

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu
Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Florin-Andrei Taran

**Vergleich von onkologischem Outcome,
Morbidity und Lebensqualität bei Patientinnen mit
nodal-negativem Vulvakarzinom (< 4 cm)
nach Sentinellymphknotenbiopsie
versus
systematischer
inguinofemoraler Lymphadenektomie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sarah Tanskanen (geb. Labdi)
aus Freiburg im Breisgau

promoviert am 17.03.2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. D. M. Forner
2. Gutachter: Professor Dr. med. Th. Zander

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. med. Forner
Frau Prof. Dr. med. Fabinschy Thangarajah
Herr Pierce Heiden

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bei der Festlegung der Endpunkte und der Konzeption des Studiendesigns wurde ich durch PD Dr. med. Forner unterstützt. Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte eine methodische Beratung am IMSB. Den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Datensatz habe ich eigenständig durch Datenerhebungen an den beteiligten Kliniken sowie mittels einer Patientenbefragung generiert. Die Materialerhebungen an den Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Evangelischen Krankenhauses Köln-Kalk sowie des Florence-Nightingale-Krankenhauses wurden von mir eigenständig durchgeführt. Bei der Erhebung der Daten zur Verlaufskontrolle an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln erhielt ich teilweise Unterstützung durch Frau PD Dr. med. Fabinschy Thangarajah. Die Auswertung der erhobenen Daten und die Erstellung des Manuskripts erfolgten eigenverantwortlich durch mich. Die statistische Analyse der Daten habe ich selbstständig unter Nutzung der Software SPSS durchgeführt und wurde hinsichtlich der Auswahl geeigneter Testverfahren von Herrn Pierce Heiden vom IMSB beratend unterstützt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 09.11.2025

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Forner für die freundliche Überlassung des Forschungsthemas sowie die engagierte und verlässliche Betreuung dieser Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Mallmann und Herrn Prof. Dr. med. Lampe für die Ermöglichung der Durchführung der vorliegenden Dissertation. Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich in besonderem Maße für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre beständige Unterstützung danken.

Gewidmet allen Patientinnen, die an einem Vulvakarzinom erkrankt sind.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG	11
2 EINLEITUNG	13
2.1 Definition und Epidemiologie des Vulvakarzinoms	13
2.2 Ätiologie & Risikofaktoren	14
2.2.1 Plattenepitheliale Vulvakarzinome	14
2.2.2 Präkanzerosen an der Vulva	16
2.2.3 Nicht-plattenepitheliale Vulvakarzinome	16
2.3 Tumormarker und immunhistochemische Charakteristika	18
2.4 Prävention	20
2.5 Diagnostik und Staging	21
2.6 Lymphabfluss der Vulva und Metastasierung	23
2.7 Lymphknotendiagnostik	26
2.7.1 Konzept der Sentinellymphknotenbiopsie	27
2.7.1.1 Lymphographie – Detektionsmethoden des Sentinellymphknotens	28
2.7.1.2 Pathologische Aufarbeitung des Sentinellymphknotens	30
2.7.2 Sentinellymphknotenbiopsie vs. inguinofemorale Lymphadenektomie	30
2.7.3 Lymphknotendiagnostik bei nicht-plattenepithelialen Vulvakarzinomen	33
2.8 Therapie	33
2.8.1 Lokaltherapie des Vulvakarzinoms	33
2.8.2 Therapie von Präkanzerosen	37
2.8.3 Lokaltherapie von nicht-plattenepithelialen Vulvakarzinomen	37
2.8.4 Therapie von Leisten- oder Fernmetastasen und adjuvante Therapie	38
2.9 Nachsorge	39
2.10 Rezidive und Rezidivtherapie	39
2.11 Prognose	41
2.12 Fragestellung	42

3	MATERIAL UND METHODEN	44
3.1	Patientenpopulation und Datenakquise	44
3.2	Ethikvotum	44
3.3	Klinische Endpunkte	44
3.4	Tumor- und Patientenmerkmale	46
3.5	Statistische Auswertung	46
4	ERGEBNISSE	47
4.1	Studienpopulation	47
4.2	Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften	47
4.3	Überlebensauswertung	49
4.3.1	Gesamtüberleben (OS)	49
4.3.2	Krankheitsspezifisches Überleben (DSS)	50
4.3.3	Krankheitsfreies Überleben (DFS)	51
4.4	Morbiditätsanalyse	53
4.5	Lebensqualitätsanalyse	54
5	DISKUSSION	55
5.1	Gesamtüberleben (OS) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS)	55
5.2	Krankheitsfreies Überleben (DFS)	57
5.3	Morbidität	62
5.4	Lebensqualität (QoL)	64
5.5	Ländervergleich	66
5.6	Limitationen und methodische Schwächen der Studie	67
5.7	Fazit und klinische Relevanz	68

6	LITERATURVERZEICHNIS	70
7	ANHANG	81
7.1	Tabellenverzeichnis	81
7.2	Abbildungsverzeichnis	81
7.3	Tabelle 3: Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften	82
7.4	Tabelle 4: Morbidität nach SNB und IFL	84
7.5	SF-12 Fragebogen	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausformulierung	Deutsche Übersetzung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	
BMI	body mass index	Körpermasseindex
CT	Computertomographie	
DEVIL	exophytische differenzierte VIN-Läsion	
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft	
DSS	disease-specific survival	krankheitsspezifisches Überleben
DFS	disease-free survival	krankheitsfreies Überleben
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology	Europäische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
FDG	Fluordesoxyglucose	
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe
GROINSS-V	Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer	Groninger Internationale Studie zu Sentinellymphknoten beim Vulvakarzinom
GOG	Gynecologic Oncology Group	Gruppe für gynäkologische Onkologie
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung	
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion	hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion
HPV	humanes Papillomavirus	
ICG	Indocyaningrün	
IFL	systematische inguinofemorale Lymphadenektomie	
LS	Lichen sclerosus	

Abkürzung	Ausformulierung	Deutsche Übersetzung
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion	niedriggradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion
LVSI	lymphovaskuläre Invasion	
MCS	mental component summary	Summenscore für die mentale Komponente (des SF-12)
MRT	Magnetresonanztomographie	
N0	nodal-negativ	tumorfreie Lymphknoten
NIR	near-infrared range	naher Infrarotbereich
OS	overall survival	Gesamtüberleben
PCS	physical component summary	Summenscore für die physische Komponente (des SF-12)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie	
PFS	progression-free survival	progressionsfreies Überleben
PNI	perineurale Invasion	
QoL	Quality of Life	Lebensqualität
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Britische Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SCC	squamous cell carcinoma antigen	Plattenepithelkarzinom-Antigen
SLN	sentinel lymph node	Sentinellymphknoten/ Wächterlymphknoten
SNB	sentinel node biopsy	Sentinellymphknoten-/ Wächterlymphknotenbiopsie
SF-12	12-item short form survey	Kurzversion des SF-36- Fragebogens zur Lebensqualität (12 Fragen)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	Statistiksoftware für Sozialwissenschaften
UICC	Union Internationale Contre le Cancer	internationale Vereinigung gegen Krebs
VAAD	vulväre Akanthose mit alterierter Differenzierung	
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie	

Abkürzung	Ausformulierung	Deutsche Übersetzung
uVIN	usual type vulvar intraepithelial neoplasia	gewöhnliche Form der vulvären intraepithelialen Neoplasie
dVIN	differentiated vulvar intraepithelial neoplasia	differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie

Genderhinweis:

Aufgrund der gesteigerten Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Dissertationsschrift auf den gleichzeitigen Gebrauch männlicher, weiblicher und weiterer Geschlechtsformen verzichtet. Alle verwendeten Personenbezeichnungen und Pronomen gelten gleichermaßen für Menschen sämtlicher Geschlechtsidentitäten.

Anmerkung:

In der Einleitung und dem Diskussionsteil dieser Dissertation wurde auf die deutsche S2k-Leitlinie zum Vulvakarzinom und seinen Vorstufen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) von 2015 Bezug genommen, obwohl sich diese Leitlinie derzeit in Überarbeitung befindet. Grund hierfür ist, dass sie zum Zeitpunkt der Behandlung der eingeschlossenen Patientinnen gültig war und bislang keine aktualisierte Fassung veröffentlicht wurde. Um die wissenschaftliche Relevanz und Aktualität der Arbeit zu gewährleisten, erfolgte ergänzend – sofern erforderlich – ein Abgleich der Empfehlungen mit der aktuellen Leitlinie zum Vulvakarzinom der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (ESGO) von 2023.

1 Zusammenfassung

Die inguinofemorale Lymphadenektomie (IFL) galt lange Zeit als das Standardverfahren zum Staging der inguinalen Lymphknoten beim Vulvakarzinom. Im Verlauf der späten 2000er und der frühen 2010er Jahre etablierte sich beim frühen Vulvakarzinom jedoch zunehmend die Sentinellymphknotenbiopsie (SNB) als weniger invasive Alternative. Die SNB weist bei geringerer Morbidität eine ähnliche Sensitivität und eine vergleichbare onkologische Sicherheit wie die IFL auf. Die Studie, auf deren Grundlage die ersten Empfehlungen zur SNB beruhen, verglichen jedoch Patientinnen mit unterschiedlichen Risikoprofilen: SNB-Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten versus IFL-Patientinnen mit tumorbefallenen Lymphknoten. Ziel der vorliegenden Studie war daher, Überleben, Rezidivraten, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) nach SNB und nach IFL bei Patientinnen mit Vulvakarzinom im Frühstadium und tumorfreien inguinalen Lymphknoten zu vergleichen.

Einschlusskriterien waren ein Vulvakarzinom mit einem Tumordurchmesser < 4 cm, einer Infiltrationstiefe > 1 mm, tumorfreien inguinalen Lymphknoten sowie ein unifokales Tumorstadium. Insgesamt konnten 74 Vulvakarzinompatientinnen (58 SNB- und 16 IFL-Patientinnen), die zwischen 2009 und 2019 an einer der drei teilnehmenden Kliniken operiert wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Die Überlebensauswertung umfasste das Gesamtüberleben (OS), das krankheitsspezifische Überleben (DSS) sowie das krankheitsfreie Überleben (DFS). Letzteres wurde in Abhängigkeit von der Rezidivlokalisierung weiter unterteilt in DFS für Lokal-, Leisten- und Fernrezidive. Zur Morbiditätsanalyse wurden Komposite aus den häufigsten vulvären und inguinalen Komplikationen erstellt. Zudem wurden Lymphabflussstörungen wie Lymphozelen und Lymphödeme als separate Morbiditätsparameter ausgewertet. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen QoL erfolgte mittels des Fragebogens 12-Item-Short-Form-Survey (SF-12). Dabei wurden ein körperlicher (PCS) und ein mentaler Summenscore (MCS) gebildet. Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS verwendet. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Fisher-Exact-Tests und des zweiseitigen Pearson-Chi-Quadrat-Tests analysiert. Gruppenvergleiche für nicht normalverteilte Daten wurden mittels Mann-Whitney U Test durchgeführt. Die Überlebensanalysen erfolgten mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58,0 Monaten (Spannweite: 8–144 Monate) betrug das OS 90,9 % in der SNB-Gruppe und 93,8 % in der IFL-Gruppe ($p = 0,430$). Das DSS war im Median 59,1 Monate lang (Spannweite: 8–116 Monate) und lag bei 94,4 % (SNB), respektive 100 % (IFL) ($p = 0,176$).

Das DFS unterschied sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,0 Monaten (Spannweite: 8–115 Monate) nicht signifikant zwischen den Gruppen (88,7 % nach SNB vs. 93,8 % nach IFL) ($p = 0,417$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede im krankheitsfreien Überleben (DFS) für isolierte Leistenrezidive zwischen den Gruppen festgestellt werden (96,2 % nach SNB vs. 100 % nach IFL) ($p = 0,374$). In der Morbiditätsanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Kompositen „Komplikationen jeglicher Art“ und „inguinale Wundheilungsstörungen“. Eine Ausnahme bildeten Lymphozelen, die bei SNB-Patientinnen signifikant seltener als bei IFL-Patientinnen auftraten (13,8 % vs. 50,0 %) ($p = 0,020$). Die Prävalenz von Lymphödemen unterschied sich nicht signifikant zwischen SNB und IFL (15,5 % vs. 25,0 %) ($p = 0,439$). Auch in Bezug auf die QoL zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen: Der mediane PCS betrug 48,7 (Spannweite: 18,8–57,4) (SNB) respektive 51,6 (Spannweite: 42,6–55,9) (IFL) ($p = 0,63$). Der mediane MCS lag bei 55,2 (Spannweite: 30,0–66,9) (SNB) und 50,2 (Spannweite: 41,9–61,3) (IFL) ($p = 0,84$).

Unsere Studie bestätigt die SNB auch in der Langzeitnachbeobachtung als onkologisch sichere Alternative zur IFL. Für die SNB zeigten sich signifikant niedrigere Lymphozelenraten. Leistenrezidive traten in der SNB-Gruppe zwar häufiger auf als in der IFL-Gruppe. Dies war jedoch weder statistisch signifikant noch wirkte es sich negativ auf das OS, das DSS oder das DFS aus. Die QoL unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

2 Einleitung

2.1 Definition und Epidemiologie des Vulvakarzinoms

Das Vulvakarzinom ist ein maligner Tumor im Bereich der äußeren weiblichen Genitalregion. Anatomisch umfasst die Vulva den Mons pubis, die Labiae majorae und minorae, die Klitoris, den äußeren Harnröhrenausgang, das Vestibulum vaginae, die paraurethralen und Bartholinischen Drüsen sowie das Perineum.¹ Die häufigsten Manifestationsorte des Vulvakarzinoms sind die Labiae majorae.² Am seltensten betrifft das Vulvakarzinom hingegen das Perineum.^{2,3} Mit etwa 3.100 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland (Stand 2020) ist das Vulvakarzinom das vierthäufigste gynäkologische Karzinom und ein seltenes Malignom.⁴ Die jährlichen Inzidenzen variieren etwas im weltweiten Ländervergleich und werden altersstandardisiert mit ca. 0,3–5,1/100.000 Frauen angegeben.^{4,5} In der Häufigkeitsverteilung aller Karzinome liegt das Vulvakarzinom weltweit ungefähr an 28.–29. Stelle und macht damit rund 0,3 % aller neu diagnostizierten Karzinome aus.^{6,7} Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen dem 70. und dem 75. Lebensjahr^{4-6,8,9}

Der Großteil aller Vulvakarzinome (ca. 55,3–70 %) wird im Frühstadium und auf die Vulva begrenzt diagnostiziert, während bei rund 24–27 % der Vulvakarzinompatientinnen zum Diagnosezeitpunkt bereits eine regionale Metastasierung vorliegt und ungefähr 3,6–7 % der Patientinnen Fernmetastasen haben.^{2,4,9}

Verteilung der UICC-Stadien (7. und 8. Auflage TNM) bei Erstdiagnose, ICD-10 C51, Deutschland 2019 – 2020
(oben: inkl. fehlender Angaben und DCO-Fälle; unten: nur gültige Werte)

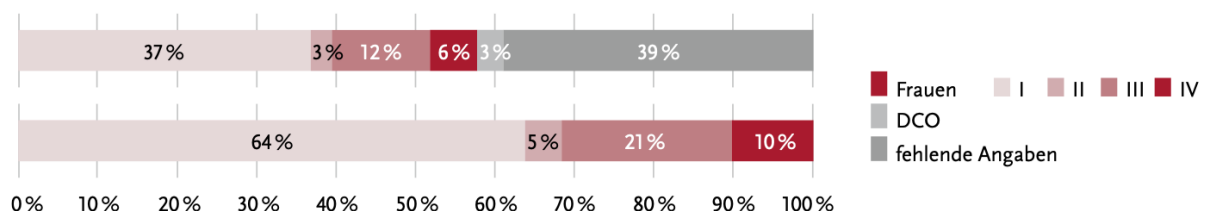


Abbildung 1: Verteilung der Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt bei Vulvakarzinompatientinnen in Deutschland von 2019 bis 2020

Zitiert aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert-Koch-Instituts von 2019/2020⁴

In den 2000er Jahren wurde im Vergleich zu den späten 1980er und frühen 1990er Jahren insbesondere in der Gruppe der unter 50- bis 60-jährigen Patientinnen und in Hochlohnländern eine steigende Vulvakarzinominzidenz beobachtet.^{2,4,10} Dieser Anstieg wurde von Kang et al. auf 11,6 % für Patientinnen unter 60 Jahren berechnet, während bei Patientinnen über 60 Jahren keine steigende Inzidenz nachgewiesen werden konnte.¹⁰

Als Ursachen wurden ein geändertes sexuelles Risikoverhalten und höhere Raten an Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) adressiert.^{2,10}

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts hat sich der zuvor ansteigende Trend der altersübergreifenden Vulvakarzinominzidenz im letzten Jahrzehnt nicht weiter fortgesetzt.⁴ In Ländern mit niedrigerem Einkommen machen HPV-assoziierte Vulvakarzinome einen größeren Anteil aller Vulvakarzinome aus als in Hochlohnländern, was möglicherweise durch eine höhere Prävalenz von HIV-Infektionen und damit verbundene Immunsuppression begünstigt wird.^{11,13} Gleichzeitig ist die Inzidenz des Vulvakarzinoms in Entwicklungsländern niedriger, was auf einen begrenzten Zugang zu medizinischer Versorgung zurückzuführen sein könnte.^{7,14}

2.2 Ätiologie & Risikofaktoren

In Abhängigkeit von der Tumorentität gelten verschiedene Faktoren als Risikokonstellationen für die Entstehung eines Vulvakarzinoms.

Dazu zählen insbesondere Infektionen mit HPV, chronisch-inflammatorische Dermatosen wie ein Lichen sclerosus (LS) im Anogenitalbereich und ein höheres Lebensalter.^{15,16,17,18} Hinsichtlich des Einflusses einzelner Risikofaktoren bestehen in der Literatur teils divergierende Einschätzungen.^{13,20} Coffey et al. postulierten etwa einen Zusammenhang zwischen Adipositas oder frühzeitiger Menopause und vulvären Neoplasien.²⁰ Andere Studien, wie etwa eine epidemiologische Analyse von Ansink und Heintz aus dem Jahr 1993, konnten keine derartige Assoziation nachweisen.¹³ Adipositas und eine frühe Menopause können grundsätzlich auf eine mögliche hormonelle Beteiligung hinweisen. Ein entsprechender pathogenetischer Zusammenhang wurde für das Vulvakarzinom bislang nicht beschrieben.

2.2.1 Plattenepitheliale Vulvakarzinome

Histopathologisch betrachtet handelt es sich beim Vulvakarzinom überwiegend um ein Plattenepithelkarzinom.^{2,21} Dieses wird histomorphologisch in zwei Haupttypen eingeteilt: das verhornende und das nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom.^{2,22} Weiter wird die Karzinogenese von plattenepithelialen Vulvakarzinomen anhand ihrer HPV-Assoziation in eine HPV-assoziierte und eine HPV-unabhängige Form unterteilt.^{11,23} In den vergangenen Jahren hat sich die Einteilung anhand der HPV-Assoziation zunehmend etabliert und wird heute vielfach der rein histomorphologischen Klassifikation vorgezogen.²³

Den Großteil aller Vulvakarzinome (ca. 50–80 %) stellen verhornende Plattenepithelkarzinome dar, welche hauptsächlich bei älteren Patientinnen und in der Regel unabhängig von einer HPV-Infektion vorkommen.^{4,12,17,24,25} Prädominierender Risikofaktor für den verhornenden Typ sind kutane inflammatorische Erkrankungen, insbesondere ein LS.^{17,26}

Micheletti et al. (2016) konstatierten bei LS-Patientinnen (n = 976) eine Neoplasieinzidenz von 3,2 % innerhalb einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten.¹⁷

Das Risiko einer LS-Patientin, im Verlauf ihres Lebens an einem Vulvakarzinom zu erkranken, wird auf etwa 4–5 % geschätzt.¹¹ Im Vergleich hierzu liegt das Lebenszeitrisko, ein Vulvakarzinom zu entwickeln, in der weiblichen Normalpopulation in Deutschland bei 0,6 % und die jährliche Vulvakarzinominzidenz bei 0,0073 % (Stand 2020).⁴

Als maßgeblicher Risikofaktor für das nicht-verhornende Plattenepithelkarzinom der Vulva gilt eine persistierende Infektion von Epithelzellen mit einem Hochrisikotyp des humanen Papillomavirus (hrHPV).^{4,25} Die Entität des nicht-verhornenden Plattenepithelkarzinoms betrifft vorrangig jüngere Frauen.^{4,12} HPV-Infektionen sind weit verbreitet und die Prävalenz einer hrHPV-Infektion beim Vulvakarzinom wird in der Literatur mit 19,4–50 % angegeben.^{19,25,27}

Bisher konnten annähernd 200 verschiedene Genotypen des humanen Papillomavirus identifiziert werden, wovon 17 als onkogen gelten und sowohl Zervixkarzinome als auch teilweise Vulva-, Penis-, Anal- oder Oropharyngealkarzinome verursachen können.²⁸ In der Mehrzahl der Fälle kommt es jedoch, selbst bei einer Infektion mit einem hrHPV-Typ, zu einer spontanen Elimination des Virus durch das Immunsystem.²⁹ Anhand ihres karzinogenen Potenzials können HPV-Typen absteigend von hoch nach niedrig onkogen unterteilt werden, wobei insbesondere die Hochrisikotypen 16 und 18 mit verschiedenen anogenitalen Karzinomen assoziiert sind.^{28,29} Die HPV-Genotypen 6 und 11 zählen zu den niedrig onkogenen HPV-Typen und sind ursächlich für anogenitale Papillome.²⁹ Das onkogene Potenzial der verschiedenen HPV-Typen wurde vorrangig im Zusammenhang mit dem Zervixkarzinom untersucht.²⁸ Beim Vulvakarzinom konnten die hrHPV-Typen 16, 18 und 33 mit einem onkogenen Potenzial in Verbindung gebracht werden,²⁷ wobei insbesondere eine Infektion mit dem hrHPV-Typ 16 den Großteil der HPV-assoziierten Fälle ausmacht.^{11,25,30,31} Bei HPV-assoziierten Vulvakarzinomen finden sich oft HPV-assoziierte Präkanzerosen der Cervix uteri in der Anamnese, was vermutlich neben der simultanen Infektion in verschiedenen Geweben auf die Ähnlichkeit des Epithels und die Exposition gegenüber gleichen Risikofaktoren zurückzuführen ist.^{12,13,19,20}

Durch den im Rahmen des Cervixkarzinomscreenings regelmäßig durchgeführten Gebärmutterhalsabstrich ist anzunehmen, dass eine HPV-Infektion in vielen Fällen zunächst an der Cervix uteri nachgewiesen wird.^{5,32} Das Vorliegen von HPV-assoziierten präkanzerösen Läsionen oder malignen Tumoren im anogenitalen Bereich außerhalb der Vulva stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines nicht-verhornenden plattenepithelialen Vulvakarzinoms dar.^{4,12,13,19,20} Die Korrelation von HPV-Assoziation und Verhornungsstatus bei plattenepithelialen Vulvakarzinomen ist nicht durchgängig gegeben.^{25,29,30} Santos et al. fanden etwa in der histopathologischen Analyse von Vulvakarzinomen bei 37,5 % aller HPV-assoziierten Karzinome ein verhornendes und bei 9,2 % der HPV-unabhängigen Tumore ein nicht-verhornendes Plattenepithelkarzinom.³⁰

