.: Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 124: 203-210 (1998)
37. Gómez R.N., Vighi S., Garcia A., Cardinal L., Belardi M., Di Paola G.: Histologic predictive factors. Therapeutic impact in vulvar cancer. *The Journal of reproductive medicine* 39: 71-76 (1994)
38. Gonzalez Bosquet J., Magrina J.F., Gaffey T.A., Hernandez J.L., Webb M.J., Cliby W.A., Podratz K.C.: Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 97: 828-833 (2005)
39. Gonzalez Bosquet J., Magrina J.F., Magtibay P.M., Gaffey T.A., Cha S.S., Jones M.B., Podratz K.C., Cliby W.A.: Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 105: 742-746 (2007)
40. Gotlieb W.H.: The assessment and surgical management of early-stage vulvar cancer. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology* 17: 557-569 (2003)
41. Gould N., Kamelle S., Tillmanns T., Scribner D., Gold M., Walker J., Mannel R.: Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecologic oncology* 82: 329-332 (2001)
42. Günther V., Malchow B., Schubert M., Andresen L., Jochens A., Jonat W., Mundhenke C., Alkatout I.: Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer—a retrospective study. *European Journal of Surgical Oncology* 40: 875-882 (2014)
43. Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L., Leuchter R.S., Moore J.G.: Management of regional lymph nodes and their prognostic influence on vulvar cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 61: 408-412 (1983)
44. Hacker N.F., Eifel P.J., van der Velden J.: Cancer of the vagina. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 119: 97-99 (2012)
45. Hacker N.F., Leuchter R.S., Berek J.S., Castaldo T.W., Lagasse L.D.: Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstetrics & Gynecology* 58: 574-579 (1981)

46. Hall T., Barton D., Trott P., Nasiri N., Shepherd J., Thomas J., Moskovic E.: 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. *Clinical radiology* 58: 367-371 (2003)
47. Hampl M., Deckers-Figiel S., Hampl J.A., Rein D., Bender H.G.: New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecologic oncology* 109: 340-345 (2008)
48. Hassanzade M., Attaran M., Treglia G., Yousefi Z., Sadeghi R.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecologic oncology* 130: 237-245 (2013)
49. Heaps J.M., Fu Y.S., Montz F.J., Hacker N.F., Berek J.S.: Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 38: 309-314 (1990)
50. Herr D., Juhasz-Boess I., Solomayer E.: Therapy for primary vulvar carcinoma. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 74: 271-275 (2014)
51. Hinten F., van den Einden L., Cissen M., IntHout J., Massuger L., de Hullu J.: Clitoral involvement of squamous cell carcinoma of the vulva: Localization with the worst prognosis. *European Journal of Surgical Oncology* 41: 592-598 (2015)
52. Homesley H.D., Bundy B.N., Sedlis A., Yordan E., Berek J.S., Jahshan A., Mortel R.: Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecologic oncology* 49: 279-283 (1993)
53. Hopkins M.P., Reid G.C., Morley G.W.: Radical vulvectomy. The decision for the incision. *Cancer* 72: 799-803 (1993)
54. Höckel M., Schmidt K., Bornmann K., Horn L.-C., Dornhöfer N.: Vulvar field resection: novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecologic oncology* 119: 106-113 (2010)
55. Iacoponi S., Zapardiel I., Diestro M.D., Hernandez A., De Santiago J.: Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Journal of gynecologic oncology* 24: 242-248 (2013)
56. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen (1. Auflage). Hrsg. Kommission Vulva Vagina der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Zuckschwerdt, München/Wien/New York: S. 1, 11, 23, 28, 29 (2009)
57. Iversen T., Aas M.: Lymph drainage from the vulva. *Gynecologic oncology* 16: 179-189 (1983)

58. Johann S., Klaeser B., Krause T., Mueller M.D.: Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 110: 324-328 (2008)
59. Kirby T.O., Rocconi R.P., Numnum T.M., Kendrick J.E., Wright J., Fowler W., Mutch D.G., Bhoola S.M., Huh W.K., Straughn, J.M.: Outcomes of stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecologic oncology* 98: 309-312 (2005)
60. Kirschner C.V., Yordan E.L., De Geest K., Wilbanks G.D.: Smoking, obesity, and survival in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 56: 79-84 (1995)
61. Kramer F., Hertel H., Hillemanns P.: Use of the sentinel lymph node technique compared to complete inguino-femoral lymph node removal in patients with invasive vulvar cancer in Germany. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 7: 142-147 (2013)
62. Krebs in Deutschland 2009/2010 (9. Ausgabe). Hrsg. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin: S. 72-75 (2013)
63. Land R., Herod J., Moskovic E., King M., Sohaib S., Trott P., Nasiri N., Shepherd J.H., Bridges J.E., Ind T.E., Blake P., Barton D.P.: Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *International Journal of Gynecological Cancer* 16: 312-317 (2006)
64. Leminen A., Forss M., Paavonen J.: Wound complications in patients with carcinoma of the vulva: Comparison between radical and modified vulvectomies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 93: 193-197 (2000)
65. Levenback C., Burke T.W., Gershenson D.M., Morris M., Malpica A., Ross M.I.: Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstetrics & Gynecology* 84: 163-167 (1994)
66. Levenback C., Coleman R.L., Burke T.W., Bodurka-Bevers D., Wolf J.K., Gershenson D.M.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 83: 276-281 (2001)
67. Levenback C., Ali S., Coleman R., Gold M., Fowler J., Judson P., Bell M., Geest K., Spirtos N., Potkul R., Leitao M., Bakkum-Gamez J., Rossi E., Lentz S., Burke J., van Le L., Trimble C.: 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* 30: 3786-3791 (2012)
68. Louis-Sylvestre C., Evangelista E., Leonard F., Itti E., Meignan M., Paniel B.J.: Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 97: 151-154 (2005)

69. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., Benson A.B., Bodurka D.C., Burstein H.J., Cochran A., Cody H., Edge S., Galper S., Hayman J., Kim T., Perkins C., Podoloff D., Sivasubramaniam V., Turner R., Wahl R., Weaver D., Wolff A., Winer E.: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology* 23: 7703-7720 (2005)
70. Madsen B.S., Jensen H.L., van den Brule A.J., Wohlfahrt J., Frisch M.: Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina - Population-based case-control study in Denmark. *International Journal of Cancer* 122: 2827-2834 (2008)
71. Maggino T., Landoni F., Sartori E., Zola P., Gadducci A., Alessi C., Soldà M., Coscio S., Spinetti G., Maneo A., Ferrero A., de Toffoli G.: Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 89: 116-122 (2000)
72. Mahner S., Jueckstock J., Hilpert F., Neuser P., Harter P., de Gregorio N., Hasenburg A., Sehouli J., Habermann A., Hillemanns P., Fuerst S., Strauss H., Baumann K., Thiel F., Mustea A., Meier W., du Bois A., Griebel L., Woelber L.: Adjuvant Therapy in Lymph Node-Positive Vulvar Cancer: The AGO-CaRE-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 107: 426-437 (2015)
73. Martínez-Palones J.M., Pérez-Benavente M.A., Gil-Moreno A., Díaz-Feijoo B., Roca I., García-Jiménez A., Aguilar-Martínez I., Xercavins J.: Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 103: 865-870 (2006)
74. Mathéron H., van den Berg N., Brouwer O., KleinJan G., van Driel W., Trum J., Vegt E., Kenter G., van Leeuwen F.W., Valdés Olmos R.: Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 131: 720-725 (2013)
75. McCann G.A., Cohn D.E., Jewell E.L., Havrilesky L.J.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection compared to complete lymphadenectomy in the management of early-stage vulvar cancer: a cost-utility analysis. *Gynecologic oncology* 136: 300-304 (2015)
76. McCluggage W.G.: Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology-Journal of the Royal College of Pathologists of Australasia* 45: 214-228 (2013)
77. Moore R.G., Robison K., Brown A.K., DiSilvestro P., Steinhoff M., Noto R., Brard L., Granai C.: Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a prospective trial. *Gynecologic oncology* 109: 65-70 (2008)
78. Morton D.L., Cochran A.J., Thompson J.F., Elashoff R., Essner R., Glass E.C., Mozzillo N., Nieweg O., Roses D., Hoekstra H., Karakousis C., Reintgen D., Coventry B., Wang H.: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Annals of surgery* 242: 302-313 (2005)