Als Kofaktoren in der Karzinogenese des nicht-verhornenden, HPV-assoziierten Typs werden Tabakkonsum und eine HIV-bedingte oder iatrogene Immunsuppression adressiert.^{13,19,29}

Eine Sonderform des plattenepithelialen Karzinoms stellt das exophytisch wachsende und HPV-unabhängige verruköse Karzinom dar.²³

2.2.2 Präkanzerosen an der Vulva

Analog zum invasiven plattenepithelialen Vulvakarzinom werden auch die vulvären Präkanzerosen anhand ihrer HPV-Assoziation unterteilt.³³

Die häufigste Präkanzerose ist die high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), die früher auch als vulväre intraepitheliale Neoplasie vom „usual type“ (uVIN, VIN II-III) bezeichnet wurde.³⁴ Sie ist mit einer HPV-Infektion assoziiert²³ und tritt bevorzugt bei jüngeren Frauen und multifokal auf.²³ Insbesondere eine multifokal vorkommende HSIL geht mit einem erhöhten Risiko einher, sich zu einem invasiven Vulvakarzinom zu entwickeln.³⁵

Die häufigste präinvasive Form des HPV-negativen Vulvakarzinoms wird als differenzierte vulväre intraepitheliale Neoplasie (dVIN) bezeichnet.¹⁷ Sie entsteht meist auf dem Boden einer chronisch inflammatorischen Hautkrankheit und steht für bis zu ca. 10 % aller vulvären Präkanzerosen.¹⁷ Im Kontrast hierzu stellt die invasive Form der dVIN, das verhornende Plattenepithelkarzinom, einen Großteil aller vulvären Plattenepithelkarzinome dar.¹⁷ Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die dVIN ein höheres karzinogenes Potenzial als andere Präkanzerosen hat.²²

Weitere HPV-unabhängige Präkanzerosen sind die vulväre Akanthose mit alterierter Differenzierung (VAAD) und die differenzierte exophytische VIN-Läsion (DEVIL).³²

Es wird angenommen, dass die VAAD die präinvasive Form des verrukösen Vulvakarzinoms darstellt, wie in der WHO-Klassifikation für weibliche Genitaltumoren von 2020 beschrieben.²³

Als Morbus Paget wird die präinvasive Form des extramammären Pagetkarzinoms bezeichnet, welche als obligate Präkanzerose eingeordnet wird.³⁶

Auch die low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), früher uVIN I, geht meist mit einer HPV-Infektion einher.^{23,37} Unter die Diagnose der LSIL fällt entsprechend der WHO-Klassifikation für weibliche Genitaltumoren von 2020 auch das platte Kondylom.²³

Die LSIL geht in den meisten Fällen in Regress und gilt im Gegensatz zur HSIL oder dVIN nicht als obligate Präkanzerose.³⁶

2.2.3 Nicht-plattenepitheliale Vulvakarzinome

Neben Plattenepithelkarzinomen fallen unter die Diagnose des Vulvakarzinoms auch seltener vorkommende Entitäten, die für bis zu 10–20 % der Vulvakarzinome stehen.³⁷⁻³⁹

Über histopathologische Merkmale hinaus, können sich die verschiedenen Tumortypen mitunter auch in Bezug auf Prognose und Therapieempfehlungen unterscheiden.^{38,40}

Die Stadieneinteilung sämtlicher Entitäten des Vulvakarzinoms erfolgt derzeit – mit Ausnahme des malignen Melanoms – nach der 2021 revidierten FIGO-Klassifikation.²¹

Nicht-plattenepitheliale epitheliale Karzinome sind ungewöhnliche Tumorarten an der Vulva, zu welchen unter anderem Basalzellkarzinome, Talgdrüsenkarzinome und Adenokarzinome gezählt werden.

Basalzellkarzinome machen weniger als 5–8 % der vulvären Neoplasien aus, zeigen ein lokal invasives Wachstum, metastasieren kaum und haben eine deutlich bessere Prognose als Plattenepithelkarzinome.^{1,40}

Talgdrüsenkarzinome sind außerordentlich selten und möglicherweise HPV-assoziiert.⁴¹

Vulväre Adenokarzinome stellen ca. 2 % der vulvären Neoplasien dar und umfassen apokrine Adenokarzinome, das Karzinom der Bartholinischen Drüsen sowie das extramammäre Pagetkarzinom.^{42,43} Es ist zwar bekannt, dass das apokrine Adenokarzinom metastasiert, allerdings sind aufgrund seiner Seltenheit zuverlässige prognostische Aussagen nur eingeschränkt möglich.⁴³ In seltenen Fällen können vulväre apokrine Adenokarzinome auch als Metastasen von Tumoren anderer Herkunft entstehen.⁴³

Karzinome der Bartholinischen Drüsen können sowohl aus Plattenepithel- als auch aus Drüsengewebe entstehen; entsprechend variieren Therapie und Prognose in Abhängigkeit von der Histopathologie.^{37,39,43}

Das extramammäre Pagetkarzinom stellt die invasive Form des Morbus Paget dar und ist ein äußerst seltenes Adenokarzinom, das unter anderem in der drüsenreichen Anogenitalregion auftreten kann.⁴² Es steht für bis zu 1 % aller vulvären Neoplasien, betrifft insbesondere postmenopausale Frauen und kann in ein primäres und ein sekundäres Karzinom unterteilt werden.⁴² Die primäre Form des vulvären extramammären Pagetkarzinoms geht häufig, jedoch nicht ausschließlich, von den apokrinen Drüsen am weiblichen Genital aus.⁴² Das sekundäre vulväre extramammäre Pagetkarzinom stellt die Ausbreitung eines Pagetkarzinoms von anderen – häufig angrenzenden – Lokalisationen wie der Endozervix oder dem Urothel, aber auch von weiter entfernten Stellen wie der Brust dar.⁴² Trotz eines hohen Lokalrezidivrisikos ist das 5-Jahres-Überleben beim extramammären Pagetkarzinom gut.⁴² Bei invasiver Form liegt das Risiko für Lymphknotenmetastasen im Leistenbereich bei etwa 15–25 %.⁴³

An der Vulva können auch Karzinome nicht-epithelialen Ursprungs auftreten. Beispiele hierfür sind maligne Melanome oder mesenchymale Tumore wie aggressive Angiomyxome oder Sarkome, aber auch neurogene, myogene und hämatologische Tumore, die allesamt eine äußerst niedrige Inzidenz haben.^{23,38,43}

Das maligne Melanom der Vulva ist im Gegensatz zu anderen malignen Melanomen nicht von der UV-Strahlung abhängig und die Ätiologie ist bisher nicht vollständig geklärt.³⁸ Es macht mit rund 5 % zwar einen geringen Anteil der Vulvakarzinome aus, stellt dennoch nach dem plattenepithelialen Typ die zweithäufigste Neoplasie an der Vulva dar.⁴³ Das vulväre maligne Melanom ist durch ein hohes Risiko für Fernmetastasen und Rezidive sowie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 10–63 % mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet.³⁸

Das aggressive vulväre Angiomyxom geht mit einer hohen Rate an Lokalrezidiven einher und wird als low-grade mesenchymaler Tumor mit unsicherem malignem Potenzial beschrieben.²³

Unter der Diagnose „Sarkom“ werden an der Vulva Sarkome unterschiedlicher histologischer Herkunft, wie etwa das Kaposi-Sarkom, zusammengefasst.^{21,43}

2.3 Tumormarker und immunhistochemische Charakteristika

Im onkologischen Kontext versteht man unter Bio- oder Tumormarkern messbare genetische, biochemische oder physiologische Tumoreigenschaften. Beim Vulvakarzinom sind insbesondere Zytokeratine und Tumorsuppressorgene von diagnostischer Relevanz.²³

Tumormarker sind Substanzen (häufig Proteine), die von Tumorzellen oder körpereigenen Zellen als Reaktion auf Tumorzellen produziert werden können. Beim Vulvakarzinom wurde insbesondere das von plattenepithelialen Zellen produzierte Glykoprotein „Squamous Cell Carcinoma Antigen“ (SCC) untersucht.⁴⁷ Der Tumormarker SCC gilt beim Vulvakarzinom jedoch als unspezifisch und ist nur bei einem begrenzten Anteil der Fälle nachweisbar.⁴⁷ Der diagnostische und prognostische Nutzen ist daher eingeschränkt und die routinemäßige Bestimmung von SCC wird beim Vulvakarzinom nicht empfohlen.³⁶

Das Protein p16 (auch Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor p16^{INK4a} genannt) wird von dem Gen CDKN2A kodiert und hat normalerweise die Funktion eines Tumorsuppressors im Zellzyklus.⁴⁴ Defekte im p16-Signalweg, die beispielsweise durch Mutationen oder Deletionen entstehen, können das Entartungsrisiko einer Zelle erhöhen.⁴⁴ In vielen Tumoren lässt sich eine verminderte p16-Expression oder eine Funktionsstörung von p16 nachweisen.⁴⁴

Im Gegensatz dazu wird p16 bei HPV-assoziierten Tumoren stark überexprimiert.^{21,44} Dies ist auf einen Kompensationsmechanismus der Zelle zurückzuführen. Das HPV induziert die Expression viraler Onkoproteine.²⁹ Relevante HPV-Onkogene sind die Onkogene E6 und E7.²⁹ Diese Proteine sind maßgeblich an der Störung zellulärer Kontrollmechanismen beteiligt und fördern sowohl die virale Replikation als auch die maligne Transformation der infizierten Epithelzellen.²⁹ Als zentrales virales Protein gilt das HPV-Onkoprotein E7, welches über eine Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins, zur kompensatorischen Hochregulation von p16 führt.²⁹

Immunhistochemisch macht sich diese p16-Überexpression in einer diffusen ("blockartigen") p16-Färbung bemerkbar.²⁵ Bei HPV-assoziierten Tumoren ist eine Überexpression von p16 aus diesem Grund ein indirekter Marker für die Aktivität des Onkoproteins E7 und wird in der Pathologie routinemäßig als Surrogatmarker für eine HPV-assoziierte Karzinogenese verwendet.^{12,23} Ein weiterer hrHPV-assoziiierter Tumorentstehungsweg führt über das Onkogen E6.²⁹ Die traditionelle Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) ist nicht dazu geeignet, in der histopathologischen Auswertung eine verlässliche Aussage zum HPV-Status zu machen, weshalb auf immunhistochemische Verfahren mittels Antikörperreaktionen zurückgegriffen wird.³⁰ Zwar ist auch der Direktnachweis des HPV, etwa durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) möglich,^{21,25,29} bleibt aktuell aber aufgrund des bislang unklaren therapeutischen Nutzens und des höheren technischen Aufwands Einzelfällen vorbehalten.²³ In einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) von Wölber et al. (2021a) konnte bei 85,6 % der Vulvakarzinome mit vorliegender Überexpression des Tumorsuppressors p16 eine HPV-Infektion nachgewiesen werden.³¹

Bei HPV-unabhängigen Vulvakarzinomen sind häufig Mutationen des Tumorsuppressorgens TP53 und des davon kodierten Proteins p53 nachweisbar.²⁴ Die TP53-Mutation beim HPV-unabhängigen Vulvakarzinom kann immunhistochemisch weiter in eine TP53- und eine TP53-Wildtyp(wt)-Mutation unterteilt werden.²⁴ Die TP53(wt)-Mutation kann auch bei HPV positiven Tumoren vorliegen und scheint eine etwas günstigere Prognose zu haben.^{23,24}

Bislang hat die Bestimmung molekularer Biomarker beim Vulvakarzinom noch keine unmittelbare therapeutische Konsequenz, könnte jedoch zukünftig insbesondere in der Beurteilung der HPV-Assoziation klinisch relevant werden.¹² Wölber et al. (2021a) wiesen p53-positiven, HPV-unabhängigen Karzinomen im Vergleich zu HPV-assoziierten, p16-positiven Vulvakarzinomen ein schlechteres 2-Jahres-krankheitsfreies Überleben (DFS) (47 % vs. 64 %) und Gesamtüberleben (OS) (70 % vs. 82 %) nach.³¹ In dieser Studie stellten die p16- und p53-negativen Karzinome eine prognostisch intermediäre Gruppe dar.³¹ Im Gegensatz zu der Untersuchung von Wölber et al. (2021a) konnten Alonso et al. in einer Studie aus dem Jahr 2011 keine signifikanten prognostischen Unterschiede in Abhängigkeit vom HPV-Status feststellen.²⁵ Allerdings wurde in der Studienpopulation von Alonso et al. nur bei 19,4 % der Vulvakarzinompatientinnen (n = 98) eine hrHPV-Infektion nachgewiesen.²⁵ Andere Untersuchungen berichteten deutlich höhere hrHPV-Prävalenzen: Faber et al. wiesen etwa in einer Metaanalyse von 2017 eine hrHPV-Infektion in 39,4 % aller untersuchten Vulvakarzinome nach.²⁷ Auch Madsen et al. fanden in einer dänischen populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie von 2008 eine hrHPV-Infektion bei 50 % der 118 untersuchten Vulvakarzinompatientinnen.¹⁹ Gleichwohl de Sanjosé et al., die HPV-DNA in 28,6 % der untersuchten Vulvakarzinome (n = 1709) detektierten.¹¹ Unterschiede in den Detektionsraten können unter anderem auf variierende Testmethoden zurückgeführt werden.²⁹

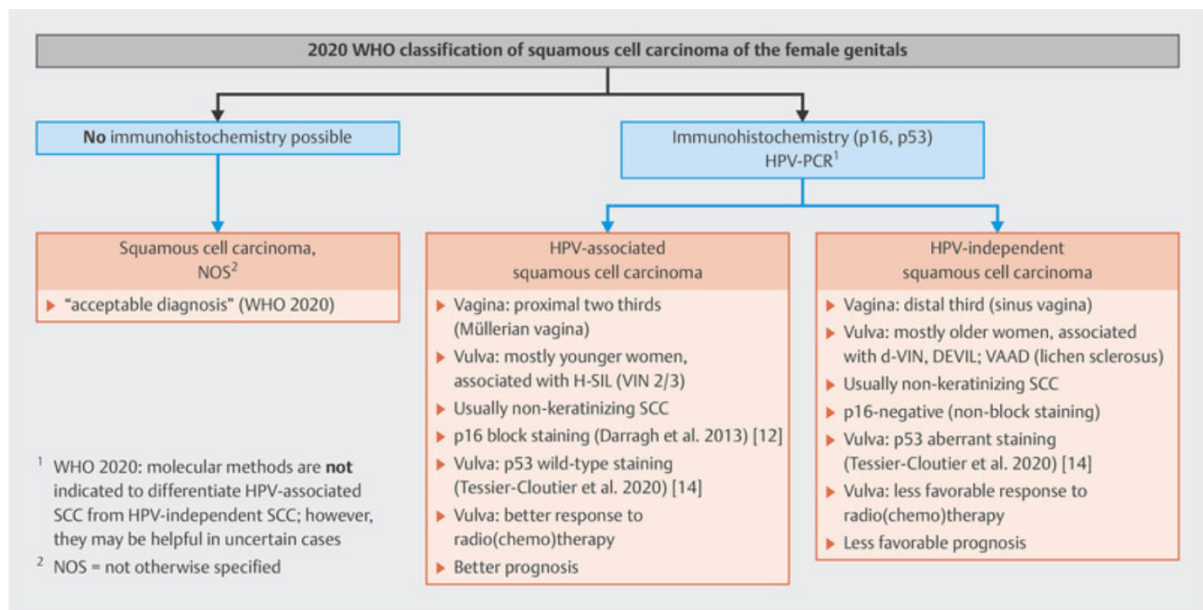


Abbildung 2: Klinisch-pathologische Merkmale der Plattenepithelkarzinome weiblicher Genitalorgane

Abbildung zitiert aus der WHO-Klassifikation (2020) von Höhn et al. ²³

Analog zum invasiven Vulvakarzinom zeigen auch präkanzeröse Läsionen charakteristische immunohistochemische Muster: Die HSIL ist typischerweise p16- und p53(wt)-positiv.²³ Die dVIN ist hingegen p16-negativ und mit einer TP53-Mutation assoziiert.²³ Die selteneren Entitäten DAAD und DEVIL sind ebenfalls p16-negativ, hier kann zudem eine TP53(wt)-Mutation vorliegen.²³

2.4 Prävention

Die HPV-Impfung stellt eine vielversprechende Option zur Primärprävention des nicht-verhorrenden, HPV-assoziierten plattenepithelialen Vulvakarzinoms dar.^{4,19,22}

In einer Publikation von Nygård et al. aus dem Jahr 2014 wurde geschätzt, dass die Impfung gegen die hrHPV-Typen 16 und 18 nicht nur die Inzidenz von Zervixkarzinomen, sondern auch die von HPV-assoziierten Vulvakarzinomen um etwa 30–40 % senken könnte.⁵ Da die Impfung erst 2006 erfolgte⁴⁸ und das mediane Erkrankungsalter in der siebten Lebensdekade liegt,⁴ kann man wohl erst in einigen Jahrzehnten belastbare Aussagen zum Effekt der Impfung auf die Inzidenz von Vulvakarzinomen erwarten. Derzeit besteht keine Evidenz, die eine Einführung von Screeningmaßnahmen zur Sekundärprävention rechtfertigen würde.²² Im Rahmen der Tertiärprävention kommt der adäquaten Behandlung von vulvären Präkanzerosen eine zentrale Bedeutung zu.²²

2.5 Diagnostik und Staging

Die beschriebenen Symptome reichen von Beschwerdefreiheit, über Juckreiz, Schmerzen und Brennen bis hin zu visualisierbaren, ulzerierten oder palpablen vulvären und inguinalen Resistenzen.^{39,49-51} Die Rarität des Vulvakarzinoms und die geringe Spezifität der Symptome können beitragende Faktoren dafür sein, dass das Vulvakarzinom oftmals erst verzögert diagnostiziert wird.⁴⁹

Bei Verdacht auf ein Vulvakarzinom besteht die gynäkologische Untersuchung aus Inspektion und Palpation der Genital- und Leistenregion.^{21,22,32} Da das Vulvakarzinom sowohl multifokal auftreten,^{2,3} als auch simultan mit Präkanzerosen vorliegen kann,⁵² wird empfohlen, die gesamte Anogenitalregion zu inspizieren und unter Zuhilfenahme eines Kolposkops und Essigsäuretests eine detaillierte Untersuchung der Vulva, Vagina und Cervix durchzuführen.³² Von sämtlichen suspekten Veränderungen sollte eine Gewebeprobe mittels Stanzbiopsie entnommen werden (Mapping).³⁶ Zudem erfolgt in der Regel ein HPV-Test von Cervix oder Vagina.²¹ Die pathologische Analyse der in der Biopsie gewonnenen Gewebeproben dient sowohl der Diagnosesicherung als auch der Beurteilung der Infiltrationstiefe und somit bereits dem Staging.³⁶ In fortgeschrittenen Stadien werden neben der Sonographie der Leistenregion andere bildgebende Verfahren wie etwa das CT-Thorax/Abdomen oder FDG- und PET-CT zur Erkennung von Metastasen eingesetzt.^{22,39} Mit Hilfe einer MRT des Beckens kann die lokale Tumorausbreitung präoperativ beurteilt werden.²¹ Im lokal begrenzten Stadium IA ist hingegen keine Bildgebung indiziert.³² Derzeit besteht das Staging der inguinalen Lymphknoten – falls palpatorisch und sonographisch unauffällig – in einer invasiven Diagnostik, wie in Abschnitt 2.7. näher beschrieben. Verdächtige Lymphknoten werden – sofern sie für die Therapieentscheidung relevant sind – sonographisch untersucht und mittels Feinnadelaspiration zur histopathologischen Gewebediagnostik beurteilt.^{21,32}

Basierend auf Tumorgröße, Infiltrationstiefe, Lymphknoten- und Fernmetastasierung hat die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) vier Tumorstadien definiert, auf denen Therapieempfehlungen und prognostische Aussagen beruhen.^{22,32,55}

Neben der FIGO-Klassifikation wird das TNM-System der Union for International Cancer Control (UICC) zur Beschreibung der Ausbreitung eines Vulvakarzinoms angewandt.²¹ Hier werden Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Metastasen gesondert voneinander beschrieben.³⁶ In Deutschland wird – in Konkordanz mit der ESGO-Leitlinie zum Vulvakarzinom²¹ – vorrangig das UICC- und nur fakultativ das FIGO-Stadium angegeben.³⁶

Die FIGO-Klassifikation wurde 2021 mit dem Ziel der Vereinfachung verändert und seit 2017 wird die 8. Version des TNM-Systems der UICC zur Tumorklassifikation angewandt.³

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach FIGO und UICC

Stadium	FIGO 2009 (TNM)	FIGO 2021 (TNM)
I	I Tumor auf die Vulva begrenzt (<i>T1 N0 M0</i>)	
	IA Tumor ≤ 2 cm, Invasion ≤ 1 mm (<i>T1a N0 M0</i>)	
	IB Tumor > 2 cm oder Invasion > 1 mm (<i>T1b N0 M0</i>)	IB Definition wie 2009, jedoch neue Messmethode der Invasionstiefe*; (<i>T1b N0 M0</i>)
II	Tumor jeglicher Größe mit Ausbreitung in das untere Drittel von Urethra, Vagina oder Anus und tumorfreien Lymphknoten (<i>T2 N0 M0</i>)	
III	Tumor jeglicher Größe, mit/ohne Ausbreitung in angrenzende perineale Strukturen (unteres Drittel der Urethra, unteres Drittel der Vagina, Anus) und Tumorbefall der inguinalen Lymphknoten (<i>T1–T2 N1–N2c M0</i>)	Tumor jeglicher Größe mit Ausbreitung in obere Anteile angrenzender perinealer Strukturen oder mit nicht-fixierten, nicht-ulzerierten Lymphknoten jeglicher Anzahl (<i>T3 (nicht am Knochen fixiert) oder N+ (nicht-ulzeriert/nicht-fixiert) M0</i>)
	IIIA Tumor wie oben beschrieben und 1 Lymphknotenmetastase ≥ 5 mm oder 1–2 Lymphknotenmetastasen < 5 mm (<i>T1–T2 N1–N2c M0</i>)	IIIA Lymphknotenmetastasen ≤ 5 mm ohne extrakapsuläres Wachstum (<i>T1–T2 N+ (≤ 5 mm, kein extrakapsuläres Wachstum) M0 oder T3 N0/N+ (≤ 5 mm, ohne extrakapsuläres Wachstum) M0</i>)
	IIIB Tumor wie oben beschrieben und ≥ 2 Lymphknotenmetastasen ≥ 5 mm oder ≥ 3 Lymphknotenmetastasen < 5 mm (<i>T1–T2 N2a, N2b M0</i>)	IIIB Lymphknotenmetastasen > 5 mm ohne extrakapsuläres Wachstum (<i>T3 oder N+ (nicht-fixiert / nicht-ulzeriert) M0</i>)
	IIIC Tumor wie oben beschrieben und Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärem Wachstum (<i>T1–T2 N2c M0</i>)	IIIC Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärem Wachstum (<i>T1–T3 N+ (extrakapsuläres Wachstum) M0</i>)
	IV	Tumorinfiltration in angrenzende Strukturen oder fixierte/ulzerierte Lymphknoten oder Fernmetastasen (<i>T1–T3 N3 M0–M1</i>)
	IVA Tumorinfiltration in oberes Drittel von Urethra/Vagina/Blase/Rektum oder fixierte oder ulzerierte inguinale LK (<i>T1–T2 N3 M0, T3 jedes N M0</i>)	IVA Tumor fixiert am Knochen oder fixierte/ulzerierte regionäre † Lymphknotenmetastasen; (<i>T3 oder N+ fixiert / ulzeriert, M0</i>)
	IVB Fernmetastasen (inkl. Tumorbefall der pelvinen LK) (<i>Jedes T jedes N M1</i>)	IVB Fernmetastasen (<i>Jedes T jedes N M1</i>)

Eigene Übersetzung und Darstellung in Anlehnung an die Darstellung der Tumorstadien in der ESGO-Leitlinie zum Vulvakarzinom.²¹

* Seit der FIGO-Klassifikation von 2021 erfolgt die Messung der Infiltrationstiefe von der Basalmembran des tiefsten angrenzenden Retekamms (epithelialer Leistenvorsprung der Basalmembran, der zwischen den dermalen Papillen hineinragt) zum tiefsten Punkt der Tumorerosion.

† inguinale Lymphknoten. M, Metastase; N, Lymphknoten; N+ = Lymphknotenmetastase; T = Tumor

2.6 Lymphabfluss der Vulva und Metastasierung

Das Lymphgefäßsystem besteht aus Lymphbahnen und -knoten.⁵⁶ Es dient dem Abtransport der Lymphe aus dem Gewebe. Die Lymphknoten haben zudem als sekundäre lymphatische Organe und Teil des Immunsystems eine Filter- und Antikörperreifungsfunktion.⁵⁶

Meist verlaufen die Lymphbahnen parallel zum Venensystem und lassen sich in ein tiefes und ein oberflächliches Lymphgefäßsystem unterteilen.

Der Lymphabfluss der Vulva erfolgt zunächst in die ipsilateralen oberflächlichen inguinalen Lymphknoten (Nodi lymphatici inguinales superficiales).¹ Die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten bestehen aus rund 10–20 Lymphknoten, die im Trigonum femorale situiert sind.^{1,52} Das Trigonum femorale wird kranial durch das Ligamentum inguinale, lateral durch die mediale Seite des Musculus sartorius und medial durch den Musculus adductor longus begrenzt.¹ Die Vena saphena magna durchquert das Trigonum femorale durch den Hiatus saphenus und mündet dort in die Vena femoralis.¹ Die oberflächliche Begrenzung bildet die Fascia lata.¹

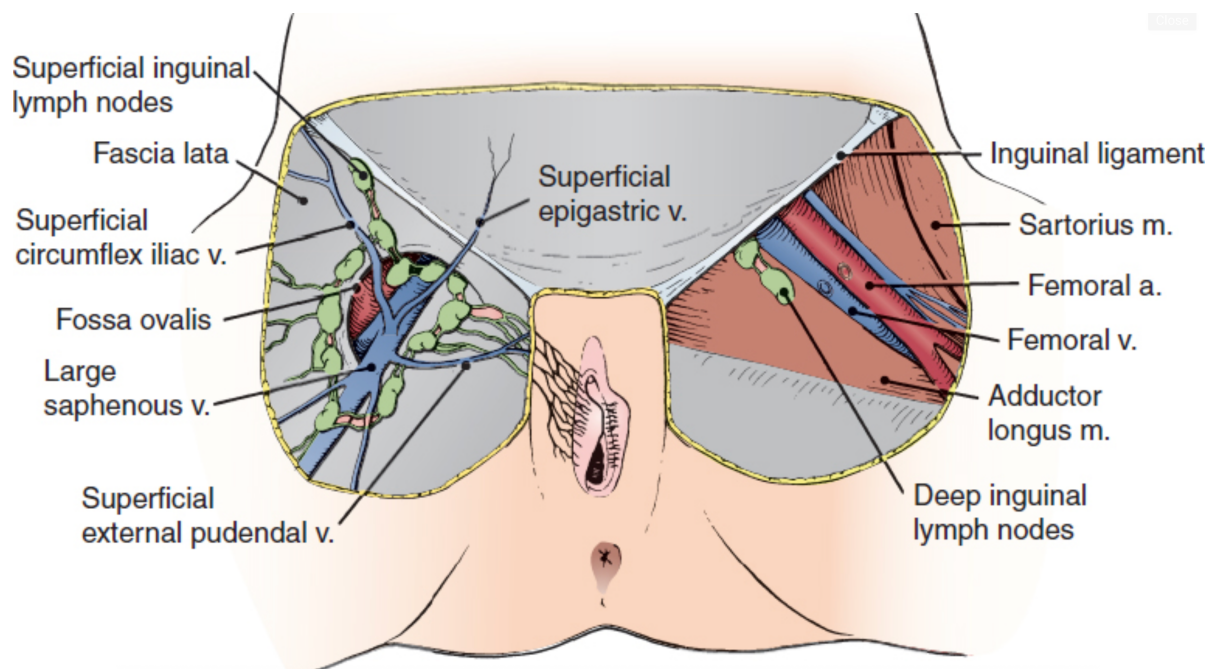


Abbildung 3: Lymphdrainage der Vulva und des Trigonum femorale

Abbildung zitiert aus dem Operationsatlas „Te Linde’s Operative Gynecology“¹

Von den oberflächlichen inguinalen Lymphknoten wird die Lymphe weiter in die tieferen inguinalen Lymphknoten (Nodi lymphatici inguinales profundi) geleitet, die aus etwa 3- bis 5 Lymphknoten bestehen und medial der Vena femoralis und unterhalb der Fascia cribrosa, im Bereich der Lacuna vasorum situiert sind.¹ Als kranialster dieser Lymphknoten gilt der Rosenmüller-Lymphknoten (auch Cloquet-Lymphknoten genannt), der sich in der Lacuna vasorum befindet.⁵² Die tiefen inguinalen Lymphknoten werden teilweise auch als femorale Lymphknoten bezeichnet.³⁶ Unter dem Begriff „inguinal“ oder „inguinofemoral“ werden im Folgenden sowohl die oberflächlichen als auch die tiefen inguinalen Lymphknoten zusammengefasst.

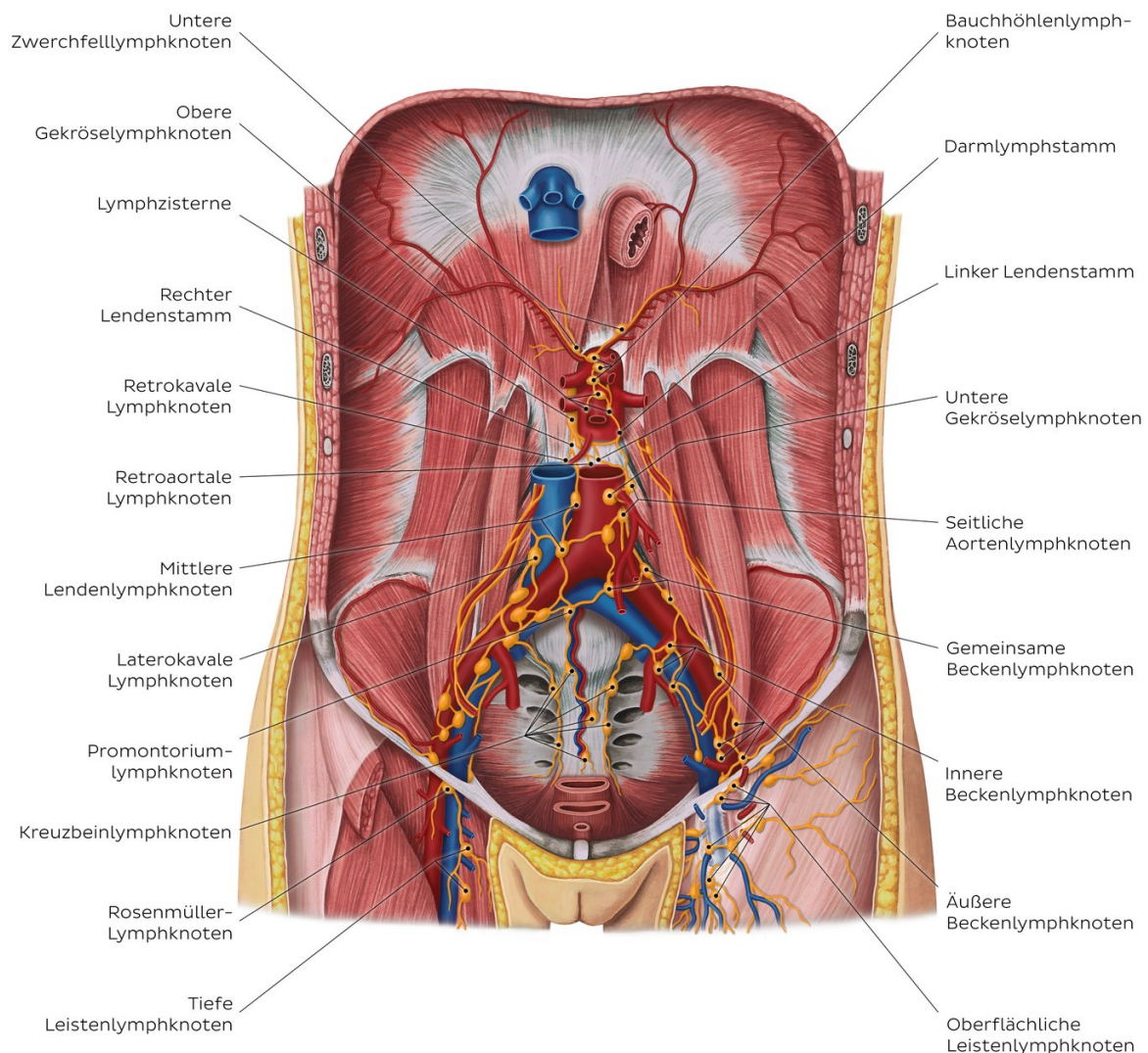


Abbildung 4: Lymphdrainage des Beckens und des Retroperitoneums

Abbildung zitiert aus Kenhub Anatomieabbildungen⁵⁶

Die weitere Lymphdrainage erfolgt über die Nodi lymphatici iliaci externi, die zu den pelvinen Lymphknoten gezählt werden, in die Lymphknoten entlang der Iliaca communis.⁵² Anschließend erfolgt der Lymphtransport in die Nodi lymphatici lumbales, die parallel zur Aorta abdominalis liegen.⁵⁶ Die Lymphe wird dabei vor allem in die lateralen aortalen (links) sowie paracavalen (rechts) Lymphknoten weitergeleitet, wobei Überschneidungen möglich sind.⁵⁶ Von dort aus gelangt die Lymphe schließlich über den Ductus thoracicus in die linksseitige Vena subclavia und somit in den Blutkreislauf.⁵⁶

Zentrale Strukturen der Vulva wie die Klitoris haben dabei einen bilateralen Lymphabfluss in die Lymphknoten beider Inguinalregionen.^{1,57} Lateral gelegene Strukturen weisen hingegen überwiegend, jedoch nicht ausnahmslos, einen unilateralen Lymphabfluss auf.^{1,57} Als zentrale Strukturen werden an der Vulva die Bereiche bezeichnet, die innerhalb eines Abstands von bis zu einem Zentimeter zur Mittellinie lokalisiert sind.³²

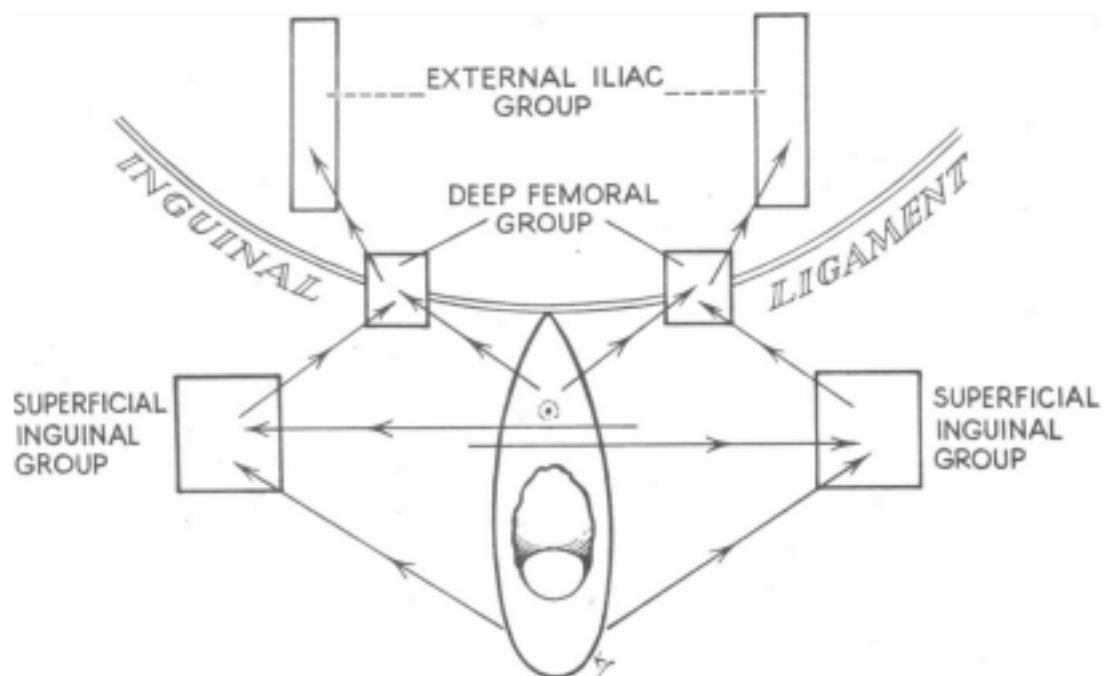


Abbildung 5: Schematische Darstellung der lymphatischen Metastasierung der Vulva

Abbildung zitiert aus „The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation for carcinoma“ von Way⁵²

Im Operationsatlas „Te Linde’s Operative Gynecology“ von Handa und Van Le wird angegeben, dass der Lymphabfluss der Klitoris auch direkt in die pelvinen Lymphknoten erfolgen kann.¹ Way beschrieb einen direkten Lymphabfluss der Klitoris in den Cloquet-Lymphknoten, der zu den tiefen inguinalen Lymphknoten gezählt wird und weiter eine direkte Drainage der distalen Vagina in die Nodi iliaci externi.⁵²

Im Gegensatz hierzu steht in der deutschen S2k-Leitlinie zum Vulvakarzinom von 2015, dass kein direkter Lymphabfluss von der Vulva in die pelvinen Lymphknoten existiert.³⁶ Hieraus ließe sich ableiten, dass das Auftreten von Skip-Metastasen (also die Metastasierung in eine mehr kranial gelegene Lymphknotengruppe unter Umgehung der nächstgelegenen) bei tumorfreien inguinalen Lymphknoten nicht zu erwarten ist.³⁶ Unabhängig davon scheint selbst im Falle eines existierenden Direktabflusses der Lymphe dieser so unbedeutend zu sein, dass ihm keine klinische Relevanz beigemessen wird.¹

Aufgrund der strukturierten und sequenziellen Lymphdrainage der Vulva stellen die inguinalen Lymphknoten in der Regel den ersten Ort einer metastatischen Ausbreitung dar.²² Eine hämatogene Metastasierung ist hingegen selten, ebenso wie Fernmetastasen bei tumorfreien inguinalen Lymphknoten.^{6,50} Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen erhöht das Risiko für Fernmetastasen indessen signifikant.⁵⁸

2.7 Lymphknotendiagnostik

Inguinale Lymphknotenmetastasen liegen zum Zeitpunkt der Diagnose beim frühen Vulvakarzinom in ca. 16,8–31,6 % der Fälle vor.^{6,31,54,57,59-62}

Die klinische Untersuchung der Leisten mittels Palpation oder bildgebender Verfahren wie Ultraschall, MRT oder (FDG-/PET-) CT ist zur Diagnose von Lymphknotenmetastasen nicht hinreichend zuverlässig und bei bis zu 30 % der Patientinnen mit klinisch unauffälligen Lymphknoten können in der histopathologischen Analyse dennoch Lymphknotenmetastasen gefunden werden.^{50,60,63} Daher ist die invasive Diagnostik der inguinalen Lymphknoten für alle Vulvakarzinompatientinnen mit einer Tumorf infiltration von über einem Millimeter (Tumorstadien \geq IB) sowie bei klinischem Lymphknotenbefall indiziert.^{22,64}

Bei lateraler Tumorlokalisation an der Vulva ist eine ipsilaterale Lymphknotendiagnostik ausreichend, wohingegen bei zentral gelegenen Tumoren eine bilaterale Lymphknotendiagnostik empfohlen wird.^{21,22,65} Allerdings liegt bei bis zu 25,3–33,3 % der lateral gelegenen Vulvakarzinome ein bilateraler Lymphabfluss vor.^{66,67} Sollte sich in der perioperativen Lymphographie ein bilateraler Lymphabfluss zeigen, ist daher auch bei lateral lokalisierten Tumoren eine beidseitige Lymphknotendiagnostik indiziert.^{49,68,69} Da das Risiko eines bilateralen Lymphabflusses auch mit zunehmender Tumorgröße steigt, wird bei Tumoren mit einer Ausdehnung von zwei bis vier Zentimetern – selbst bei lateralem Tumorsitz – ein beidseitiges Lymphknotenstaging empfohlen.^{32,36}

Auf die invasive Lymphknotendiagnostik kann bei Tumoren mit einer Infiltration von weniger als einem Millimeter (pT1a, FIGO-Stadium IA) aufgrund des nahezu nichtexistierenden Metastasierungsrisikos verzichtet werden.^{21,22,71}

Bei einer Vulvakarzinomgröße von unter vier Zentimetern ($T < 4$), Unifokalität und klinisch tumorfreien Lymphknoten kamen in den vergangenen beiden Jahrzehnten zwei Ansätze zur invasiven Lymphknotendiagnostik zur Anwendung.⁷² Einerseits die systematische inguinofemorale Lymphadenektomie (IFL), die lange Zeit als das Standardverfahren zur inguinalen Lymphknotendiagnostik galt und auch zur Therapie von Lymphknotenmetastasen genutzt wird.^{21,36, 57} Ziel der IFL ist die Entfernung einer Mindestanzahl von sechs bis zehn inguinalen Lymphknoten, um eine adäquate Diagnostik und gegebenenfalls Therapie zu gewährleisten.^{15,36,68,85} Zumeist wird die Entfernung sämtlicher Lymphknoten angestrebt, da sich die Prognose mit der Anzahl entfernter Lymphknoten verbessert.⁸⁶⁻⁸⁸ Andererseits das neuere Verfahren der Sentinellymphknotenbiopsie (SNB), das ausschließlich bei klinisch tumorfreien Lymphknoten eingesetzt wird und primär dem Staging dient.^{21,57} Bei der SNB werden – im Gegensatz zur systematischen IFL – nur der erste (die ersten) Lymphknoten entlang des Lymphabflussweges eines Tumors reseziert.^{15,36,68} Heutzutage hat die SNB die IFL als Standardverfahren zur Lymphknotendiagnostik beim unifokalen frühen Vulvakarzinom mit klinisch tumorfreien inguinalen Lymphknoten weitestgehend ersetzt.^{8,21,69}

2.7.1 Konzept der Sentinellymphknotenbiopsie

Als Sentinel- oder Wächterlymphknoten (SLN) wird der erste Lymphknoten oder die ersten Lymphknoten im Abflussgebiet eines Tumors bezeichnet. Das Konzept der SNB basiert auf der Annahme, dass bei tumorfreiem inguinalem SLN eine weiter entfernte Ausbreitung von Tumorzellen entlang des Lymphdrainagewegs unwahrscheinlich ist.⁷³ Voraussetzung für die SNB ist, dass der Lymphdrainageweg sequenziell und auch in einer Lymphographie darstellbar ist.

Eingeführt wurde die SNB 1977 durch Cabanas beim Peniskarzinom.⁷⁴ Cabanas konnte an 100 Patienten darstellen, dass der Lymphabfluss des Penis strukturiert zunächst in eine SLN-Gruppe erfolgte.⁷⁴ Daraufhin wurde an 46 Peniskarzinompatienten, eine SNB vorgenommen.⁷⁴ Lediglich im Falle eines tumorbehafteten SLN erfolgte eine komplettierende IFL.⁷⁴ Das 5-Jahres-Überleben betrug bei den Peniskarzinompatienten mit negativem SLN 90 %.⁷⁴ Heutzutage ist die SNB unter anderem beim Mammakarzinom ein etabliertes Verfahren, das bei erhaltener onkologischer Sicherheit, die mit der kompletten Lymphadenektomie verbundene Morbidität deutlich reduzieren konnte.⁷⁵

Der amerikanische Gynäkoonkologe Charles C. Levenback war im Jahr 1994 einer der ersten, der die SNB bei Vulvakarzinompatientinnen anwandte.⁷⁶ Im Laufe der Folgejahre wurden weitere Studien zu der Frage, wie zuverlässig der SLN beim Vulvakarzinom aufzufinden war und ob die SNB mit ausreichender Sicherheit Lymphknotenmetastasen erkennen konnte, durchgeführt.^{77,78}

Levenback et al. werteten 2012 in der „Gynecologic Oncology Group“ (GOG)-173 Studie die Zuverlässigkeit der SNB, inguinale Lymphknotenmetastasen zu erkennen, aus.⁶¹ Dafür wurden bei Vulvakarzinompatientinnen (n = 452) mit einer Tumorgöße von zwei bis sechs Zentimetern und klinisch unauffälligen Lymphknoten sowohl eine SNB als auch eine IFL durchgeführt.⁶¹ Für Karzinome von unter vier Zentimetern lag der Falsch-negativ-prädiktive-Wert für inguinale Lymphknotenmetastasen bei 2 % und die Sensitivität bei 91,7 %.⁶¹

Die onkologische Sicherheit der SNB bei Vulvakarzinompatientinnen wurde durch weitere Studien belegt, die Falsch-Negativ-Raten von unter 10 %, ^{61,79,80} eine Sensitivität von 95 %⁸⁰ und eine Spezifität von 100 %⁷⁹ nachweisen konnten. In etwa 2–8 % der Fälle kann der SLN in der Lymphographie nicht identifiziert werden, weshalb in diesen Fällen eine IFL durchgeführt wird.^{61,81,82}

2.7.1.1 Lymphographie – Detektionsmethoden des Sentinellymphknotens

Zur Detektion des SLNs der Vulva werden entweder eine präoperative Lymphoszintigraphie mit einem radioaktiven Tracer (meist Technetium-99m-markiertes Nanokolloid), eine Kombination aus radioaktivem Tracer und blauem Farbstoff oder ausschließlich blauer Farbstoff eingesetzt.⁸² Radioaktiver Tracer und blauer Farbstoff werden normalerweise präoperativ an zwei bis vier Stellen peritumoral injiziert.^{32,82} Der blaue Farbstoff kann unmittelbar präoperativ bei bereits narkotisierter Patientin injiziert werden.⁸² Durch den Transport des Farbstoffs entlang der Lymphabflussbahnen kann der SLN über die sichtbare Blaufärbung der inguinalen Lymphknoten identifiziert werden.⁸²

Bei der Applikation eines radioaktiven Tracers variierten die Injektionszeitpunkte von intraoperativ bis hin zum Vortag der Operation, wie im Cochrane Review von Lawrie et al. (2014) beschrieben.⁸² Wird ein radioaktiver Tracer angewandt, kann der SLN intraoperativ mithilfe einer Gammasonde lokalisiert werden, die durch akustische Signale auf erhöhte Radioaktivität hinweist.⁸²



Abbildung 6: Intraoperative Anwendung einer Gammasonde zur Identifikation des SLN

Abbildung zitiert aus dem Operationsatlas „Te Linde’s Operative Gynecology“¹

In den meisten Studien wurde ein SLN als detektiert gewertet, wenn er eine Aktivität aufwies, die entweder mindestens dem 5- bis 10-Fachen der Hintergrundaktivität entsprach oder 5–10 % der peritumoral applizierten Aktivität betrug.⁸² Die Inzision zur Entfernung des SLNs erfolgt unterhalb des Leistenbandes an der Stelle mit dem höchsten Messwert der Gammasonde und ist in der Regel geringer als die Inzision der IFL.¹

Sollte das Vulvakarzinom zum Zeitpunkt der SNB bereits vollständig reseziert worden sein, kann der Tracer auch um die Narbe herum injiziert werden.⁶¹ Die Detektionsrate des SLNs mit blauem Farbstoff und/oder radioaktivem Tracer lag in der Analyse von Levenback et al. (2012) nach stattgehabter Tumorresektion bei 87,5 %.⁶¹ Bei noch vorhandenem Tumor ergaben sich 93,1-prozentige Detektionsraten; der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,15$).⁶¹ Neben den oben aufgeführten Tracern wurden auch alternative Tracer getestet, um die Detektionsgenauigkeit zu erhöhen und den Untersuchungsaufwand zu reduzieren.