79. Nagel G., Concin H., Bjørge T., Rapp K., Manjer J., Hallmans G., Diem G., Häggström C., Engeland A., Almquist M., Jonsson H., Selmer R., Stocks T., Tretli S., Ulmer H., Stattin P., Lukanova A.: Metabolic syndrome and rare gynecological cancers in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Annals of oncology* 22: 1339-1345 (2011)
80. Novackova M., Halaska M.J., Robova H., Mala I., Pluta M., Chmel R., Rob L.: A prospective study in detection of lower-limb lymphedema and evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *International Journal of Gynecological Cancer* 22: 1081-1088 (2012)
81. Oonk M.H., Hollema H., de Hullu J.A., van der Zee A.G.: Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *International Journal of Gynecological Cancer* 16: 963-971 (2006)
82. Oonk M.H., van Os M.A., de Bock G.H., de Hullu J.A., Ansink A.C., van der Zee A.G.: A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecologic oncology* 113: 301-305 (2009)
83. Osborne M.C., Maykel J., Johnson E.K., Steele S.R.: Anal squamous cell carcinoma: An evolution in disease and management. *World journal of gastroenterology* 20: 13052-13057 (2014)
84. Palaia I., Giorgini M., Graziano M., Di Donato V., Marchetti C., Musella A., Benedetti Panici P.: Isolated contralateral groin relapse in vulvar cancer. *Archives of gynecology and obstetrics* 286: 793-794 (2012)
85. Parry-Jones, E.: Lymphatics of the vulva. *The journal of obstetrics and gynaecology of the British Commonwealth* 70: 751-765 (1963)
86. Preti M., Micheletti L., Barbero M., Ghiringhello B., Valentino M., Nicolaci P., Canni M., Borgno G., Ronco G.: Histologic parameters of vulvar invasive carcinoma and lymph node metastases. *The Journal of reproductive medicine* 38: 28-32 (1993)
87. Preti M., Ronco G., Ghiringhello B., Micheletti L.: Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 88: 1869-1876 (2000)
88. Puig-Tintoré L.M., Ordi J., Vidal-Sicart S., Lejárcegui J.A., Torné A., Pahisa J., Iglesias X.: Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic oncology* 88: 29-34 (2003)
89. Ragnarsson-Olding B., Johansson H., Rutqvist L.-E., Ringborg U.: Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960-1984. *Cancer* 71: 1893-1897 (1993)

90. Ramirez P.T., Levenback C.: Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Current opinion in oncology* 13: 403-407 (2001)
91. Raspagliesi F., Hanozet F., Ditto A., Solima E., Zanaboni F., Vecchione F., Kusamura S.: Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 102: 333-337 (2006)
92. Reyes M.C., Cooper K.: An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *Journal of clinical pathology* 67: 290-294 (2014)
93. Robison K., Roque D., McCourt C., Stuckey A., DiSilvestro P.A., Sung C.J., Steinhoff M., Granai C.O., Moore, R.G.: Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecologic oncology* 133: 416-420 (2014)
94. Rouzier R., Haddad B., Plantier F., Dubois P., Pelisse M., Paniel B.-J.: Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstetrics & Gynecology* 100: 1159–1167 (2002)
95. Rouzier R., Morice P., Haie-Meder C., Lhomme C., Avril M.-F., Duvillard P., Castaigne D.: Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecologic oncology* 81: 414-419 (2001)
96. Saito T., Kato K.: Management of lymph nodes in the treatment of vulvar cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 12: 187-191 (2007)
97. Selman T., Luesley D., Acheson N., Khan K., Mann C.: A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecologic Oncology* 99: 206-214 (2005)
98. Smyczek-Gargya B., Volz B., Geppert M., Dietl J.: A multivariate analysis of clinical and morphological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic and obstetric investigation* 43: 261-267 (1997)
99. Sohaib S.A., Richards P.S., Ind T., Jeyarajah A.R., Shepherd J.H., Jacobs I.J., Reznak R.H.: MR imaging of carcinoma of the vulva. *American Journal of Roentgenology* 178: 373-377 (2002)
100. Solodkoff C., Solodkoff M.: OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe (1.Auflage). Hrsg. Bernhard Uhl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York: S. 277 (2004)
101. Stankevica J., Macuks R., Baidekalna I., Donina S.: Midline Involvement as a Risk Factor for Vulvar Cancer Recurrence. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13: 5237-5240 (2012)
102. Stehmann F.B., Bundy B.N., Dvoretzky P.M., Creasman W.T.: 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. *Obstetrics & Gynecology* 79: 490-497 (1992)