Ein Beispiel für einen alternativen Tracer ist Indocyaningrün (ICG), das mit Fluoreszenzfarbstoffen im nahen Infrarotbereich (NIR) gekoppelt ist.^{21,83} Ein entscheidender Vorteil von ICG besteht darin, dass es nicht ionisierend ist und somit weder strahlenbelastend ist noch nuklearmedizinische Ausrüstung erfordert.⁸³ Folglich könnte auch die stationäre Aufnahme zur Injektion des radioaktiven Tracers am Vortag vermieden und dadurch unter anderem Ressourcen und Kosten eingespart werden.⁸³ Koual et al. konnten in einem systematischen Review aus dem Jahr 2021 zeigen, dass ICG mit 89,7 bis 100% ähnliche Detektionsraten wie die konventionellen Tracer erreichte.^{21,83} Das ICG wurde zwar bereits in die ESGO-Leitlinie zum Vulvakarzinom von 2023 aufgenommen,²¹ war aber zum Studienzeitraum noch keine etablierte Alternative in deutschen Kliniken.³⁶

2.7.1.2 Pathologische Aufarbeitung des Sentinellymphknotens

Im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung des Sentinel-Lymphknotens (SLN) erfolgt zunächst eine orientierende HE-Färbung. Dabei wird der formalinfixierte Lymphknoten längs geteilt, und beide Hälften werden in 200 µm breiten Dünnschnitten auf Tumorzellen oder tumoröse Infiltrate untersucht.^{21,36,61,62,79} Dieses Verfahren wird auch routinemäßig an den in der IFL entnommenen Lymphknoten durchgeführt.³⁶ Die HE-Färbung ermöglicht die Differenzierung von intra- und extrazellulären Strukturen aufgrund unterschiedlicher Affinitäten zu Hämatoxylin und Eosin, wodurch pathologische Veränderungen identifiziert werden können. Im Falle einer negativen HE-Färbung des SLNs sollte ein sogenanntes Ultrastaging unter Verwendung immunhistochemischer Methoden durchgeführt werden, da diese Technik bei der Detektion kleinster Metastasen eine höhere Sensitivität aufweist als die alleinige HE-Färbung.^{21,57,61,62,70,77,84} Das Ultrastaging des SLNs gilt heutzutage als Standardverfahren in der pathologischen Aufarbeitung.²¹ Hierbei kommen insbesondere markierte Zytokeratinantikörper zum Einsatz.³⁶ Mithilfe dieser werden Zytokeratine angefärbt, wodurch Tumorzellen sichtbar gemacht und Metastasen einem Primärtumor zugeordnet werden können, da sich Zellen verschiedener Gewebe in den Charakteristika ihrer Zytokeratinexpression unterscheiden.³⁶

2.7.2 Sentinellymphknotenbiopsie vs. inguinofemorale Lymphadenektomie

Die prospektiven, multizentrischen GROINSS-V-Studien (Groningen International Studies on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer) untersuchen seit dem Jahr 2000 Vulvakarzinompatientinnen hinsichtlich verschiedener Fragestellungen zur Lymphknotendiagnostik und Therapie inguinaler Metastasen.^{57,62,70,72} Die Studien verfolgen dabei das übergeordnete Ziel, die durch die Vulvakarzinombehandlung verursachte Morbidität zu reduzieren.^{57,62}

2008 demonstrierten van der Zee et al. in der ersten Publikation der GROINSS-V-Studien (GROINSS-V I) die onkologische Sicherheit der SNB beim frühen Vulvakarzinom.⁵⁷ In der Studie wurden 403 Patientinnen mit einem Vulvakarzinom < 4 cm ohne klinisch palpable Lymphknoten – anstelle der bis dahin üblichen IFL – mit einer SNB behandelt.⁵⁷ Nur im Falle eines tumorbefallenen SLN erfolgte eine komplettierende IFL.⁵⁷ Die pathologische SLN-Analyse bestand zunächst in der routinemäßigen HE-Färbung.⁵⁷ Lediglich bei negativem Befund in der HE-Färbung, wurde ein Ultrastaging durchgeführt.⁵⁷ Im Falle von mehreren inguinalen Metastasen oder von einem extranodalen Tumorbefall schloss sich an die IFL eine inguinale (± pelvine) Radiatio an.⁵⁷

Nodal-negative SNB-Patientinnen mit unifokalem Tumorbefall (n = 259) wurden dann über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten auf Lokal- und Leistenrezidive sowie OS und krankheitsspezifisches Überleben (DSS) untersucht.⁵⁷ Die inguinalen Rezidivraten lagen bei 2,3 % und das 3-Jahres-Überleben bei 97 %.⁵⁷

Weitere Studien bestätigten, dass die SNB der IFL hinsichtlich des OS und DSS nicht unterlegen war und dass bei Patientinnen mit tumorfreien Lymphknoten nach SNB nur niedrige Leistenrezidivraten beobachtet wurden.^{57,63,68,81,84,90,91}

Bei tumorbefallenem SLN wird eine komplementierende IFL durchgeführt, die in diesem Fall das Überleben nachweislich verbessern kann.^{88,92} Die Größe der im SLN gefundenen Metastase korreliert dabei mit dem Risiko weiterer inguinaler Metastasen außerhalb des SLNs.⁷⁰ Der therapeutische Nutzen der IFL sollte jedoch nur bei inguinalen Lymphknotenmetastasen vorhanden sein und folglich bei tumorfreien Lymphknoten entfallen.⁹³ Dies wird durch vergleichbare Leistenrezidivraten nach SNB und IFL (0–5,3 % respektive 0–5 %) beim frühen Vulvakarzinom unterstützt.^{57,63,68,80,81,84,86,90,91}

Die IFL geht zudem mit einem hohen Risiko für mittelbare und unmittelbare postoperative Komplikationen einher.^{94,95} Zu den häufig diagnostizierten und potenziell stark beeinträchtigenden Komplikationen der IFL zählen insbesondere Wunddehiszenzen und -infektionen, Erysipele und Lymphozelen.^{94,96} Lymphozelen sind lymphatische Flüssigkeitsansammlungen, etwa in der Leiste, die typischerweise kurz nach einem chirurgischen Eingriff auftreten. Darüber hinaus können Lymphödeme der unteren Extremität infolge eines gestörten Lymphabflusses nach IFL entstehen.⁹⁷

Als Kurzzeitmorbidity werden direkt im Anschluss an die Operation (oder innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage)⁹⁵ auftretende, meist reversible Komplikationen wie Wunddehiszenzen, Infektionen oder Lymphozelen gerechnet.⁹⁴

Unter die Langzeitmorbidity werden Komplikationen gezählt, die frühestens 30 Tage postoperativ auftreten oder über diesen Zeitraum hinaus bestehen.⁹⁴ Dazu gehören insbesondere Erysipele sowie Lymphödeme.⁵⁷ Das Lymphödem tritt teilweise sogar erst Monate bis Jahre nach einer IFL oder einer adjuvanten Radiatio der Leistenregion auf und nimmt in vielen Fällen einen chronischen Verlauf.^{94,95}

Die nodal-negativen SNB- und die nodal-positiven IFL-Patientinnen der GROINSS-V I-Studie wurden über zwei Jahre hinweg in zweimonatlichen Abständen auf Kurz- und Langzeitmorbidity untersucht.⁵⁷ Die Kurzzeitmorbidityparameter Wundheilungsstörung und Cellulitis, sowie die als Langzeitmorbidity definierten Diagnosen wie ein rezidivierendes Erysipel oder ein Lymphödem traten nach SNB signifikant seltener als nach IFL auf.⁵⁷ Auch andere Studien zeigten, dass die mit der Lymphadenektomie assoziierte Morbidity, wie Lymphödem, Lymphozelen, Wundheilungsstörungen, Infektionen und sexuelle Beeinträchtigungen durch die SNB nachweislich reduziert werden konnte.^{57,68,69,89,98,99} Insbesondere mit Lymphabflussstörungen einhergehende Diagnosen wie eine Lymphozele⁸¹ oder ein Lymphödem (32,1–73 %^{94,97,100} vs. 0–5,9 %^{68,96,97}) traten häufiger nach der IFL als nach der SNB auf. Das Vorliegen einer Lymphozele kann wiederum das Risiko, eine Wundinfektion zu entwickeln, erhöhen.⁹⁴

Die erhebliche Morbiditätsreduktion durch die SNB ist auch deshalb ein essenzieller und in der Therapieentscheidung zu berücksichtigender Faktor, da sich viele Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Senium befinden und ein höheres Alter per se das Risiko für Komplikationen und physische Beeinträchtigungen erhöhen kann.^{4,94}

Die Behandlung des Vulvakarzinoms kann die Lebensqualität (QoL) durch Einschränkungen körperlicher, emotionaler, sozialer und sexueller Funktionen, sowie durch Veränderungen des Körperbildes negativ beeinflussen.¹⁰¹ Viele Studien zu funktionellen und insbesondere zu sexuellen Beeinträchtigungen fokussierten sich auf die durch die vulväre Operation verursachten Beeinträchtigungen, die weitestgehend unabhängig von der Art des inguinalen Lymphknoten-eingriffs auftreten können (siehe Abschnitt 2.8.1.).

Jedoch können auch Lymphadenektomie und damit einhergehende Lymphabflussstörungen einen negativen Einfluss auf die QoL, das Sexualleben und die körperliche Aktivität haben.^{98,99,102} Lymphödeme beeinträchtigen etwa durch chronische Schmerzen oder durch eine aufwendige Behandlung die Bewältigung alltäglicher Aufgaben und die berufliche Leistungsfähigkeit.^{36,103} In der prospektiven Studie von Novackova et al. waren SNB-Patientinnen (n = 12) sechs Monate postoperativ im Vergleich zum präoperativen Zustand in keinem Parameter der QoL signifikant beeinträchtigt, wohingegen IFL-Patientinnen (n = 24) häufiger über Lymphödeme und Fatigue berichteten.¹⁰⁴ Ein Jahr nach der Operation wiesen die IFL-Patientinnen in der Auswertung von Novackova et al. zudem signifikant schlechtere Werte hinsichtlich kognitiver Funktionen und Körperbild im Vergleich zu den SNB-Patientinnen auf.¹⁰⁴

Neben Aspekten der onkologischen Sicherheit, der Morbidität und der QoL stellt auch die Kosteneffizienz einen relevanten Parameter bei der Implementierung neuer Verfahren dar. Durch die Einführung der SNB konnten die OP-Zeit und der stationäre Aufenthalt im Vergleich zur IFL signifikant verkürzt werden,^{57,81} was eine geringere Belastung für das Gesundheitssystem darstellen dürfte. Auch die Lymphödembehandlung kann zu einer zusätzlichen finanziellen Belastung führen.¹⁰³ IFL-Patientinnen haben häufiger als SNB-Patientinnen finanzielle Schwierigkeiten.⁹⁹ Zusätzliche potenzielle Kostenfaktoren könnten sich unter anderem durch produktivitätsbedingte Verluste oder eine erhöhte Inanspruchnahme von Krankenkassenleistungen infolge prolongierter Arbeitsunfähigkeiten ergeben. Unter Berücksichtigung des onkologischen Outcomes sowie der therapieassoziierten Morbidität zeigten McCann et al. in einer im Jahr 2015 publizierten Analyse, dass die SNB verglichen mit der IFL die kosteneffizientere Variante war.¹⁰⁵

2.7.3 Lymphknotendiagnostik bei nicht-plattenepithelialen Vulvakarzinomen

Nicht-plattenepitheliale Vulvakarzinome stellen eine äußerst heterogene Gruppe dar, für die aufgrund der Seltenheit dieser Tumorentitäten und der damit verbundenen begrenzten Datenlage oft einheitliche Behandlungsrichtlinien oder Aussagen zur Prognose fehlen.

Sofern keine weiteren Risikofaktoren wie etwa ein junges Alter von unter 40 Jahren vorliegen, ist eine invasive Lymphknotendiagnostik auch beim malignen Melanom erst ab einer Infiltrationstiefe von über einem Millimeter indiziert.^{32,38} Die Fallzahlen in Studien zum Vergleich der SNB mit der IFL beim malignen Melanom der Vulva sind zwar gering, ein Review zum Vergleich beider Verfahren zeigt jedoch keine Unterschiede im Überleben.³⁸

Die Therapie des Karzinoms der Bartholinischen Drüsen schließt die Lymphadenektomie aufgrund des Risikos der lymphogenen Metastasierung mit ein, die SNB ist hier jedoch keine etablierte Alternative zur IFL.^{1,107}

Das verruköse Karzinom wächst vorrangig lokal invasiv und metastasiert selten.¹ Daher ist die lokale Therapie meist ausreichend und eine Lymphknotendiagnostik nicht notwendig.¹

Beim vulvären extramammären Pagetkarzinom gibt es keine eindeutigen Aussagen zum Stellenwert der SNB in der invasiven Lymphknotendiagnostik.^{32,42}

Die hohen Lokalrezidivraten beim vulvären extramammären Pagetkarzinom erfordern häufig mehrfache lokale und inguinale Resektionen,⁴² was die Durchführung einer SNB zumindest in der Rezidivsituation erschweren könnte.⁶⁶

2.8 Therapie

2.8.1 Lokalthherapie des Vulvakarzinoms

Das Behandlungsziel der Lokalthherapie besteht darin, den Tumor vollständig und mit histologisch tumorfreien Rändern zu entfernen.²¹

Das seit den 1940er Jahren etablierte Verfahren der sogenannten En-bloc-Resektion, das insbesondere durch Way bekannt wurde und bei dem die Vulva sowie sämtliche inguinale Lymphknoten beidseitig in einem zusammenhängenden Präparat entfernt werden, war mit einer hohen Inzidenz von Wundheilungsstörungen und Infektionen sowie einer perioperativen Mortalität von bis zu 16 % assoziiert.^{52,94,108}

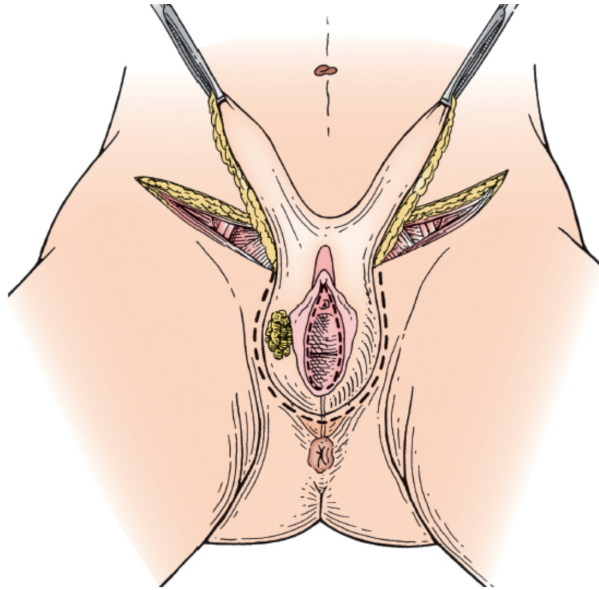


FIGURE 23.5 Classic en bloc resection for total radical vulvectomy and bilateral inguofemoral lymphadenectomy.

Abbildung 7: En-bloc-Resektion

Zitiert aus dem Operationsatlas „Te Linde’s Operative Gynecology“¹

Bereits ab den 1980er-Jahren konnte unter anderem durch die Arbeiten von Hacker et al. gezeigt werden, dass auch ein weniger radikales Vorgehen – die sogenannte Drei-Schnitt-Technik mit separaten Hautinzisionen für Vulva und beide Leisten – onkologisch sicher war.¹⁰⁸ Dies führte dazu, dass die En-bloc-Resektion zunehmend durch diese Drei-Schnitt-Technik (also eine (Hemi-)Vulvektomie mit bilateraler IFL) ersetzt wurde, was die Morbidität reduzieren konnte.^{94,108}

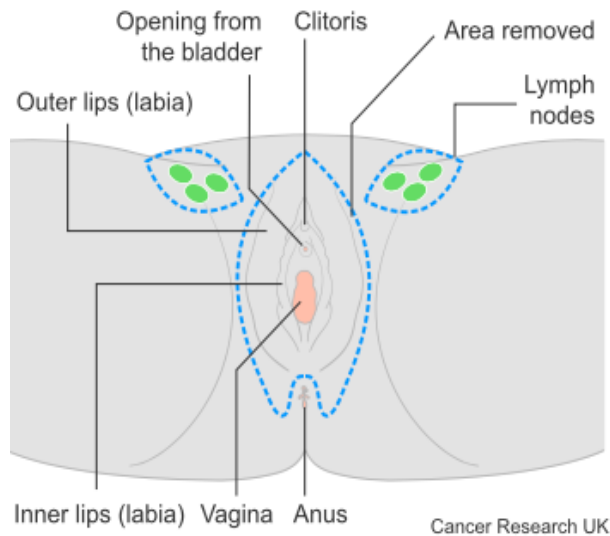


Abbildung 8 Drei-Schnitt-Technik: Vulvektomie mit bilateraler Lymphadenektomie

(© Cancer Research UK (2002) All rights reserved. Information taken 24.04.2025)

Heutzutage ist man beim frühen Vulvakarzinom dazu übergegangen, anstelle der kompletten Vulvektomie eine weniger invasive lokale radikale Exzision oder eine partielle Vulvektomie durchzuführen, bei der lediglich der Tumor mit einem ausreichenden Randabstand zum gesunden Gewebe und unter bestmöglichem Erhalt der Anatomie exzidiert wird.^{21,65,85}

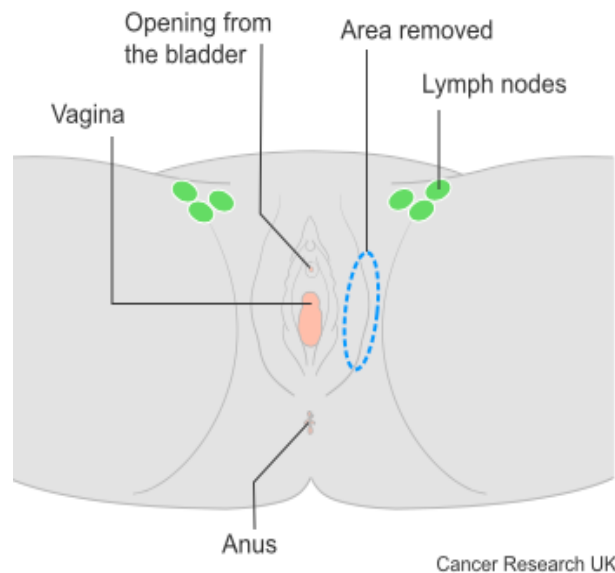


Abbildung 9: Lokale radikale Exzision

(© Cancer Research UK (2002) All rights reserved. Information taken 24.04.2025)

Im Vergleich zur kompletten Vulvektomie hat die lokale radikale Exzision bei ähnlichen Lokalrezidivraten niedrigere Komplikationsraten.^{8,65,71,94,109} Vulvektomien kommen heutzutage nur mehr in fortgeschrittenen Stadien zur Anwendung.²¹ Im Falle von lokal weit fortgeschrittenen Tumoren kann selbst eine modifizierte En-bloc-Resektion in Einzelfällen weiterhin notwendig sein.^{1,21,36} Lokal in angrenzende Strukturen infiltrierende Karzinome können eine Teilresektion von Darm, Vagina, und/oder Blase/Urethra oder eine Exenteration, Kolpektomie und/oder Zystektomie erforderlich machen.³² Häufig kann eine neoadjuvante Therapie zu einer Tumoregression führen, wodurch der operative Umfang reduziert und der Erhalt wesentlicher Funktionen wie der Kontinenz angestrebt werden kann.^{1,36}

Während Einigkeit darüber besteht, dass der Tumor mit einem tumorfreien Resektionsrand entfernt werden sollte, um das Risiko für Rezidive und Mortalität zu senken,^{110,111} ist der Einfluss eines zu geringen Resektionsabstands sowie die optimale Breite eines sicheren Resektionsrandes weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.²¹ Folglich variieren die Empfehlungen zur erforderlichen Randbreite. Der FIGO-Report „Cancer of the Vulva“ von 2021 sowie der Operationsatlas „Te Linde’s Operative Gynecology“ empfehlen einen makroskopischen Randabstand von mindestens zwei Zentimetern.^{1,22}

Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich der mikroskopisch gemessene Abstand aufgrund von Schrumpfung des Präparats von den makroskopischen Maßen unterscheiden kann.³ In einer Studie von de Hullu et al. (2002) war ein mikroskopischer Resektionsrand von ≤ 8 mm im Vergleich zu einem Randabstand von > 8 mm mit einer signifikant erhöhten Lokalrezidivrate assoziiert (22,5 % vs. 0 % ($p = 0,002$)).¹⁰⁹ Im Gegensatz dazu fanden Wölber et al. (2016) bei einem Vergleich kontinuierlicher Randabstände zwischen zwei und zwölf Millimetern keinen signifikanten Einfluss der Breite des Randabstands auf die Lokalrezidivrate.⁵³ Auch andere Untersuchungen konnten beim Vergleich von Resektionsrändern unter und über 5 mm,¹¹² bzw. 8 mm^{53,112,113} keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die ESGO rät derzeit zu einem tumorfreien Resektionsrand, der – basierend auf aktueller Studienlage – mit einer minimalen Breite von zwei bis drei Millimetern als ausreichend angegeben wird.²¹ In Deutschland wird ein minimaler tumorfreier Randabstand von drei Millimetern angestrebt.^{32,36} Die optimale Randbreite kann darüber hinaus in Abhängigkeit von der Tumorkomposition variieren.²¹ In funktionell wichtigen oder sensiblen Arealen wie der Klitoris wird häufig ein schmalere Resektionsrand als etwa an den Labia majorae oder dem Perineum akzeptiert.²¹ Da die Rezidivraten möglicherweise in Abhängigkeit von Risikofaktoren wie einer HPV-Infektion oder einem Lichen sclerosus variieren, könnte es künftig von Bedeutung sein, die Resektionsrandbreite zudem individuell an das jeweilige Risikoprofil der Patientin anzupassen.¹² Neben der Resektionsrandbreite sind auch präkanzeröse Läsionen oder ein LS im Randbereich mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert.^{16,18,110,112}

Die vulväre Operation kann sexuelle Beeinträchtigungen verursachen, welche mit der Invasivität des Eingriffs korrelieren und bei der weniger invasiven radikalen lokalen Exzision geringer ausgeprägt sind als bei der kompletten Vulvektomie oder der En-bloc-Resektion.¹¹⁴

Sexuelle Beeinträchtigungen können unmittelbar postoperativ durch behandlungsbedingte Folgeerscheinungen wie Vernarbungen, Introitusverengungen oder Nervenschäden, die Schmerzen oder ein reduziertes Empfinden verursachen können, entstehen.^{98,114} Auch mittelbare Folgen durch den operativen Eingriff wie die veränderte weibliche Morphologie und das dadurch herausgeforderte Körperbild oder Schwierigkeiten in der Paarbeziehung können das Sexualleben verändern.^{102,114}

Darüber hinaus kann durch den vulvären Eingriff die funktionelle Anatomie insbesondere von Urethra oder Analsphinkter beschädigt werden, was Urin- oder Stuhlinkontinenz zur Folge haben kann.^{96,97} Eine Inkontinenz kann als schamhaft erlebt werden, was wiederum negative psychosexuelle Auswirkungen haben könnte.