103. Sznurkowski J.J., Milczek T., Emerich J.: Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Archives of gynecology and obstetrics* 287: 1211-1218 (2013)
104. Tahmasebi S., Haghighifard M., Talei A.: Combined Methylene blue dye and radioactive tracer technique for sentinel lymph node localization in early breast cancer. *Middle East Journal of Cancer* 1: 155-158 (2010)
105. Tantipalakorn C., Robertson G., Marsden D.E., Gebiski V., Hacker N.F.: Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstetrics & Gynecology* 113: 895-901 (2009)
106. Terada K.Y., Shimizu D.M., Jiang C.S., Wong J.H.: Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecologic oncology* 102: 200-203 (2006)
107. Tumorregister München: Tumorspezifische Auswertungen, Überleben C51: Vulvakarzinom: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C51__G.pdf (25.03.2014)
108. Van Beekhuizen H.J., Auzin M., van den Einden L.C., de Hullu J.A., van der Velden J., Wildhagen M.F., van Doorn H.C.: Lymph node count at inguinofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 24: 773-778 (2014)
109. Van der Zee A.G., Oonk M.H., de Hullu J.A., Ansink A.C., Vergote I., Verheijen R.H., Maggioni A., Gaarenstroom K.N., Baldwin P., van Dorst E., van der Velden J., Hermans R., van der Putten H., Drouin P., Schneider A., Sluiter W.J.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26: 884-889 (2008)
110. Van Seters M., van Beurden M., de Craen A.J.: Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecologic oncology* 97: 645-651 (2005)
111. Weinstock M.A.: Malignant melanoma of the vulva and vagina in the United States: patterns of incidence and population-based estimates of survival. *American journal of obstetrics and gynecology* 171: 1225-1230 (1994)
112. Woelber L., Choschzick M., Eulenburg C., Hager M., Jaenicke F., Giesecking F., Kock L., Ihnen M., Peterson C., Schwarz J., Mahner S.: Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Annals of surgical oncology* 18: 3811-3818 (2011)

113. Woelber L., Eulenburg C., Choschzick M., Kruell A., Petersen C., Giesecking F., Jaenicke, F., Mahner, S.: Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *International Journal of Gynecological Cancer* 22: 503-508 (2012)
114. Woelber L., Mahner S., Voelker K., Zu Eulenburg C., Giesecking F., Choschzick M., Jaenicke F., Schwarz J.: Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer research* 29: 545-552 (2009)
115. Woolderink J.M., de Bock G.H., de Hullu J.A., Davy M.J., van der Zee A.G., Mourits M.J.: Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 103: 293-299 (2006)
116. Xu L.-Q., Luo R.-Z., Sun X.-M., He J.-H., Zhang Y.-N.: Prognostic analysis of early-stage squamous cell carcinoma of the vulva. *World journal of surgical oncology* 11: 20-26 (2013)

Anhang

Einverständniserklärung der Patientinnen zur Weiterverarbeitung ihrer Daten

Aus urheberrechtlichen Gründen wurde das Formular entfernt.

Anschreiben an Haus- und Fachärzte/innen zur Erfragung der Nachsorge

Rückantwortfax: 0731 – 500 – 58502 (z.H. Dr. Ebner)

Letzter Besuch der Patientin in Ihrer Praxis: _____

Allgemeinzustand:
(ECOG)

0 normale unbeschränkte Tätigkeit	3 nur begrenzte Selbstversorgung
1 Einschränkung bei körperlicher Anstrengung	4 völlig pflegbedürftig
2 gehfähig, nicht arbeitsfähig	x unbekannt

Stand der Tumorerkrankung: tumorfrei Vollremission Teilremission
 klinische Besserung des Zustandes, Kriterien für Teilremission jedoch nicht erfüllt
 keine Änderung Progression unbekannt

Status des Primärtumors: kein Tumor Lokalrezidiv
 fraglicher Befund unbekannt

Fernmetastasenlokalisierung: Leber Haut Knochen
 Lunge Leiste sonstige _____

jetzige Tumorthherapie: Operation Strahlentherapie
 Chemotherapie keine Therapie
 Therapie abgebrochen: welche: _____ Wann: _____

Patientin ist verstorben: Datum: _____

Todesursache: tumorabhängig tumorunabhängig

Wir möchten Sie herzlich einladen, jederzeit Ihre Fragen in unserer wöchentlichen Tumorkonferenz zu stellen.

Datum:

Stempel/

Ethikkommission

**Darstellung von Forschungsprojekten über
wissenschaftliche Untersuchungen am
Menschen**

1. Titel des Projektes:

Gibt es einen Unterschied in der Rezidivhäufigkeit/Überlebenszeit bei Patientinnen des Genitalzentrums Ulm mit einem primär operierten Vulvacarcinom pN0 und pN0(sn)?

Studienleitung¹: Dr. med. F. Ebner

Zahl der in die Studie aufgenommenen Patienten/Probanden:
Alle im Genitalzentrum Ulm operierten Patientinnen mit pN0 und pN0(sn)

2. Projektleiter/in:

(Titel, Position, klinische Tätigkeit, Abteilung/Sektion)

Dr. F. Ebner, Oberarzt, gyn. Onkol. Operateur/QMB gyn. Zentrum,
Universitätsfrauenklinik Ulm

a) Ärztliche Mitarbeiter:

(Titel, Position, klinische Tätigkeit, Abteilung/Sektion)

Dr. N. DeGregorio, Assistenzarzt, onk. Assisten, Universitätsfrauenklinik

Ulm

b) Mitarbeiter:

(Titel, Position, klinische Tätigkeit, Abteilung/Sektion)

3. Ort der beabsichtigten Untersuchungen: (Klinik, Station, Abteilung, Labor)
retrospektive Datenauswertung in der Abteilung.

4. Beschreibung des Forschungsprogrammes:

¹ Bitte fügen Sie hier bei multizentrischen Studien die Leiterin/den Leiter der Gesamtstudie ein.

./.

5. Ausführlichen Studienplan beifügen.

*(Bei Vorliegen eines solchen kann der Antrag durch entsprechende **Kurzfassung** und Verweise wesentlich vereinfacht werden.)*

Retrospektive Auswertung der Rezidivrate und des Gesamtüberlebens der operierten Patientinnen mit Vulvakarzinom und einem tumorfreien Sentinel-Lymphknoten, sowie Patientinnen mit einer tumorfreien Lymphonodektomie unter Berücksichtigung des Alters, entfernter Anzahl an LK, TNM, sowie weiterer histologischer Kriterien (Grading, Lymphangiose, ...).

Um zu überprüfen, ob die Wächterlymphknotenentfernung eine nachteilige Rezidiv- oder Gesamtüberlebensrate hat, wird ein logistisches Regressionsmodell aufgestellt. Hierbei ist die Überlebenszeit bzw. das Vorhandensein eines Rezidivs die abhängige Variable, als unabhängige Variablen werden neben dem Alter zusätzlich die Einflussfaktoren TNM, Grading, Anzahl der entfernten LK, Lymphangiose und histol. Typ ins Modell mit aufgenommen.

Darüber hinaus erfolgen deskriptive Baselinevergleiche aller erhobenen Variablen der Patienten anhand der empirischen Lage- und Streuungsmaße. Je nach Skalenniveau werden Mittelwerte und Standardabweichung, Median und Quartile oder Häufigkeiten berechnet.

6. Begründung für die Versuche an Menschen.

Bedeutung der zu erwartenden Untersuchungsergebnisse. Prinzip der Auswahl von Versuchspersonen, Zahl der Versuchspersonen, Zeitraum der Untersuchungen.

Der Zeitraum der Untersuchung wird auf den in der Krankenhausedv zugängigen Bereich festgelegt.

Das Aussagekraft des Wächterlymphknotenkonzept ist durch einige Publikationen (Hampl et al., 2008; Van der Zee et al., 2008; Devaja et al., 2011) bestätigt. Es liegen jedoch bisher nur wenige retrospektive Daten zur Äquivalenz des Konzeptes bzgl. der Rezidiv-/Überlebensrate vor (Van der Zee et al., 2008).

Es liegt daher im Interesse der Patientinnen/Operateure die eigenen Zahlen zu kennen um die Entscheidung zur entsprechenden Operation zu bekräftigen.