2.8.2 Therapie von Präkanzerosen

Behandlungsoptionen der HSIL bestehen in der topischen Imiquimodbehandlung, dem Virostatikum Cidofovir, dem topischen 5-Fluoruracil, der chirurgischen Exzision oder der Laserevaporation.^{32, 36} Xavier et al. wiesen in 13,3 % der behandelten Dysplasien eine Progression zum invasiven Vulvakarzinom nach.³⁵ Die Multifokalität präkanzeröser Läsionen wird als ein wichtiger Risikofaktor für die Progression zu einem invasiven Tumor angesehen.^{34,35}

In einem Cochrane Review von Lawrie et al. lagen die Heilungsraten der HSIL (uVIN) nach 5–12 Monaten bei ca. 50 % für sämtliche Therapieoptionen.³⁴

Bei Verdacht auf ein okkultes Karzinom sollte die chirurgische der medizinischen Behandlung vorgezogen werden.³⁴

Aufgrund des hohen Risikos der Karzinomentwicklung aus einer dVIN besteht deren Therapie in der kompletten Exzision.^{32,40}

Der nicht-invasive extramammäre Morbus Paget der Vulva kann ebenfalls mittels topischem Imiquimod oder Laserevaporation, aber auch durch photodynamische Therapie oder Strahlentherapie behandelt werden.³²

2.8.3 Lokaltherapie von nicht-plattenepithelialen Vulvakarzinomen

In Analogie zur Behandlung des plattenepithelialen Vulvakarzinoms besteht die Lokaltherapie auch bei anderen Tumorentitäten der Vulva im Frühstadium meist in einer radikalen lokalen Exzision.⁴²

Das frühe Karzinom der Bartholinischen Drüsen wird zunehmend mit einer radikalen lokalen Exzision und nicht mehr mit einer Vulvektomie behandelt.^{1,37,65,107}

Beim Basalzellkarzinom wird laut dem Operationsatlas „Te Linde’s Operative Gynecology“ eine modifizierte radikale Vulvektomie empfohlen.¹

Das maligne Melanom wird lokal mittels radikaler lokaler Exzision entfernt.³² Im Gegensatz zum plattenepithelialen Vulvakarzinom, variiert die empfohlene Breite des tumorfreien Randabstands beim malignen Melanom in Abhängigkeit von der Tumordicke, die mit Hilfe der Breslow-Skala unterteilt wird.³²

Dabei ist bei einer Tumordicke von unter zwei Millimetern ein Randabstand von einem Zentimeter, bei einer Tumordicke von über zwei Millimetern hingegen ein Randabstand von über zwei Zentimetern notwendig.¹

Das vulväre Sarkom wird ebenfalls lokal radikal exzidiert und oft mit einer (neo-)adjuvanten Therapie kombiniert.^{1,43}

Die Therapie des extramammären Pagetkarzinoms der Vulva besteht aufgrund des hohen Rezidivrisikos in der radikalen lokalen Exzision mit großzügigem Randabstand.^{32,42}

2.8.4 Therapie von Leisten- oder Fernmetastasen und adjuvante Therapie

Bei Mikrometastasen (Metastasen von unter zwei Millimetern) im SLN kann auf eine komplettierende IFL verzichtet werden und eine adjuvante Radiotherapie der inguinalen sowie der iliakalen Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 45–50 Gy wird als ausreichend erachtet.^{22,32} Bei inguinalen Makrometastasen (> 2 mm) im SLN kann die komplettierende IFL das Leistenrezidivrisiko im Vergleich zur alleinigen Radiatio deutlich reduzieren (6,9 % vs. 22 %).⁶² Liegen mehr als eine inguinale Lymphknotenmetastase, eine Lymphknotenmetastase von über 5 mm³² oder ein extrakapsuläres Metastasenwachstum vor, sollte über die IFL hinaus eine adjuvante Radiatio, oder eine kombinierte Radiochemotherapie erfolgen.^{21,88} Bei multiplem Lymphknotenbefall und/oder extrakapsulärem Wachstum kann die Bestrahlungsdosis auf 54 bis 56 Gy erhöht oder durch eine gezielte Dosisanhebung (Boost) auf bis zu 66 Gy komplettiert werden.^{21,39} Eine Platin-/Taxan-basierte Radiochemotherapie kann insbesondere bei HPV-Assoziation die Prognose verbessern.²³ Bei tumorbefallenen inguinalen Lymphknoten (sowie bei suspekten pelvinen Befunden in der Bildgebung) können auch die nachfolgenden Lymphknoten entlang der Lymphabflussbahnen, die pelvinen Lymphknoten, entfernt werden.^{21,32,54} Die Bestrahlung befallener pelviner Lymphknoten kann das Überleben im Vergleich zur pelvinen Lymphadenektomie verbessern.⁸⁸ In fortgeschrittenen Tumorstadien stellen die (neo)adjuvante Radio(chemo)therapie Behandlungsalternativen oder -komplettierungen zur Chirurgie dar.^{36,54,88}

Lange Zeit wurde bei Nachweis einer ipsilateralen inguinalen Metastase routinemäßig auch eine Lymphadenektomie der kontralateralen Seite durchgeführt.⁷⁰ Neuere Studien aus den Jahren 2022 und 2025 zeigten jedoch, dass das Risiko einer kontralateralen inguinalen Lymphknotenmetastase sogar im Falle eines ipsilateralen Tumorbefalls mit etwa 2,9–3,1 % gering ist.^{46,67} In der ESGO-Leitlinienversion von 2023 wird die kontralaterale Lymphadenektomie bei unilateralem Lymphknotenbefall nur noch als optional angegeben.²¹

Zunehmend wird beim Vulvakarzinom der Einsatz individualisierter adjuvanter Therapiekonzepte untersucht. In Einzelfällen werden bereits monoklonale Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie angewandt.^{21,116} Auch Immuncheckpoint-Inhibitoren werden verstärkt in die Behandlung von Vulvakarzinomen integriert.²¹ Weiter kann etwa der Nachweis von molekularen Markern wie einer Mismatch-Repair-Defizienz (MMR), die zu Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und erhöhter Tumormutationslast führt, einer individualisierten Therapie zugrunde liegen.¹¹⁶ Derartige Ansätze sind aktuell jedoch primär der Rezidivtherapie vorbehalten oder Gegenstand der Forschung und bisher noch nicht in onkologische Leitlinien zur Primärbehandlung von Vulvakarzinomen aufgenommen.^{22,32,116}

Eine systematische Übersicht und Metaanalyse von Li et al. aus dem Jahr 2024 an Vulvakarzinompatientinnen (n = 3967), die unter anderem die Studien von Alonso et al., Kortekaas et al. und Wölber et al. (2021a) einschloss, wies dem HPV-assoziierten Vulvakarzinom ein signifikant verbessertes Ansprechen auf eine Bestrahlung zu.¹¹⁵ Potenzielle Unterschiede in der Radiochemosensitivität und der Inzidenz inguinaler Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der HPV-Assoziation könnten darauf hinweisen, dass der HPV-Status auch bei der Wahl der adjuvanten Therapie zukünftig mehr berücksichtigt werden sollte.^{12,24,31,115} Die deutsche S2k-Leitlinie zum Vulvakarzinom von 2015 bewertete die Datenlage als noch zu ungewiss, als dass therapeutische Konsequenzen in Abhängigkeit von der HPV-Assoziation gezogen werden könnten.³⁶

In dem systematischen Cochrane Review als auch in der WHO-Klassifikation weiblicher genitaler Tumore von 2020 wurden beim extramammären Pagetkarzinom der Vulva HER2-Überexpressionen beschrieben.^{23,42} Dies eröffnet prinzipiell die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit HER2-Antikörpern wie Trastuzumab, analog zur Behandlung des mammären Morbus Paget.³² Zur Radiochemotherapie beim vulvären extramammären Pagetkarzinom gibt es noch keinen etablierten Konsens.³²

2.9 Nachsorge

Die ESGO empfiehlt, Nachsorgeuntersuchungen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärbehandlung im Abstand von drei bis vier Monaten durchzuführen, gefolgt von halbjährlichen bis jährlichen Kontrollen in den darauffolgenden drei Jahren.²¹ Insbesondere bei Patientinnen mit zugrunde liegenden inflammatorischen vulvären Hautkrankheiten sind auch nach dieser initialen Nachsorge regelmäßige gynäkologische Kontrolluntersuchungen angeraten.²¹ Allerdings lässt die derzeitige Datenlage zu Nachsorgekonzepten keine eindeutigen Aussagen zu.²¹ Die Nachsorge sollte eine sorgfältige klinische Untersuchung der Vulva sowie der Leistenregion umfassen, auch wenn die Sensitivität der klinischen Untersuchung der Leisten zur Detektion von Leistenrezidiven begrenzt ist.¹¹⁷ Eine prospektive Studie von Powner et al. aus dem Jahr 2018 zeigte vielversprechende Ergebnisse für die sonographische Früherkennung von Leistenrezidiven.¹¹⁸

2.10 Rezidive und Rezidivtherapie

Das Rezidivrisiko steigt mit fortgeschrittenem Tumorstadium, welches durch Faktoren wie Tumorgöße, die Infiltrationstiefe, Fernmetastasen, eine höhere Entdifferenzierung und sowohl das Vorhandensein als auch die Anzahl von Lymphknotenmetastasen, die wiederum bei ausgedehnteren Tumoren häufiger vorkommen, definiert wird.^{9,55,61,68,69,71,86,93,111,112}

Außerdem können zugrunde liegende und/oder fortbestehende Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder eines de novo Tumors erhöhen.^{12,13,15-20} Darüber hinaus erhöht sich das Rezidivrisiko bei einer Invasion der Tumorzellen in den lymphovaskulären Gefäßraum (LVSI) oder im Falle einer perineuralen Tumordinvasion (PNI).^{58,119,120} Studien zur PNI wiesen eine solche bei 52,4–59,6 % der inkludierten Vulvakarzinompatientinnen nach.^{111,120}

Der Einfluss einiger Risikofaktoren wird indes kontrovers diskutiert. Etwa die prognostische Relevanz des histologischen Differenzierungsgrades.¹⁵ Eine fortgeschrittene Entdifferenzierung geht häufig auch mit einem größeren Tumor, einer LVSI und Lymphknotenmetastasen einher, was die isolierte Bewertung des Differenzierungsgrades als unabhängigen prognostischen Faktor erschwert.^{86,119}

Lokalrezidive treten bei 7,4–36 % der Vulvakarzinompatientinnen auf.^{18,47,53,57,58,63,68,72,120} Die Vulva stellt mit 53,4–60,9 % die häufigste Lokalisation für ein Rezidiv dar.^{47,58,63} Das Risiko nach dem ersten Lokalrezidiv an einem weiteren zu erkranken, liegt bei bis zu 48,7–72 %, ^{18,72} und verdeutlicht die Relevanz persistierender Risikofaktoren. Mehrere multivariate Analysen zeigten, dass Lokalrezidive beim Vulvakarzinom stärker mit einem LS,¹⁶ einem erhöhten Alter,¹⁸ einer LVSI¹¹⁹ oder einem zu geringen Randabstand, bzw. einer unvollständigen Resektion^{3,53} als allein mit dem Tumorstadium assoziiert sind. Zwar gelten auch Tumorgröße und -infiltration als potenziell relevante Einflussgrößen, wengleich ihre Unabhängigkeit schwer zu beurteilen ist, da sie oft mit anderen Risikofaktoren koexistieren.^{15,47,53}

Lokalrezidive treten meist in den ersten zwei bis drei Jahren nach der Primärdiagnose auf, können aber auch später entstehen.^{18,63,66,72,91} Besonders Patientinnen mit LS oder fortbestehenden Risikofaktoren weisen ein erhöhtes Risiko für spät auftretende Rezidive und de novo Karzinome auf.^{12,16,23} Bei Spätrezidiven ist eine Unterscheidung von neuen Primärtumoren oft schwierig.^{70,121} Auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen kann mit einem höheren Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert sein.^{57,58,122}

Leistenrezidive treten überwiegend innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtherapie auf.^{18,64,89,91,123} Bei Patientinnen mit Vulvakarzinom im Frühstadium und mit initial tumorfreien inguinalen Lymphknoten liegen die Leistenrezidivraten nach SNB oder IFL im niedrigen einstelligen Bereich.^{57,63,68,79-81,84,90,91} Im Gegensatz dazu steigt das Rezidivrisiko bei Lymphknotenmetastasen zum Diagnosezeitpunkt – je nach Stadium und Therapie – auf 6,9–40 %.^{58,64,89} Das Auftreten von Leisten- oder Fernrezidiven reduziert das Überleben von Vulvakarzinompatientinnen maßgeblich.^{18,58,72}

Ein schlechter Differenzierungsgrad des Tumors, eine hohe Anzahl befallener Lymphknoten sowie eine zu geringe Anzahl in der IFL entfernter Lymphknoten gelten als Risikofaktoren für das Auftreten von Leistenrezidiven und ein reduziertes DFS.^{50,55,58,86,111}

Im Falle eines Lokalrezidivs im FIGO-Stadium I und eines Zustands nach SNB in der Primärbehandlung erfolgen die lokale radikale Exzision des Rezidivs und eine IFL.²¹ Van Doorn et al. testeten 2016 an 27 Patientinnen, ob die SNB auch in der Rezidivsituation eine onkologisch sichere Alternative zur IFL darstellen könnte.⁶⁶ Der SLN konnte bei 77 % der Patientinnen und in 84 % der Leisten detektiert werden.⁶⁶ Die Detektionsraten lagen somit unter den bis zu 95-prozentigen Raten der SNB zum Zeitpunkt der Erstoperation.^{61,66,79} Dies deutet darauf hin, dass die SNB in der Rezidivsituation – und insbesondere bei Zustand nach SNB – technisch anspruchsvoller sein könnte.^{63,66} Ursächlich für die niedrigeren Detektionsraten können anatomische Veränderungen, ein alterierter Lymphabfluss oder Vernarbungen nach Primärtherapie oder Bestrahlung sein.⁶⁶

Die Therapie des Leistenrezidivs besteht – sofern möglich – in einer IFL oder einem chirurgischen Debulking (gezielte Entfernung sämtlicher befallener Lymphknoten), meist in Kombination mit einer adjuvanten Radiatio oder kombinierten Radiochemotherapie^{21,123} – vorausgesetzt, es liegen keine Fernmetastasen vor und die Leiste wurde bislang nicht bestrahlt.³² Tritt indessen ein Rezidiv in einer bereits vorbehandelten (operierten und/oder bestrahlten) Leiste auf, ist die therapeutische Situation erheblich limitiert.¹²³ Sollte eine kurative Therapie erwogen werden, kann ein erneutes Debulking in Kombination mit wiederholter Bestrahlung oder systemischer Therapie erfolgen – abhängig von der Vorbehandlung, dem Allgemeinzustand und dem Ausmaß der Tumorausbreitung.^{32,123}

2.11 Prognose

Laut dem Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts aus den Jahren 2019/2020 liegt das relative 5-Jahres-OS beim Vulvakarzinom stadienübergreifend bei etwa 70 %.⁴ Die Überlebensraten variieren stark je nach Tumorstadium und liegen in Deutschland bei 88–91,9 % im Stadium I, 65,1–75 % im Stadium II, 50–51,8 % im Stadium III und lediglich bei 19–21,3 % im Stadium IV.^{4,9}

Viele der in Abschnitt 2.10. aufgeführten Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv wirken sich zugleich negativ auf die Prognose aus. Zu den wichtigsten prognostisch relevanten Variablen zählen Infiltrationstiefe, Tumorgröße und das Vorliegen einer LVSI.^{9,50,59,91}

Wie in den Abschnitten 2.3., 2.8.1. und 2.8.4. dargestellt, deuten viele Studien darauf hin, dass HPV-assoziierte im Vergleich zu HPV-unabhängigen Vulvakarzinomen mit einer günstigeren Prognose einhergehen.^{12,24,25,31,115} Es ist anzunehmen, dass die Tumorlokalisation keinen eigenständigen prognostischen Faktor für das Metastasierungsverhalten oder das Überleben darstellt.⁵⁹

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen gilt als der bedeutendste prognostische Risikofaktor.^{9,25,54,124} Lymphknotenmetastasen erhöhen nicht nur das Risiko für Leisten- und Fernrezidive, sondern kompromittieren auch DSS^{89,125} und OS.^{55,58,91,119,124} Bei nodal-negativen Vulvakarzinompatientinnen wird das 5-Jahres-Überleben mit 65,5–96 % angegeben.⁴⁷ Beim frühen Vulvakarzinom mit Lymphknotenmetastasen liegt das 10-Jahres-DSS bei etwa 65 %.⁵⁷ Unabhängig vom Stadium beträgt das 3-Jahres-Überleben bei nodal-positiven Patientinnen rund 56,2 %.⁵⁴ Dabei nimmt die Prognose mit zunehmender Zahl befallener Lymphknoten weiter ab.⁴⁷

Bei drei oder mehr Lymphknotenmetastasen sinkt das 5-Jahres-Überleben bereits auf 12–22,3 %.⁴⁷ Nach dem ersten Lokalrezidiv liegt das 5-Jahres-Überleben noch bei circa 60–70 %.^{18,58} Leistenrezidive beim Vulvakarzinom gehen mit einer äußerst ungünstigen Prognose einher und das 5- bis 7-Jahres-Überleben reduziert sich nach einem isolierten Leistenrezidiv bereits – je nach Studienlage und Behandlung – auf 27–50 %.^{58,123}

2.12 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Vorhandensein inguinaler Lymphknotenmetastasen wirkt sich negativ auf die Prognose von Patientinnen mit Vulvakarzinom aus.^{25,47,50,72,119} Zugleich ist die IFL mit einer hohen Morbidität assoziiert.^{57,96} Daher sollte ein Verfahren zur Lymphknotendiagnostik gewählt werden, das Metastasen zuverlässig detektiert und somit eine frühzeitige und adäquate Therapie ermöglicht, gleichzeitig jedoch mit möglichst geringer Morbidität verbunden ist.

Die ersten Empfehlungen zur SNB basierten auf Studien, die zeigten, dass Patientinnen mit tumorfreiem SLN kein erhöhtes Risiko für Leistenrezidive und keinen Überlebensnachteil im Vergleich zu Patientinnen aufwiesen, die einer IFL unterzogen wurden und dabei tumorbefallene Lymphknoten hatten.^{57,72} Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen war folglich dadurch eingeschränkt, dass IFL-Patientinnen durch die Lymphknotenmetastasen eine schlechtere Prognose hatten als SNB-Patientinnen mit tumorfreien inguinalen Lymphknoten.^{57,72} Zudem erhielten IFL-Patientinnen mit mehr als einer inguinalen Metastase eine adjuvante Radiatio, wodurch Überlebens-, Morbiditäts- und QoL-Vergleiche zusätzlich verzerrt werden konnten.^{57,72}

Zum onkologischen Outcome von Vulvakarzinompatientinnen ($T < 4$) mit tumorfreien inguinalen Lymphknoten in den beiden Vergleichsgruppen SNB und IFL wurden unseres Wissens drei Studien in den Jahren 2017 und 2018 publiziert.^{68,69,91} In einer weiteren Studie wurden ebenfalls nodal-negative SNB- mit nodal-negativen IFL-Patientinnen verglichen; die IFL-Gruppe umfasste in dieser Studie jedoch auch Patientinnen mit größeren Tumoren ($T > 4$ cm).¹²⁶ Keine der drei Studien an Vulvakarzinompatientinnen im Frühstadium ($T < 4$ cm, N0) zeigte Unterschiede in den Leistenrezidiv- oder Überlebensraten zwischen SNB- und IFL-Patientinnen.^{68,69,91} Diese drei Studien wurden in Spanien, Deutschland und den USA durchgeführt.

Ergebnisse aus Studien anderer Gesundheitssysteme, die sich in ihren Präventions- und Nachsorgekonzepten unterscheiden, sind jedoch nur bedingt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar. In der bislang einzigen deutschen Untersuchung zu dieser Fragestellung – einer Subgruppenanalyse der AGO-CaRE-1-Studie an nodal-negativen Vulvakarzinompatientinnen (Klapdor et al., 2017b) – war die mediane Nachbeobachtungszeit auf 33 Monate begrenzt, und therapieassoziierte Morbidität sowie QoL wurden nicht ausgewertet.⁹¹ Auch in den beiden internationalen Studien zur gleichen Fragestellung wurden Überleben, Rezidivraten und Morbidität nicht einheitlich in denselben Vergleichsgruppen berücksichtigt.^{68,69} Da diese Endpunkte maßgebliche Kriterien bei der Beurteilung und Auswahl des geeigneten Operationsverfahrens darstellen, erscheint ihre Analyse im gleichen Patientenkollektiv besonders relevant. Untersuchungen zu Lebensqualitätsunterschieden zwischen SNB und IFL beim frühen Vulvakarzinom ohne Lymphknotenmetastasierung in der IFL-Kohorte wurden nach aktuellem Kenntnisstand bislang nicht durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, zu untersuchen, ob sich das onkologische Outcome bei Patientinnen mit nodal-negativem Vulvakarzinom ($T < 4$ cm) zwischen SNB und IFL hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des krankheitsspezifischen Überlebens sowie des krankheitsfreien Überlebens in Bezug auf Lokal-, Leisten- oder Fernrezidive unterscheidet. Darüber hinaus wurden mögliche Unterschiede in Morbidität und Lebensqualität analysiert.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Studienpopulation und Datenakquise

Im Rahmen der Datenerhebung wurden sämtliche Patientenakten mit der Diagnose Vulvakarzinom aus den Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln, des Evangelischen Krankenhauses Köln-Kalk sowie des Florence-Nightingale-Krankenhauses in Düsseldorf gesichtet.

Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen den etablierten Indikationskriterien für eine SNB. Voraussetzungen für die Studienaufnahme waren ein Tumordurchmesser unter 4 cm, ein unifokales Tumorwachstum sowie eine operative Therapie des Vulvakarzinoms in Kombination mit einer invasiven Lymphknotendiagnostik mittels SNB oder IFL. Als Ausschlusskriterien galten klinisch und/oder histopathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen, eine Tumorrinfiltration von unter 1 mm sowie eine Radio- und/oder Chemotherapie. Unter Anwendung dieser Kriterien konnten retrospektiv 75 Patientinnen identifiziert werden, die zwischen dem 8. Juli 2009 und dem 2. April 2019 operiert wurden. Eine Patientin lehnte die Studienteilnahme ab. Insgesamt wurden somit 74 Patientinnen in die Untersuchung eingeschlossen. Bei drei der Patientinnen war der Zeitraum bis zur letzten Verlaufskontrolle für die Überlebensanalyse (mindestens sechs Monate) zu kurz, sodass diese zwar in die Morbiditätsanalyse eingeschlossen wurden, die Überlebensauswertung jedoch an 71 Patientinnen erfolgte.

Zur Bewertung der Lebensqualität wurde allen Patientinnen postalisch ein Fragebogen zugesandt und von 32 der Patientinnen beantwortet.

Aus den Patientenakten wurden Daten zu Tumorcharakteristika, Patientenmerkmalen, operativem Vorgehen, Morbidität, durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen sowie zum aktuellen Krankheitsstatus (Rezidiv und/oder Überleben) erhoben.

Sämtliche Patientendaten wurden im Rahmen der Studie pseudonymisiert.

3.1.2 Ethikvotum

Die Kölner Ethikkommission genehmigte die Studie am 25. Juni 2019 unter der Aktennummer 18-381.

3.2 Methoden

3.2.1 Klinische Endpunkte

Als Endpunkte wurden Überleben, Morbidität und QoL definiert. Die Überlebensanalyse umfasste das OS, das DSS sowie das DFS. Das DFS wurde zusätzlich differenziert in DFS für isolierte Lokal-, Leisten- und Fernrezidive.

Rezidive, die simultan lokal und inguinal oder lokal, inguinal und fern auftraten, sowie Präkanzerosen wurden ebenfalls als Unterkategorien des krankheitsfreien Überlebens (DFS) analysiert. Die Begriffe „inguinal“ und „Leiste“ sowie „vulvär“ und „lokal“ wurden synonym verwendet.

Als Zeitpunkt der Primäroperation wurde das Datum der SNB oder der IFL gewählt. Die Lymphknotendiagnostik mittels SNB oder IFL wurde überwiegend im Rahmen der Primäroperation durchgeführt, in einzelnen Fällen jedoch in einem zweizeitigen Eingriff nach extern erfolgter Resektion des Lokalbefundes. Die Zuweisung zum jeweiligen Operationsverfahren (IFL oder SNB) erfolgte im Untersuchungszeitraum infolge des sukzessiven Übergangs von der IFL zur SNB weitgehend ohne standardisierte Festlegung. Die erste SNB wurde am 6. Juli 2010 durchgeführt und die letzte IFL erfolgte am 3. Mai 2016; alle danach eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine SNB. Die Überlebenszeit wurde als Zeitspanne (in Monaten) zwischen dem Datum der Primäroperation und der letzten dokumentierten Verlaufskontrolle bezüglich des Rezidiv- und/oder des Überlebensstatus definiert. Der Stichtag für die letzte Verlaufskontrolle war der 1. Mai 2022.

Zur Morbiditätsauswertung wurden Komposite aus „Komplikationen jeglicher Art“ und „inguinale Wundheilungsstörungen“ erstellt.

Das Komposit: „Komplikationen jeglicher Art“ enthielt mit den Diagnosen Wunddehiszenz, Wundinfektion, Hämatom, Abszess, Schmerzen und postoperativer Blutung der Vulva oder Leiste, sowie chronischer Vulvitis oder Urethritis und Stenose die häufigsten inguinalen und vulvären Komplikationen.

Das Komposit „inguinale Wundheilungsstörungen“ umfasste die Diagnosen Wunddehiszenz, Infektion und/oder Abszess der Leiste. Sowohl Lymphozelen als auch Lymphödeme wurden als eigenständige Endpunkte der Morbidität separat ausgewertet.

Der angewandte Fragebogen zur QoL beinhaltete den 12-Item-Short-Form-Survey (SF-12) und zusätzliche Fragen zu eventuellen Beeinträchtigungen durch die Vulvakarzinombehandlung. Der SF-12 ist eine Kurzversion des umfassenderen Lebensqualitätsfragebogens SF-36 und enthält zwölf recht allgemein gehaltene Fragen zur QoL, ist aber dennoch ein valides Instrument zur Bewertung der QoL bei Krebspatienten.¹²⁷ Mithilfe eines Bewertungsinstruments wurden aus den Antworten im SF-12 ein physischer (PCS) und ein mentaler (MCS) Komponentenwert berechnet. In der Auswertung des PCS und MCS wird ein Wert von 50 als Durchschnitt angesehen. Niedrigere Werte indizieren eine unterdurchschnittliche, höhere Werte eine überdurchschnittliche QoL. Die zusätzlichen Fragen lauteten: „Fühlen Sie sich in Ihrem Alltag beeinträchtigt?“, „Bestehen Gefühlsstörungen?“, „Nehmen Sie Schmerzmittel?“ und „Würden Sie einer Bekannten mit gleicher Erkrankung die gleiche Therapie empfehlen?“.

3.2.2 Tumor- und Patientenmerkmale

Als mögliche Einflussfaktoren wurden sowohl patientenbezogene als auch tumorspezifische Merkmale erfasst. Zu den patientenbezogenen Faktoren zählten das Alter und der BMI. An Tumormerkmalen wurden die Tumorgöße, die Infiltrationstiefe, der Differenzierungsgrad, der Randabstand sowie die Lokalisation des Vulvakarzinoms (zentral oder lateral) erhoben. Eine zentrale Lokalisation lag vor, wenn der Tumor auf der Mittellinie oder innerhalb eines Zentimeters zur Mittellinie wuchs. Anhand des histopathologisch erhobenen Verhornungsstatus wurden Plattenepithelkarzinome in verhornend und nicht oder kaum verhornend unterteilt. Hinsichtlich des operativen Vorgehens am Primärtumor wurde zwischen lokaler radikaler Exzision, partieller Vulvektomie und kompletter Vulvektomie unterschieden. Beim Lymphknoten-eingriff wurde dokumentiert, ob dieser uni- oder bilateral erfolgte.

3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der 27. Version der Software „SPSS“ (SPSS Inc., Chicago, IL).

Die deskriptive Statistik für Patienten- und Tumormerkmale wurde sowohl gruppenspezifisch (SNB- und IFL-Patientinnen) als auch für die Gesamtkohorte angegeben.

Quantitative Daten wurden durch Median und Spannweite beschrieben. Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße wurde auf die Durchführung formaler Tests zur Überprüfung der Normalverteilung verzichtet, da diese bei kleinen Fallzahlen eine geringe Teststärke aufweisen und eine fehlende Signifikanz nicht verlässlich auf eine Normalverteilung schließen lässt. Zur statistischen Auswertung wurde daher der verteilungsunabhängige Mann-Whitney U Test verwendet, um potenzielle Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen den beiden Gruppen bei metrischen Variablen statistisch zu evaluieren.

Qualitative Daten wurden nach Anzahl und Prozent zusammengefasst und ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test oder ein Fisher-Exact-Test wurde durchgeführt, um auf Gleichverteilungen in beiden Kohorten zu prüfen.

Zeit-bis-Ereignis-Analysen erfolgten mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test. Patientinnen ohne Ereignis (Rezidiv oder Tod) wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Verlaufskontrolle zensiert. Alle statistischen Tests wurden auf der Grundlage eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05 durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Bei 58 der eingeschlossenen Patientinnen bestand der Lymphknoteneingriff in einer SNB, während bei den übrigen 16 Patientinnen eine IFL durchgeführt wurde.

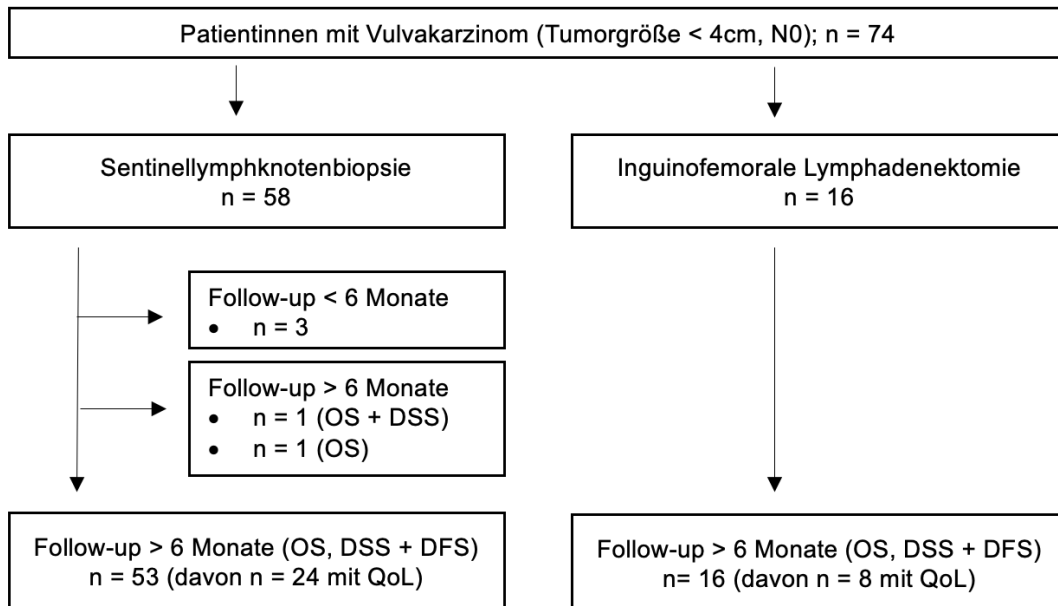


Abbildung 10: Verteilung der Studienpopulation

In der Gruppe „Follow-up + QoL“ lagen sowohl Daten zur Verlaufskontrolle als auch zur Lebensqualität vor. Die Gruppe „Follow-up“ umfasste Verlaufskontrollen hinsichtlich aller Endpunkte der Überlebensauswertung (OS, DSS und DFS). Bei jeweils einer weiteren Patientin lagen nur Daten zum OS bzw. zum OS und zum DSS vor. Patientinnen mit einer Verlaufskontrolle von < 6 Monaten wurden ausschließlich in die Morbiditätsanalyse eingeschlossen.

4.2 Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften

Die untersuchten Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften unterschieden sich nicht signifikant zwischen SNB und IFL, wie nachfolgend in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften nach SNB und IFL

	Total (n = 74)	SNB (n = 58)	IFL (n = 16)	p-Wert
Medianalter bei Primär- operation (Spannweite)	65,2 (25,6–92,3)	64,1 (25,6–92,3)	68,2 (45,7–80,6)	p = 0,416 ³
Medianer BMI (Spannweite)	26,4 (19,2–41,9)	25,9 (19,2–41,9)	26,7 (20,8–30,4)	p = 0,822 ³

	Total (n = 74)	SNB (n = 58)	IFL (n = 16)	p-Wert
Mediane Tumorgröße in mm (Spannweite)	18,0 (1,1–39,0)	17,0 (2,2–30,0)	19,0 (1,1–39,0)	p = 0,414 ³
Tumorgröße fehlt n (%)	8 (10,8)	6 (10,3)	2 (12,5)	p = 0,644 ²
Tumorgröße < 1 cm n (%)	12 (16,2)	11 (19,0)	1 (6,3)	p = 0,346 ²
Tumorgröße > 1; < 2 cm n (%)	25 (33,8)	18 (31,0)	7 (43,8)	p = 0,292 ¹
Tumorgröße > 2; < 4 cm n (%)	29 (39,2)	23 (39,7)	6 (37,5)	p = 0,927 ¹
Mediane Infiltrationstiefe in mm (Spannweite)	4,0 (1,0–20,0)	4,0 (1,0–11,1)	3,4 (1,0–20,0)	p = 0,746 ³
Infiltrationstiefe fehlt n (%)	9 (12,2)	6 (10,3)	3 (18,8)	p = 1,000 ²
Medianer Randabstand in mm (Spannweite)	4,0 (0,0–57,0)	4,0 (1,0–42,0)	3,0 (0,0–57,0)	p = 0,804 ³
Randabstand fehlt n (%)	9 (12,2)	8 (13,8)	1 (6,3)	p = 1,000 ²
Randabstand < 3 mm n (%)	12 (16,2)	9 (15,5)	3 (18,8)	p = 0,703 ²
Randabstand 3–8 mm n (%)	36 (48,6)	28 (48,3)	8 (50,0)	p = 0,867 ¹
Randabstand > 8 mm n (%)	17 (23,0)	13 (22,4)	4 (25,0)	p = 1,000 ²
Differenzierungsgrad				
Differenzierungsgrad 1 n (%)	8 (10,8)	6 (10,3)	2 (12,5)	p = 0,816 ²
Differenzierungsgrad 2 n (%)	54 (73,0)	43 (74,1)	11 (68,8)	
Differenzierungsgrad 3 n (%)	12 (16,2)	9 (15,5)	3 (18,8)	
Histopathologie				
Histopathologie fehlt n (%)	17 (23,0)	14 (24,1)	3 (18,8)	p = 0,710 ²
Verhornendes Plattenepithelkarzinom n (%)	38 (51,4)	30 (51,7)	8 (50,0)	
Nicht oder kaum verhornendes Plattenepithelkarzinom n (%)	17 (23,0)	12 (20,7)	5 (31,3)	
Andere Tumorentität n (%)	2 (2,7)	2 (3,4)	0 (0,0)	
Lokalisation				
Lokalisation fehlt n (%)	6 (8,1)	6 (10,3)	0 (0,0)	p = 0,328 ²
Zentral n (%)	51 (68,9)	39 (67,2)	12 (75,0)	p = 1,000 ²
Lateral n (%)	17 (23,0)	13 (22,4)	4 (25,0)	

	Total (n = 74)	SNB (n = 58)	IFL (n = 16)	p-Wert
Lateralität der Lymphadenektomie				
Unilateral n (%)	14 (18,9)	9 (15,5)	5 (31,3)	p = 0,448 ²
Bilateral n (%)	60 (81,1)	49 (84,5)	11 (68,8)	
Operationsmethode Vulva				
Lokale radikale Exzision n (%)	24 (32,4)	18 (31,0)	6 (37,5)	p = 0,625 ¹
Partielle Vulvektomie n (%)	40 (54,1)	34 (58,6)	6 (37,5)	p = 0,133 ¹
Komplette Vulvektomie n (%)	8 (10,8)	5 (8,6)	3 (18,8)	p = 0,359 ²
Andere Prozedur n (%)	2 (2,7)	1 (1,7)	1 (6,3)	p = 0,38 ²

Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften, angegeben in absoluten Zahlen (%) oder in Medianen (Spannweite).

¹ Chi-Quadrat-Test, ² Fisher-Exact-Test, ³ Mann-Whitney U Test

SNB=Sentinellymphknotenbiopsie; IFL=Inguinofemorale Lymphadenektomie

Das Durchschnittsalter betrug 60,8 (SNB) und 63,8 Jahre (IFL).

Zwischen Patientinnen mit einem Follow-up < 6 Monaten bzw. nicht beantwortetem Fragebogen und jenen mit einem Follow-up > 6 Monaten, bzw. ausgefülltem Fragebogen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Tumoreigenschaften, BMI oder Alter (siehe Anhang, **Tabelle 3**).

4.3 Überlebensauswertung

4.3.1 Gesamtüberleben (OS)

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das OS lag für die gesamte Studienpopulation bei 58,0 Monaten (Spannweite: 8–144 Monate). Das OS betrug in der SNB-Gruppe 90,9 % (n = 50 von 55). In der IFL-Gruppe lag das Überleben bei 93,8 % (n = 15 von 16). Ein Log-Rank-Test zur Überprüfung möglicher Unterschiede in der zeitlichen Verteilung der Ereignisse zwischen den beiden Kohorten zeigte keine statistisch signifikante Differenz (p = 0,430).

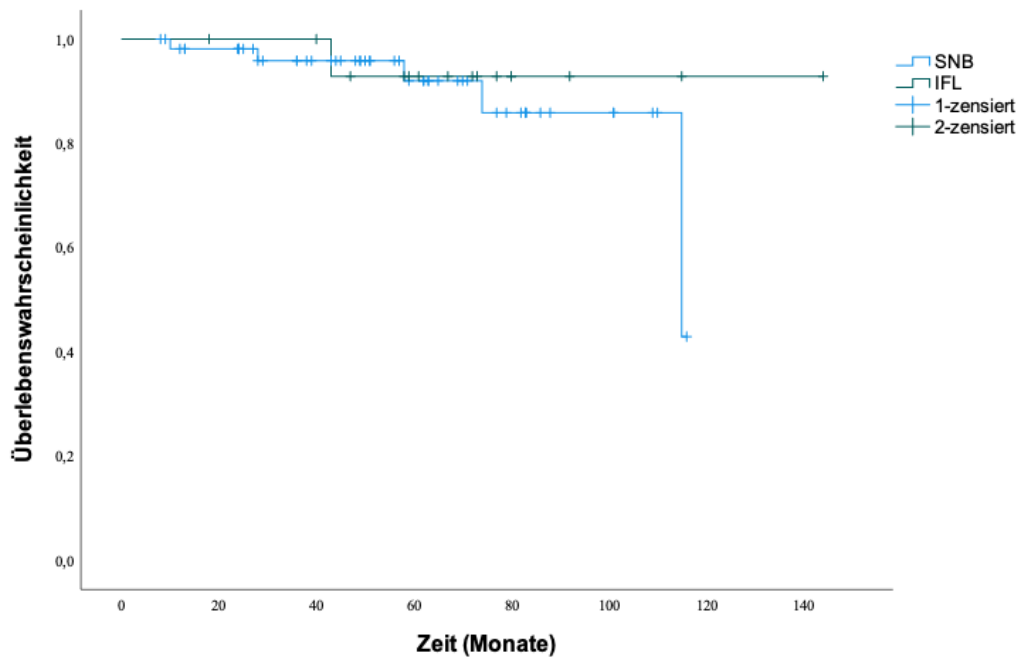


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens

4.3.2 Krankheitsspezifisches Überleben (DSS)

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das DSS lag für die gesamte Studienpopulation bei 59,1 Monaten (Spannweite: 8–116 Monate). Das krankheitsspezifische Überleben betrug in der SNB-Gruppe 94,4 % (n = 51 von 54). In der IFL-Gruppe lag das krankheitsspezifische Überleben bei 100 % (n = 16 von 16).

Ein Log-Rank-Test zur Prüfung eines Unterschieds in der zeitlichen Verteilung der Ereignisse ergab keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,176$).

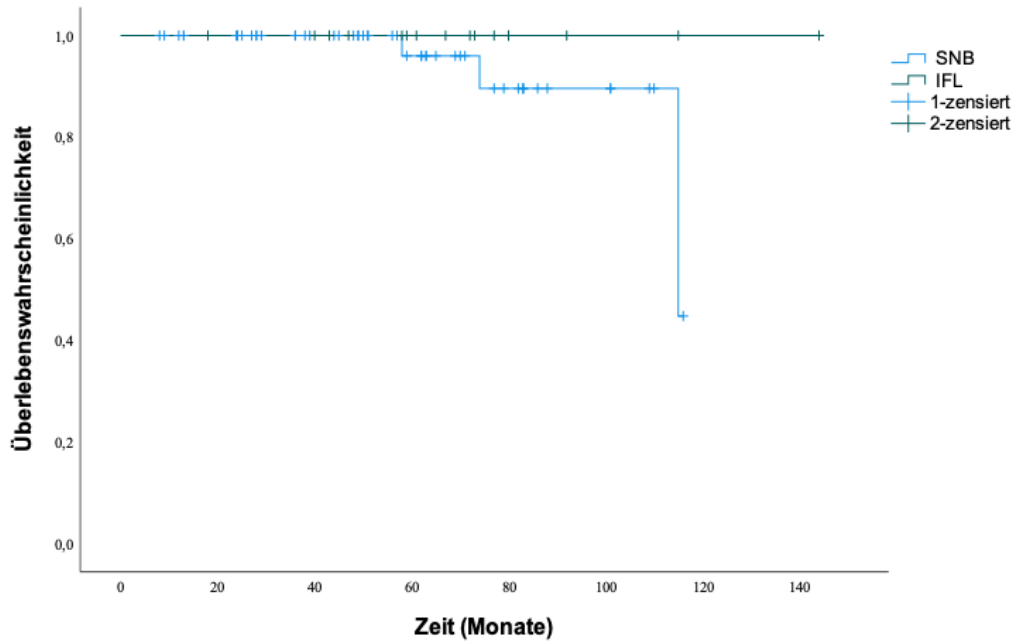


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens

4.3.3 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die mediane Nachbeobachtungszeit für das DFS lag für die gesamte Studienpopulation bei 40,0 Monaten (Spannweite: 8–115 Monate). Das krankheitsfreie Überleben betrug in der SNB-Gruppe 88,7 % (n = 47 von 53) und in der IFL-Gruppe lag es bei 93,8 % (n = 15 von 16). Der Log-Rank-Test zur Prüfung der Gleichverteilung der Zeit bis zum Ereignis war nicht signifikant ($p = 0,417$).

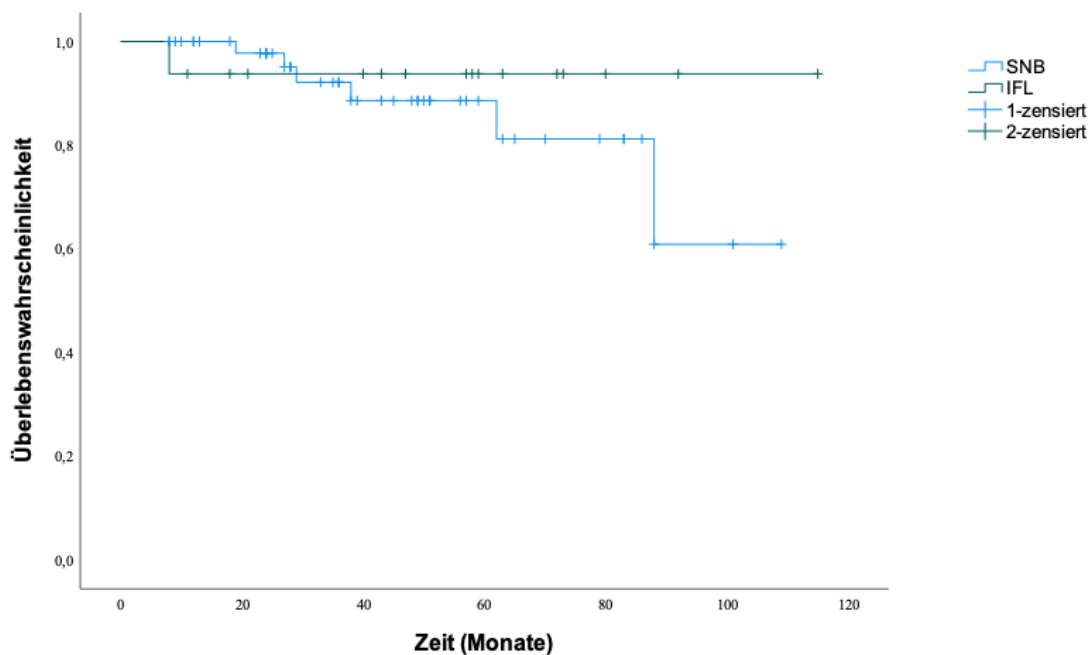


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsfreien Überlebens

Das krankheitsfreie Überleben für isolierte Leistenrezidive betrug 96,2 % in der SNB-Gruppe (n = 51 von 53) und 100 % in der IFL-Gruppe (n = 16 von 16).

Die Zeit-bis-Ereignis-Kurven unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, was durch den Log-Rank-Test bestätigt werden konnte ($p = 0,374$).

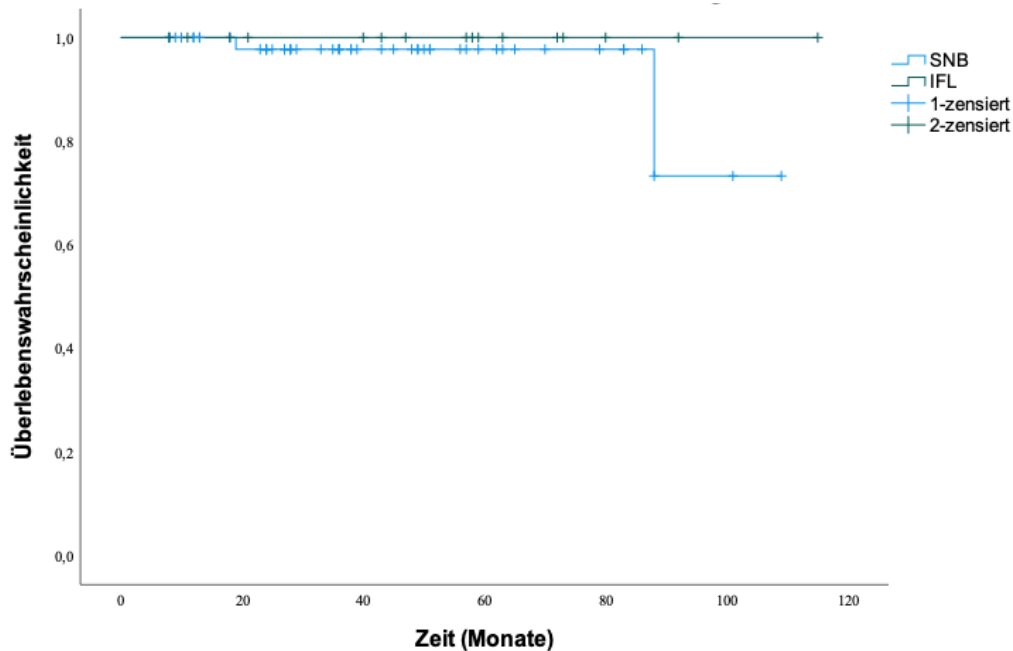


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsfreien Überlebens für isolierte Leistenrezidive

Das DFS im Hinblick auf isolierte Lokalrezidive betrug 98,1 % in der SNB-Gruppe (n = 52 von 53) und 93,8 % in der IFL-Gruppe (n = 15 von 16). Die Zeit-bis-Ereignis-Kurven unterschieden sich dabei nicht signifikant, wie durch den Log-Rank-Test bestätigt wurde ($p = 0,471$).

Das DFS für simultan diagnostizierte Lokal- und Leistenrezidive betrug 96,2 % in der SNB-Gruppe (n = 51 von 53) und 100 % in der IFL-Gruppe (n = 16 von 16). Die Zeit-bis-Ereignis-Kurven unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Log-Rank-Test, $p = 0,350$). Das DFS für simultan auftretende Lokal-, Leisten- und Fernrezidive betrug 98,1 % nach SNB (n = 52 von 53) und 100 % nach IFL (n = 16 von 16). Der Log-Rank-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Zeit-bis-Ereignis-Kurven ($p = 0,569$).

Das DFS für präkanzeröse Läsionen betrug 88,7 % (n = 47 von 53) nach SNB gegenüber 100 % (n = 16 von 16) nach IFL und die Zeit-bis-Ereignis-Kurven unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, wie mit dem Log-Rank-Test getestet ($p = 0,112$).

Es wurden keine isolierten Fernrezidive registriert.

Bei zwei der SNB-Patientinnen trat im Verlauf eine pulmonale Neoplasie auf. Dabei handelte es sich in einem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein pulmonales Rezidiv eines vorbekannten Mammakarzinoms, das dem Vulvakarzinom zeitlich vorausging und letztlich durch Fernmetastasierung zum Tod führte. Bei der anderen Patientin trat metachron ein pulmonales Zweitkarzinom auf.

In der IFL-Gruppe manifestierte sich bei der Patientin mit Lokalrezidiv im weiteren Verlauf ein Kolonkarzinom als Sekundärmalignom. Bezüglich des Vulvakarzinoms blieb sie bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt progressionsfrei.

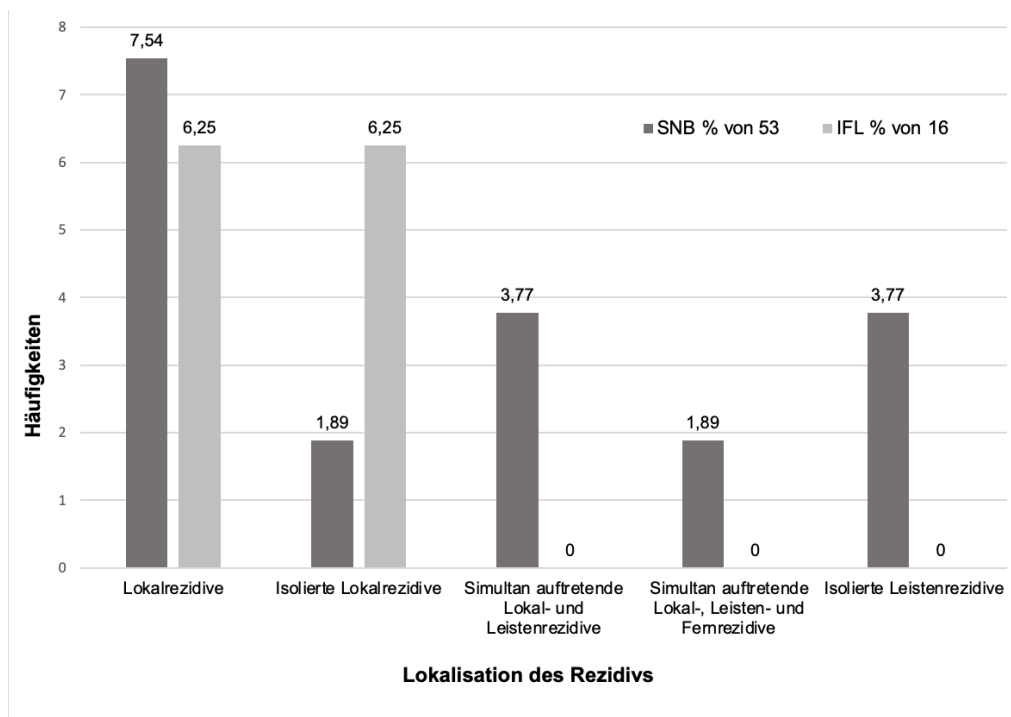


Abbildung 15: Rezidive nach Lokalisation in Prozent

Insgesamt entwickelten 7,54 % der SNB- und 6,25 % der IFL-Patientinnen ein Lokalrezidiv. Bei 1,89 % der SNB- und 6,25 % der IFL-Patientinnen war das Rezidiv auf die Vulva begrenzt. Ein simultanes Auftreten von Lokal- und Leisten- bzw. Leisten- und Fernrezidiven wurde bei 3,77 % respektive 1,89 % der SNB-Patientinnen beobachtet, während unter den IFL-Patientinnen lediglich isolierte Lokalrezidive auftraten. Die Inzidenz isolierter Leistenrezidive betrug 3,77 % in der SNB-Gruppe und 0 % in der IFL-Gruppe.

4.4 Morbiditätsanalyse

Insgesamt wiesen 51,7 % (n = 30) der SNB- und 75,0 % (n = 12) der IFL-Patientinnen eine oder mehrere Diagnosen des definierten Komposits „Komplikationen jeglicher Art“ auf. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen (p = 0,134), so dass die Nullhypothese der Gleichverteilung nicht verworfen werden konnte.

Aufgrund der geringen Fallzahlen erfolgte die Einzelanalyse der nachfolgend aufgeführten Komplikationen mittels Fisher-Exact-Test:

Wundheilungsstörungen entsprechend des Komposits „inguinale Wundheilungsstörungen“ traten bei 13,8 % (n = 8) der SNB-Patientinnen und bei 25,0 % (n = 4) der IFL-Patientinnen auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,277$).

Lymphozelen wurden bei 13,8 % (n = 8) der SNB- und 50,0 % (n = 8) der IFL-Patientinnen beobachtet. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der SNB ($p = 0,020$).

Lymphödeme traten bei 15,5 % (n = 9) der SNB-Patientinnen und bei 25,0 % (n = 4) der IFL-Patientinnen auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,439$).

4.5 Lebensqualitätsanalyse

43,2 % (n = 32) der insgesamt 74 eingeschlossenen Patientinnen beantworteten den Fragebogen zur QoL. Von den Patientinnen, die den Fragebogen beantworteten, gehörten 75,0 % (n = 24) der SNB- und 25 % (n = 8) der IFL-Gruppe an. Eine Patientin aus der SNB-Gruppe füllte zwar den SF-12-Fragebogen aus, beantwortete jedoch nicht die zusätzlichen Fragen.

Die mediane Zeit zwischen Operation und Befragung betrug in der SNB-Gruppe 57,5 Monate (Spannweite: 6–109 Monate) und in der IFL-Gruppe 75,0 Monate (Spannweite: 58–115 Monate). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney U Test, $p = 0,033$).

In der SF-12-Auswertung ergab sich für den PCS ein Medianwert von 48,7 (Spannweite: 18,8 – 57,4) in der SNB- und 51,6 (Spannweite: 42,6 – 55,9) in der IFL-Gruppe ($p = 0,63$). Der Summenscore für den MCS lag im Median bei 55,2 (Spannweite: 30,0 – 66,9) nach SNB und 50,2 (Spannweite: 41,9–61,3) nach IFL ($p = 0,84$). Die Unterschiede in PCS und MCS waren somit statistisch nicht signifikant.

Mit dem Fisher-Exact-Test wurden folgende weitere Aspekte der QoL zwischen den Gruppen verglichen:

Alltagsbeeinträchtigungen wurden von 20,8 % (n = 5) der SNB- und von 0 % (n = 0) der IFL-Patientinnen angegeben ($p = 0,296$).

Analgetika Anwendung wurde bei 8,3 % (n = 2) der SNB-Patientinnen und 0 % der IFL-Gruppe notiert ($p = 1,000$).

Parästhesien traten bei 29,2 % (n = 7) der SNB- und bei 25,0 % (n = 2) der IFL-Patientinnen auf ($p = 1,000$).

Unabhängig von der Methode gaben 100 % der befragten Patientinnen (n = 24 nach SNB, n = 8 nach IFL) an, dass sie die jeweils durchgeführte Operationsmethode einer Bekannten mit Vulvakarzinom empfehlen würden.

5 Diskussion

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie an Patientinnen mit Vulvakarzinom im Frühstadium ($T < 4$; N0) konnten weder signifikante Unterschiede im OS noch im DSS zwischen den beiden untersuchten Verfahren des chirurgischen Lymphknotenstaging – der SNB und der IFL – festgestellt werden. Auch das DFS für Lokal-, Leisten- und Fernrezidive unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Analyse der Morbidität ergab vergleichbare Raten für die Komposite „Komplikationen jeglicher Art“ und „inguinale Wundheilungsstörungen“ sowie das Auftreten von Lymphödemen. Einzig Lymphozelen traten signifikant häufiger nach IFL auf. Hinsichtlich der mittels des SF-12-Fragebogens erhobenen gesundheitsbezogenen QoL zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen SNB- und IFL-Patientinnen.

Vergleichbare Studien, wie die von Klapdor et al. (2017b), Zhou et al. (2018) und Rodríguez-Trujillo et al., zeigten ebenfalls, dass bei Patientinnen mit Vulvakarzinom ($T < 4$) ohne Lymphknotenmetastasen kein Überlebensnachteil nach SNB im Vergleich zur IFL bestand.^{68,69,91}

5.1 Gesamtüberleben (OS) und krankheitsspezifisches Überleben (DSS)

Das OS der Patientinnen in unserer Studie lag mit 90,9 % nach SNB und 93,8 % nach IFL bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58,0 Monaten etwas höher als in früheren Studien.^{63,68,69} Zugleich ist es vergleichbar mit dem deutschlandweiten 3- bis 5-Jahres-Überleben von Vulvakarzinompatientinnen im Tumorstadium I.^{4,9,91} In der deutschen Subgruppenanalyse der AGO-CaRE-1 Studie von Klapdor et al. (2017b), waren ebenfalls 92,7 % der SNB- und 91,6 % der IFL-Patientinnen zum Ende des (hier im Median jedoch nur knapp 3-jährigen) Nachbeobachtungszeitraumes noch am Leben ($p = 0,314$).⁹¹ In der amerikanischen populationsbasierten Analyse von J. Zhou et al. (2018) wurde das 5-Jahres-OS auf 77,5 % für SNB- und auf 82,5 % für IFL-Patientinnen berechnet, wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p = 0,403$).⁶⁹ Rodríguez-Trujillo et al. gaben bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,4 Monaten ein OS von 81 % (SNB) und 88,2 % (IFL) an ($p = 0,287$).⁶⁸

Weder unsere Studie noch andere Untersuchungen zu nodal-negativen Vulvakarzinomen zeigten für SNB-Patientinnen ein schlechteres DSS im Vergleich zu Patientinnen nach IFL.^{68,69} Das DSS lag in unserer Studie mit 94,4 % für SNB und 100 % für IFL nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,1 Monaten geringfügig über dem DSS in früheren Studien.⁶⁸ Die Patientinnen in der Studie von Rodríguez-Trujillo et al. wiesen etwa DSS-Raten von 83,3 % (SNB) und 92,2 % (IFL) ($p = 0,214$) auf.⁶⁸ In der Untersuchung von J. Zhou et al. (2018) betrug das 5-Jahres-DSS 91,8 % für die SNB- und 92,9 % für die IFL-Gruppe ($p = 0,912$).⁶⁹

Damit lag das DSS in der SNB-Kohorte von Zhou et al. geringfügig über dem DSS der SNB-Patientinnen der Studie von Rodríguez-Trujillo et al., wohingegen das DSS in den IFL-Gruppen fast identisch war.^{68,69} In der Studie von Klapdor et al. (2017b), wurde das DSS nicht bestimmt.⁹¹ Interessanterweise fanden W. Zhou et al. im nodal-negativen Kollektiv ein überlegenes DSS für die SNB gegenüber der IFL.¹²⁶ Womöglich lag hier jedoch ein Bias durch ungleichmäßig verteilte Tumorgrößen vor, da bei 24,9 % der IFL-Patientinnen die Tumorgröße vier Zentimeter überschritt und folglich nicht nur Tumore, bei denen die Einschlusskriterien für eine SNB vorlagen, miteinander verglichen wurden.¹²⁶

Die Patientinnen unserer Studie waren mit einem Medianalter von 64,1 (SNB) bzw. 68,2 (IFL) Jahren und einem Durchschnittsalter von 60,8 (SNB) und 63,8 Jahren (IFL) etwas jünger als die Patientinnen in vergleichbaren Studien. Ein höheres Alter kann die Prognose negativ beeinflussen und somit einen möglichen Einflussfaktor auf die unterschiedlichen Überlebensraten darstellen.^{9,25,126} Micheletti et al. (2021), W. Zhou et al., und J. Zhou et al. (2018) zeigten, dass sich sowohl PFS als auch DSS von Vulvakarzinompatientinnen durch ein höheres Alter verschlechterten.^{69,111,126} Mack et al. konnten ein höheres Lebensalter mit einem ungünstigeren OS und DSS assoziieren.⁹ In der Studie von Rodríguez-Trujillo et al. betrug das mediane Alter der SNB- und der IFL-Patientinnen 72,5 respektive 71,3 Jahre ($p = 0,908$).⁶⁸ Das Medianalter von deutschen Vulvakarzinompatientinnen bei Erstdiagnose lag im Jahr 2020 bei 73 Jahren.⁴ Das Medianalter in der Studie von J. Zhou et al. (2018) lag bei 65 Jahren und die Patientinnen in der Studie von Klapdor et al. (2017b) waren im Median 66,4 Jahre alt.^{69,91} Das vergleichsweise junge Alter unserer Studienpopulation ist eine mögliche Erklärung für das bessere DSS in unserer Studie. Eine denkbare Ursache für das im Vergleich geringere Alter der Patientinnen ist ein von Hami et al. beschriebener Selektionsbias.¹²⁵ Dieser könnte darin bestehen, dass jüngere Patientinnen in Deutschland häufiger als ältere Patientinnen an Kliniken mit einem onkologischen Schwerpunkt überwiesen und behandelt werden.¹²⁵ Ein Teil der Patientinnen unserer Studie überschneidet sich mit dem Studienkollektiv von Hami et al. und wurde an denselben Kliniken operiert.¹²⁵ Angesichts der vergleichbaren Studienzeiträume ist eine durch die in Abschnitt 2.1. beschriebene Altersverschiebung verursachte Verzerrung unwahrscheinlich, sodass das oben angeführte Argument als übertragbar erscheint.^{2,125} Interessanterweise berichteten Hami et al. indes über einen Zusammenhang zwischen einem jüngeren Alter und einem erhöhten Rezidivrisiko.¹²⁵ Gonzalez Bosquet et al. (2005) sowie Frey et al. konnten im Gegensatz dazu keinen Einfluss des Alters auf Rezidivrisiko oder OS feststellen.^{122,123}

Der Vergleich unserer Studie mit bereits publizierten Arbeiten sowie der Vergleich dieser Studien untereinander könnte teilweise dadurch erschwert sein, dass sich die Angaben zu Leistenrezidivraten in einigen Studien auf die Anzahl der operierten Leisten bezogen,^{57,86} in anderen jedoch auf die Anzahl der behandelten Patientinnen.⁶⁸

Rodríguez-Trujillo et al. erfassten zudem Rezidive anhand ihrer Lokalisation aber nicht das gesamte krankheitsfreie Überleben.⁶⁸

5.2 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das DFS hinsichtlich sämtlicher Rezidive betrug in unserer Studie 88,7 % für SNB und 93,8 % für IFL nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,0 Monaten.

Für isolierte Leistenrezidive lag das DFS bei 96,2 % nach SNB und bei 100 % nach IFL. Die Rezidivraten für isolierte Leistenrezidive lagen bei 3,77 % (SNB) bzw. 0 % (IFL) und entsprachen damit den Raten früherer Publikationen zu nodal-negativen Vulvakarzinompatientinnen.^{15,57,68,86} Rodríguez-Trujillo et al. fanden isolierte Leistenrezidive bei 4,8 % der SNB- und bei 2,0 % der IFL-Patientinnen ($p = 0,587$).⁶⁸ Die Leistenrezidivraten sind bei Patientinnen ohne primären Lymphknotenbefall äußerst niedrig.^{68,91} Zudem sind die Fallzahlen in den Studien zum Vulvakarzinom generell gering. Daher könnten die in unserer Studie sowie in der Analyse von Rodríguez-Trujillo et al. beobachteten, statistisch nicht signifikanten Tendenzen zu höheren Leistenrezidivraten nach SNB im Vergleich zur IFL auf mögliche Unterschiede im onkologischen Outcome hinweisen, die in Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden sollten.⁶⁸ Gegen eine derartige These sprechen allerdings die Ergebnisse von Klapdor et al. (2017b).⁹¹ Hier waren die Leistenrezidivraten mit 3 % vs. 3,4 % (SNB vs. IFL) in beiden Gruppen nahezu identisch und die Studienpopulation bestand aus insgesamt 556 Vulvakarzinompatientinnen.⁹¹

Die Patientinnen unserer Studie wiesen mit medianen Tumordurchmessern von 17 mm (SNB), respektive 19 mm (IFL) ($p = 0,414$) keine signifikanten Unterschiede in der Tumorgößenverteilung auf. Patientinnen mit einer Tumorgöße zwischen zwei und vier Zentimetern waren in unserer Studie annähernd gleichmäßig zwischen der SNB- und der IFL-Gruppe verteilt (39,7 % und 37,5 %). Die Tumordurchmesser unserer Studie entsprachen damit weitestgehend denen der Patientinnen der Studien von Klapdor et al. (2017b) und Rodríguez-Trujillo et al.^{68,91} Auch in der Studie von Rodríguez-Trujillo et al. unterschieden sich die medianen Tumorgößen (19 mm (SNB) vs. 17 mm (IFL) ($p = 0,136$)) nicht signifikant zwischen den Vergleichsgruppen.⁶⁸ In der Analyse von Klapdor et al. (2017b) unterschieden sich hingegen sowohl der mediane Tumordurchmesser (13 mm (SNB) und 20 mm (IFL); $p < 0,001$) als auch die mediane Infiltrationstiefe (3 mm (SNB) vs. 4 mm (IFL); $p = 0,002$) signifikant zwischen SNB- und IFL-Patientinnen.⁹¹ In der Studie von J. Zhou et al. (2018) hatten IFL-Patientinnen ebenfalls eine Tendenz hin zu größeren Tumoren.⁶⁹

Daher sollten die ähnlichen Überlebensraten der IFL- im Vergleich zu den SNB-Patientinnen in den Studien von J. Zhou et al. (2018) und Klapdor et al. (2017b) kritisch hinterfragt werden.^{69,91}

Größere Tumordurchmesser und tiefere Infiltrationen sind bekannte Risikofaktoren für Leistenmetastasen und ein schlechteres Überleben.^{49-51,60,61,69-71,88} Rodríguez-Trujillo et al. registrierten Leistenrezidive in einem höheren Ausmaß bei Patientinnen mit einer Tumorgöße von über zwei Zentimetern.⁶⁸

Das geringere Risikoprofil der SNB-Kohorten in den Auswertungen von Klapdor et al. (2017b) sowie J. Zhou et al. (2018) könnte mögliche Nachteile verschleiern und dadurch den Vergleich von Rezidivraten und Überleben verzerren. Gegen diese Bedenken spricht zumindest in Bezug auf die Studie von Klapdor et al. (2017b), dass in multivariaten Cox-Regressionsanalysen das OS und das DSS unter anderem für Tumordurchmesser und Infiltrationstiefe justiert wurden und diese Faktoren keinen Einfluss auf DSS oder OS hatten.⁹¹ Als weiteres Argument gegen eine potenzielle Maskierung könnte angeführt werden, dass auch die Studien, in denen die Tumorgößen gleichmäßig zwischen SNB und IFL verteilt waren, keine Unterschiede in den Überlebensraten aufwiesen.⁶⁸

Neben Tumorgöße und -infiltration können Ungleichmäßigkeiten in der Verteilung von anderen Risikofaktoren zwischen der SNB- und der IFL-Kohorte, wie etwa der Breite des Randabstandes, der LVSI oder der Tumorlokalisierung den Vergleich von Rezidiv- und Überlebensraten beeinflussen.^{53,59,62}

Das Rezidivrisiko variiert ebenfalls in Abhängigkeit der von Tumorentität, was die Interpretation von Ergebnissen und die Vergleichbarkeit mit Studien, die nicht ausschließlich Vulvakarzinompatientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom einschlossen, beeinträchtigen könnte.⁹¹

Die Patientinnen (n = 2), die in unserer Studie an isolierten Leistenrezidiven erkrankten, wurden initial mit einer partiellen Vulvektomie und einer bilateralen SNB behandelt. Je Patientin wurden insgesamt vier, respektive fünf Lymphknoten in der SNB entnommen.