*Hinweis zu Punkt 7: Es soll hier eine präzise, auf das Thema bezogene Literaturübersicht im Sinn einer Interpretation und **keine Auflistung von Literaturzitaten** gegeben werden!*

7. Darstellung bisher dazu vorliegender aussagekräftiger Tierversuche

(Literaturübersicht).

Wenn keine Tierversuche durchgeführt, Begründung der Versuche am Menschen angeben.

./.

*Hinweis zu Punkt 8: Es soll hier eine präzise, auf das Thema bezogene Literaturübersicht in Form einer Interpretation und **keine Auflistung von Literaturzitaten** gegeben werden!*

8. Darstellung bisher zum Projekt bzw. zur Fragestellung vorliegender Untersuchungen am Menschen. Angabe der bisherigen Erfahrungen über die

2

verwendeten Techniken beim Menschen (Literaturübersicht).

Bzgl. des Vulvakarzinoms ist das österreichische AGO Manual (<http://www.ago-manual.at/inhalt/ix-vulvakarzinom/96-therapie/>) vom März 2012 das derzeit aktuellste (DGGG Stand 9/2009).

Hier werden für die Aussagekraft der Wächterlymphknotentechnik folgende Publikationen genannt: De Hullu et al., 2000; Levenback et al., 2001; Sliutz et al., 2002; Puig-Tintoré et al., 2003; Hampl et al., 2008; Van der Zee et al., 2008; Devaja et al., 2011.

Zudem wird die multizentrische Studie von Van der Zee et al., 2008 mit einer Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten als einzige Studie bzgl. der Rezidivraten und Überlebenszeit angegeben. Die Fallzahl lag bei 403 Patientinnen. Die Empfehlungen für eine Wächterlymphknotenentfernung beruht auf der Publikation von Hampl et al., 2008.

Die Wächterlymphknotentechnik ist seit Jahren in der Senologie etabliert und wurde in der Vergangenheit in der Abteilung eingeführt.

Die nun angestrebte Auswertung soll die entsprechende Qualität der Technik nachweisen.

- 9.** Risiko der Komplikationen (auch Schmerzen und Nebenwirkungen, psychische Belastung) SOWIE Maßnahmen zur Verhütung bzw. Verminderung der Komplikationen.

Da die Wächterlymphknotentechnik zu einer dtl. Reduktion der Komplikationen führt ist die Bestätigung der Methode die Maßnahme zur Verhütung einer Untertherapie, bzw. Komplikationen.

- 10.** Darstellung der ärztlichen Beziehungen zwischen Untersucher und Patient (z. B. Chefarzt, Oberarzt, Stationsarzt, Zeitraum der bisherigen Betreuung des Patienten).
Eine ärztliche Beziehung zu den Patientinnen besteht aufgrund der neuen Anstellung des verantwortlichen Arztes nicht. Der QMB hat die Aufgabe die operative Qualität anhand von Kennzahlen zu überprüfen. Zukünftige Patientinnen vertrauen auf die optimale Versorgung im Zentrum. Dieser Vertrauensbasis wird durch die angestrebte Untersuchung und deren mgl. Konsequenzen (Umstellung der operativen Therapieempfehlung) Rechnung getragen.

- 11.** Ist der Patient über die Diagnose bzw. die Art der Erkrankung informiert ?
Die Patientinnen sind entsprechend der Leitlinie und den Vorgaben des zertifizierten gyn. Krebszentrums aufgeklärt, informiert und therapiert worden.

Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung auf Briefpapier der Fakultät mit Briefkopf der Abteilung dem Antrag beifügen. Bitte dazu Muster-Formblätter und ETHIK-Info beachten.

- 12.** Darstellung, wie die Versuchsperson über das Untersuchungsprogramm, die Notwendigkeit und die Risiken informiert wurde und unter welchen Bedingungen die Zustimmung zum Versuch gegeben wurde.

Patientinnen werden neben der gesetzlich vorgegebenen Pflicht der Meldung in ein anonymes Krebsregister auch über die Möglichkeit der Auswertung der Daten im Rahmen der Qualitätssicherung und klinischen Forschung informiert. So eine Patientin dies nicht wünscht, kann analog dem gesetzlichen Widerspruch einer Datenauswertung im Zentrum widersprochen werden.

- 13.** Falls nur eine mündliche Zustimmung gegeben wurde, muß begründet werden, warum die schriftliche Einwilligung nicht eingeholt werden konnte.
dieser Punkt entfällt nach deutschem Recht in der Regel – Angehörige dürfen nicht einwilligen !!

./.

- 14.** Information der auf der Station tätigen Ärzte über die Untersuchung an den von ihnen betreuten Patienten.

./.

- 15.** Verantwortung für die klinische Kontrolle der Patienten (Name, Vertreter, Telefonnummer aber nicht Zentrale, Regelung außerhalb normaler Dienstzeiten).
Entfällt, da es sich um eine retrospektive Erhebung handelt.

- 16.** Wird das Forschungsprojekt auf dem Krankenblatt oder auf der Fieberkurve kenntlich gemacht ?
Nein, da die Patientinnen – so kein Widerspruch vorliegt – an das gyn. Krebszentrum gemeldet werden.

- 17.** Art der klinischen Untersuchungen bei gesunden Kontrollpersonen.

./.

- 18.** Art der Entschädigung der Versuchsperson.

./.

- 19.** Art und Höhe der Versicherung für Versuchspersonen, Projektleiter und Mitarbeiter.

Es handelt sich um ein Projekt, welches unter Verantwortung des Abteilungsleiters durchgeführt werden soll, so dass die allgemeinen Haftungsgrundsätze gelten.

Es handelt sich um ein Projekt nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. Medizinproduktegesetz (MPG).
Es besteht eine Probandenversicherung mit einer Deckungssumme von bis zu Euro 500.000 je Einzelfall bei:

Es handelt sich um kein Projekt nach 1. und 2.
Für Personenschäden besteht eine Haftpflichtversicherung mit einer Deckungssumme von Euro bei:

Zutreffendes bitte ankreuzen und Versicherungsträger angeben!

- 20.** Es handelt sich um eine Arzneimittel-/Medizinprodukteprüfung, bei der die für die Begutachtung durch die Ethikkommission anfallenden Kosten (lt. Beschluß des Verwaltungsrats der Universität) dem Sponsor in Rechnung gestellt werden.

ja

nein

Anschrift der Firma:

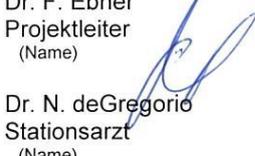
- 21.** Angaben über finanzielle Zuwendungen des Sponsors: (bitte ausfüllen)

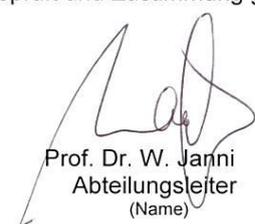
./.

22. Das Forschungsprogramm wurde geprüft und Zustimmung gegeben:

Datum: 27.9.12


Dr. F. Ebner
Projektleiter
(Name)


Dr. N. deGregorio
Stationsarzt
(Name)


Prof. Dr. W. Janni
Abteilungsleiter
(Name)

Stationsarzt
(Name)

 *Unterschriften immer durch Maschinenschrift oder Stempel kenntlich machen!*

Literaturangaben

De Hullu J.A., Hollema H., Piers D.A., Verheijen R.H., van Diest P.J., Mourits M.J., Aalders J.G, van Der Zee A.G.: Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. J Clin Oncol 2000; 18:2911-16

Devaja O., Mehra G., Coutts M., Adamson S., Montalto S.A., Donaldson J., Papadopoulos A.J.: A prospective study of sentinel lymph node detection in vulval carcinoma: is it time for a change in clinical practice? Int J Gynecol Cancer 2011; 21:559-64

Hampf 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 2008 Sep 18

Levenback C., Coleman R.L., Burke T.W., Bodurka-Bervers D., Wolf J.K., Gershenson D.M.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. Gynecol Oncol 2001; 83:276-81

5

Puig-Tintoré L.M., Ordi J., Vidal-Sicart S., Lejárcegui J.A., Torné A., Pahisa J., Iglesias X.: Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88:29-34

Sliutz G., Reinthaller A., Lantsch A., Mende T., Sinzinger H., Kainz C., Koelbl H.T. et al.: Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84:449-52

Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A., Ansink A.C., Vergote I. et al.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:884-9

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.