Differenzen im Ausmaß der Lymphadenektomie können die Vergleichbarkeit von Studien zum Thema beeinträchtigen. In einer Umfrage aus dem Jahr 1996 von Levenback et al. zeigte sich, dass kein Konsens unter Gynäkoonkologen über das anatomische Ausmaß der IFL herrschte und dieses lange nicht einheitlich geregelt war.¹²⁸ Über den Verlauf der Jahre wurden unterschiedliche Modifikationen der regionalen Lymphadenektomie untersucht.⁷³ Die systematische inguinofemorale Lymphadenektomie, bei der sowohl die oberflächlichen als auch die tiefen Leistenlymphknoten vollständig entfernt werden, ist derzeit das Verfahren der Wahl für Vulvakarzinompatientinnen mit Indikation für eine IFL.²¹ Diese kombinierte Entfernung der beiden ersten Lymphknotengruppen im Abflussgebiet eines Vulvakarzinoms hat eine geringere Rezidivrate als etwa die alleinige Entfernung der oberflächlichen Lymphknoten.⁶⁴ Eine Studie von Homesley et al. wies nach, dass sich das Überleben von Patientinnen mit inguinalen Lymphknotenmetastasen mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten verbesserte.⁸⁸

Gleichwohl fanden van Beekhuizen et al. niedrigere inguinale Rezidivraten bei Patientinnen, bei denen mehr als neun inguinale Lymphknoten entnommen wurden, im Vergleich zu Patientinnen mit weniger als neun entfernten inguinalen Lymphknoten.⁸⁶ Die von van Beekhuizen et al. untersuchten, lymphadenektomierten Leistenregionen (n = 252) stammten entweder von Patientinnen ohne Lymphknotenbefall oder von solchen, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hatten.⁸⁶ Eine retrospektive Analyse von Nooij et al. konnte im Falle tumorbefallener Lymphknoten keine signifikant unterschiedlichen Rezidivraten von der Invasivität des Lymphknoteneingriffs abhängig machen.⁸⁹ In der Studie von Nooij et al. wurden Patientinnen mit nodal-positivem Vulvakarzinom, bei denen entweder eine SNB, ein Debulking oder eine vollständige IFL durchgeführt wurde miteinander verglichen.⁸⁹ Die Raten an inguinalen Lymphknotenrezidiven lagen bei der SNB bei 25 %, beim Debulking bei 16 % und bei der IFL bei 13 % und unterschieden sich damit statistisch nicht voneinander.⁸⁹

Sollte eine höhere Anzahl entfernter Lymphknoten selbst im Falle tumorfreier inguinaler Lymphknoten mit einer besseren Prognose einhergehen, würde dies die SNB als gleichwertige Alternative infrage stellen. In diesem Fall müsste man von der Hypothese ausgehen, dass entweder Mikrometastasen im SLN übersehen wurden oder eine Skip-Metastasierung in nachgeschaltete Lymphknoten möglich ist.

Courtney-Brooks et al. wiesen bei Vulvakarzinompatientinnen im Tumorstadium I mit tumorfreien Lymphknoten nach, dass keine signifikanten Überlebensunterschiede in Abhängigkeit von der Anzahl der entfernten Lymphknoten bestanden.⁸⁷ Im fortgeschrittenen Tumorstadium III berichteten sie hingegen über ein signifikant reduziertes OS sowie DSS bei nodal-negativen Patientinnen, wenn im Rahmen der IFL weniger als zehn Lymphknoten reseziert wurden, verglichen mit Patientinnen, bei denen mehr als zehn Lymphknoten entfernt worden waren.⁸⁷ Jedoch sprechen auch die in Abschnitt 2.7.2 beschriebenen vergleichbaren Leistenrezidivraten nach SNB und IFL bei nodal-negativen Patientinnen dafür, dass die Anzahl der entfernten Lymphknoten für die Prognose von nodal-negativen Vulvakarzinompatientinnen ($T < 4$) vermutlich von untergeordneter Bedeutung ist.^{57,63,68,80,81,84,86,90,91}

In unserer Studie sowie in den Studien von Klapdor et al. (2017b) und J. Zhou et al. (2018) wurden die verwendeten Tracer nicht hinreichend in den zugrunde liegenden Patientenakten dokumentiert.^{69,91} In der GOG-173-Studie von Levenback et al. (2012) bestand die Lymphographie aus blauem Farbstoff, radioaktivem Tracer oder einer Kombination der beiden.⁶¹ Sowohl in der GROINSS-V I-Auswertung von van der Zee et al. als auch in der Analyse von Rodríguez-Trujillo et al. wurde eine Kombination der beiden Tracer verwendet.^{57,68}

Die Detektionsraten des SLN können auch in Abhängigkeit vom verwendeten Tracer variieren. Verfahren, die einen radioaktiv markierten Tracer in Kombination mit blauem Farbstoff einsetzen, erreichen Detektionsraten von etwa 98 %.⁸²

Wird ausschließlich ein radioaktiv markierter Tracer verwendet, liegt die Detektionsrate bei rund 96 %, während der alleinige Einsatz von blauem Farbstoff Detektionsraten von etwa 82 % erzielt.⁸²

Wie in Abschnitt 2.7.1.2. angeführt, ist das bei der Sentinellymphknotenanalyse eingesetzte Ultrastaging sensitiver in der Detektion kleinster Metastasen – wie isolierter Tumorzellen oder Mikrometastasen – als die konventionelle histopathologische Untersuchung, die im Rahmen einer IFL erfolgt.^{60,70,77,79,84} Daraus ließe sich schlussfolgern, dass auch die angewandte histopathologische Methode einen Einfluss auf das Rezidivrisiko haben könnte.

In diesem Kontext stellt sich die Frage, welche klinische Relevanz die Detektion von Mikrometastasen hat. Bei 10 % der SNB-Patientinnen mit Mikrometastasen im SLN sind auch nachgeschaltete Lymphknoten tumorbefallen und eine Therapie der Mikrometastasen wird empfohlen.^{22,62} Oonk et al. zeigten 2021 in der GROINSS-V II-Auswertung an 1898 Patientinnen, dass bei inguinalen Mikrometastasen im SLN die bis zu diesem Zeitpunkt als Erstlinientherapie geltende ipsilaterale IFL durch eine ipsilaterale inguinale Radiatio mit 50 Gy ersetzt werden konnte.⁶² Ein Unterschied im Überleben zwischen Patientinnen mit Mikrometastasen, die mittels Leistenbestrahlung therapiert wurden, und solchen, bei denen nach einer SNB keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden, konnte nicht festgestellt werden.⁶² Die Leistenrezidivraten betragen nach zwei Jahren 1,6 % und die Morbidität konnte durch die Radiatio deutlich reduziert werden.⁶²

Lokalrezidive traten bei 7,54 % der SNB- und 6,25 % der IFL-Patientinnen unserer Studie auf, wobei die Rate für isolierte Lokalrezidive bei 1,89 % und 6,25 % (SNB und IFL) lag. Die Lokalrezidivraten in vergleichbaren Studien waren im Kontrast hierzu wesentlich höher.^{68,72,91} Im GROINSS-V I-Follow-up von Te Grootenhuis et al. (2016) lag das Risiko, ein Lokalrezidiv innerhalb von fünf Jahren zu entwickeln, etwa bei 24,6 % in der SNB-Kohorte.⁷² Klapdor et al. (2017b) registrierten Lokalrezidive bei 11,9 % der SNB- und bei 14,4 % der IFL-Patientinnen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten.⁹¹ Die Lokalrezidivraten variierten jedoch erheblich zwischen den Studien. In einer dänischen Studie von Froeding et al. (2020) an nodal-negativen SNB-Patientinnen (n = 190), erkrankten beispielsweise lediglich 7,4 % der Patientinnen innerhalb der medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten an einem Lokalrezidiv.⁶³

Ursächlich für die beobachteten Unterschiede in den Rezidivraten zwischen den Studien könnten Differenzen in der Verteilung relevanter Tumorcharakteristika zwischen den Vergleichsgruppen sein.

Der im Follow-up der GROINSS-V I-Studie berichtete mediane Tumordurchmesser von 17,5 mm sowie die mediane Infiltrationstiefe von 4 mm bei den SNB-Patientinnen zeigten jedoch keine relevanten Abweichungen gegenüber den entsprechenden Tumormerkmalen der SNB-Patientinnen in unserer eigenen Kohorte.⁷²

Ein wesentlicher Unterschied könnte hingegen in der unterschiedlichen Radikalität des operativen Vorgehens am Primärtumor liegen, da – wie in Abschnitt 2.8.1 erläutert – breitere tumorfreie Resektionsränder möglicherweise mit einem geringeren Rezidivrisiko assoziiert sind. In unserer Studie bestand die lokale Operationsmethode bei den meisten SNB-Patientinnen in einer partiellen oder radikalen Vulvektomie. Im Vergleich dazu war das Vorgehen in der GROINSS-V-I-Kohorte deutlich weniger radikal: Während in unserer Studie nur 31 % der Patientinnen nach SNB eine lokale radikale Exzision erhielten, lag dieser Anteil in der GROINSS-V-I-Studie bei 90,1 %.⁵⁷ McAlpine et al. konnten einen altersunabhängigen Vorteil im progressionsfreien und krankheitsspezifischen Überleben bei Patientinnen mit HPV-assoziierten Vulvakarzinomen (bei ähnlicher Stadienverteilung zwischen den Gruppen) aufzeigen.¹² Dieser Unterschied war insbesondere in der Kohorte der nach 1995 operierten (1996–2005) Vulvakarzinompatientinnen ausgeprägt, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Lokaltherapie in der Vergleichskohorte von 1985–1995 noch radikaler war.¹²

Darüber hinaus könnte eine ungleichmäßige Verteilung weiterer Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv – beispielsweise des Differenzierungsgrades oder eines LS – zur Erklärung der unterschiedlichen Lokalrezidivraten beitragen.¹⁵

Liegen zum Zeitpunkt der Diagnose des Rezidivs sowohl ein Lokal- als auch ein Leistenrezidiv vor, scheint das Leistenrezidiv am wahrscheinlichsten auf die lymphatische Metastasierung eines Lokalrezidivs zurückzuführen zu sein. Eine retrograde Metastasierung einer Leistenmetastase erscheint in Anbetracht der nach kranial gerichteten Lymphabflussrichtung wenig plausibel. In diesem Kontext fällt auf, dass im GROINSS-V I-Langzeit Follow-up von Te Groothuis et al. 10 Jahre nach Primäroperation signifikant mehr Lokalrezidive bei den nodal-positiven IFL-Patientinnen als bei den nodal-negativen SNB-Patientinnen auftraten.⁷² Dies ist aber wahrscheinlicher auf die größeren Tumordurchmesser (27 mm vs. 17,5 mm) und die tieferen Infiltrationstiefen (6 mm vs. 4 mm) in der Gruppe der nodal-positiven IFL- im Vergleich zu nodal-negativen SNB-Patientinnen als auf eine eventuelle retrograde Metastasierung zurückzuführen.⁷² In der Auswertung von Froeding et al. (2020) traten Lokal- und Leistenrezidive bei 0,5 % der 190 SNB-Patientinnen simultan auf.⁶³

In unserer Studie traten keine isolierten Fernrezidive auf, die sicher dem Primarius des Vulvakarzinoms zugeordnet werden konnten. Dies deckt sich mit den Resultaten aus früheren Studien, die keine⁷² oder niedrige Raten an isolierten Fernrezidiven (2,1 – 2,4 %) ^{63,68} beschrieben.

5.3 Morbidität

Eine oder mehrere Diagnosen aus dem Komposit „Komplikationen jeglicher Art“ traten in unserer Studie bei 51,7 % der Patientinnen nach SNB und bei 75 % der Patientinnen nach IFL auf. Das zugrunde liegende Komposit war jedoch nur eingeschränkt mit anderen Studien vergleichbar, da unter den jeweiligen Morbiditätskompositen unterschiedliche Diagnosen subsumiert wurden.^{68,94}

Unser Komposit umfasste neben direkten Wundheilungsstörungen auch Diagnosen wie chronische Vulvitis, Urethritis oder Stenosen, die in vergleichbaren Studien meist nicht gemeinsam analysiert wurden.^{68,94,96}

Aussagekräftiger erscheint daher der Vergleich der einzelnen Diagnosen untereinander. Auffallend ist, dass die SNB in unserer Studie mit höheren Komplikationsraten für einzelne Diagnosen einherging als bisher in der Literatur beschrieben.^{57,68,96} Wundheilungsstörungen der inguinalen Inzision (Infektion, Abszess oder Dehiszenz) traten bei 13,8 % der SNB- und 25 % der IFL-Patientinnen unserer Studie auf ($p = 0,277$).

Hinsichtlich Wundheilungsstörungen fanden Rodríguez-Trujillo et al. ähnliche Raten wie in unserer Auswertung mit inguinalen Wunddehiszenzen oder -infektionen bei 10,6 % der SNB- und 17,6 % der IFL-Patientinnen.⁶⁸ Auch Hinten et al. (2011) gaben Wundheilungsstörungen bei 18,8 % der Patientinnen nach IFL an.⁹⁴ Im Kontrast hierzu traten in der Studie von Rahm et al. Wundheilungsstörungen der Leiste bei lediglich 0 % (SNB), respektive 8,3 % (IFL) der Patientinnen auf ($p = 0,04$).⁹⁶ Andere Studien fanden inguinale Wundheilungsstörungen bei 14–44 % der IFL-Patientinnen.^{95,99}

In der Literatur findet sich eine geringere Morbidität nach der SNB als nach der IFL.^{57,68,90,96} In unserem Patientinnenkollektiv traten Lymphozelen als einziger Endpunkt der Morbiditätsauswertung signifikant seltener nach der SNB im Vergleich zur IFL auf (13,8 % vs. 50 %; $p = 0,02$). Gleichermäßen fanden Brammen et al. signifikant niedrigere Raten an Lymphozelen nach SNB als nach IFL.⁸¹ Die Lymphozelenraten in unserer Studie lagen in beiden Vergleichsgruppen höher als die Raten in anderen Untersuchungen.^{94,96} Rahm et al. beschrieben etwa Lymphozelen bei lediglich 5,7 % der SNB- und bei 9,7 % der IFL-Patientinnen⁹⁶ und Hinten et al. (2011) notierten Lymphozelen bei 29,2 % der IFL-Patientinnen.⁹⁴ Lymphödeme traten in unserer Studie mit 15,5 % häufiger nach der SNB auf, als bisher in der Literatur beschrieben, ähnelten aber mit 25 % den Lymphödemraten nach IFL in vergleichbaren Studien.^{72,84,95,97}

Rahm et al. wiesen etwa Lymphödeme bei 3,8 % der Patientinnen nach SNB und bei 38,6 % der Patientinnen nach IFL nach,⁹⁶ Rodríguez-Trujillo et al. bei 0 % der SNB- und 33,3 % der IFL-Patientinnen und van der Zee et al. bei 1,9 % der SNB- und 25,5 % der IFL-Patientinnen, $p < 0,0001$.^{57,68} Hinten et al. (2011) zeigten, dass 48,8 % der Patientinnen nach IFL ein Lymphödem entwickelten.⁹⁴

Von den 63 befragten Patientinnen in der Lebensqualitätserhebung von Farrell et al. gaben sogar 73 % an, nach einer IFL an Lymphödemem zu leiden.¹⁰⁰ In der Studie von Forner et al. lagen die Lymphödemraten bei 36 % (SNB) und 70 % (IFL)⁹⁸ und im Kollektiv von Farrell et al. berichteten 44 % der Patientinnen von moderaten oder schweren Lymphödemem.¹⁰⁰ Die Unterschiede in den Lymphödemraten könnten auf variierende Definitions- und Inklusionskriterien zurückzuführen sein. In die Auswertung von Rouzier et al. wurden beispielsweise ausschließlich behandlungsbedürftige Lymphödeme aufgenommen,⁸⁵ wohingegen Farrell et al. sämtliche klinisch manifesten Lymphödeme berücksichtigten. In den Auswertungen, die ausschließlich auf Befragungen der Patientinnen beruhten, könnten die Ergebnisse dadurch verzerrt sein, dass jede Beinschwellung als Lymphödem interpretiert wurde. Dies erschwert den Vergleich der Inzidenzraten von Lymphabflussstörungen zwischen verschiedenen Studien. Ferner wurden in die Studie von Farrell et al. auch Patientinnen im FIGO-Stadium II und III aufgenommen.¹⁰⁰ Da in fortgeschrittenen Tumorstadien häufiger eine Radiatio indiziert ist, könnten die Lymphödemraten auch durch das mit einer Bestrahlung einhergehende Risiko für Lymphödeme verzerrt worden sein.¹⁰⁰

Darüber hinaus können proportionale Unterschiede in der Verteilung von Risikofaktoren wie Alter,⁹⁷ Diabetes oder BMI^{94,97} zwischen den jeweiligen Studienpopulationen in Betracht gezogen werden. Sowohl Hinten et al. (2011) als auch Rouzier et al. konnten zeigen, dass ältere Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Wunddehiszenzen hatten.^{85,94}

Im Kontrast hierzu konnte ein höheres Lebensalter als unabhängiger protektiver Faktor für das Risiko eines Lymphödems ermittelt werden.⁹⁴ Eine schwedische Registerstudie von Rahm et al. aus dem Jahr 2022 konnte keinen Zusammenhang zwischen Alter und erhöhter Komplikationsanfälligkeit feststellen.⁹⁶ Ebenso wenig konnten Rahm et al. einen Einfluss des BMI auf das Komplikationsrisiko bestätigen.⁹⁶

Auch in Bezug auf die Morbidität lassen sich Unterschiede in der operativen Radikalität sowie in der perioperativen Versorgung als mögliche Ursachen für die variierenden Komplikationsraten diskutieren, die sowohl zwischen verschiedenen Kliniken als auch im internationalen Vergleich vorliegen können.⁹⁷ Einer Studie von Rouzier et al. zufolge könnte etwa die Ligation der Vena saphena magna im Rahmen der IFL das Risiko für eine Zellulitis und/oder ein Lymphödem erhöhen.⁸⁵

Der Erhalt der Vena saphena magna wird zwar angestrebt,²¹ ist jedoch nicht in allen Fällen operativ möglich.^{68,94} In der Studie von Hinten et al. (2011) wurde die Vena saphena magna bei 20 % der Patientinnen ligiert.⁹⁴ Rouzier et al. untersuchten zudem, ob durch den Erhalt der Fascia lata oder durch eine Transposition des Musculus sartorius die mit der IFL assoziierte Morbidität verringert werden konnte.⁸⁵ Die Ergebnisse zeigten kein vermindertes Risiko für inguinale Wundheilungsstörungen durch die Sartoriustransposition, jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Lymphödems.⁸⁵

Differenzen in den berichteten Inzidenzen von Lymphozelen, Lymphödemem und Wundheilungsstörungen könnten zudem durch Variationen in der Anzahl resezierter Lymphknoten sowie durch Unterschiede in der Anwendung von Drainagesystemen bedingt sein.⁹⁷ Bei Patientinnen, die sich einer inguinofemorale Lymphadenektomie unterzogen und bei denen im Median 9,45 Lymphknoten pro Leiste entfernt wurden, zeigte sich laut Hinten et al. (2011) kein Zusammenhang zwischen dem Risiko für Komplikationen und der Anzahl der entnommenen Lymphknoten oder der Dauer der Drainage, die im Median acht Tage verblieb.⁹⁴ Dahingegen erhöhte sich das Wundinfektionsrisiko mit der Menge der produzierten Lymphe am letzten Tag vor Drainageentfernung.⁹⁴ Gould et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen Drainagedauer und dem Risiko, ein Lymphödem oder eine Zellulitis nach IFL zu entwickeln nachweisen.⁹⁵ J. Zhou et al. (2018) dokumentierten im Median eine Entnahme von zwei Sentinel- und neun IFL-Lymphknoten.⁶⁹ In der GROINSS-V I-Studie wurden im Median 2,8 SLN entnommen.⁷⁰

Eine antibiotische Prophylaxe hatte in der Studie von Gould et al. keinen protektiven Effekt auf die Inzidenz von Wundinfektionen.⁹⁵ Es ist zudem denkbar, dass das Infektionsrisiko bei Vulvakarzinompatientinnen durch Unterschiede im perioperativen Blutzuckermanagement beeinflusst werden könnte. Einen derartigen Zusammenhang konnten Gachabayov et al. an elektiv kolorektal operierten Patientinnen nachweisen, bei denen perioperative Hyperglykämien das Risiko für chirurgische Wundinfektionen erhöhten.¹²⁹ Übertragbare Mechanismen könnten auch bei gynäkoonkologischen Eingriffen – wie etwa der Exzision von Vulvakarzinomen – relevant sein.

5.4 Lebensqualität (QoL)

Die Auswertung des SF-12-Fragebogens ergab keine signifikanten Unterschiede in der selbstberichteten QoL zwischen der SNB- und der IFL-Kohorte unserer Studie. Auch Oonk et al. (2009) fanden in einer Befragung der GROINSS-V I-Kohorte – trotz erhöhter Wundheilungsstörungen und Lymphödemraten bei IFL-Patientinnen – keine Unterschiede in der QoL zwischen SNB- und IFL-Patientinnen.⁹⁹

Diese Ergebnisse sind insofern überraschend, als dass in anderen Studien eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität in der IFL-Gruppe beschrieben wurde.^{100,104,105} Weiterhin ist anzunehmen, dass sich die mit der IFL assoziierte höhere Morbidität negativ auf die QoL ausgewirkt haben könnte. Vulvakarzinompatientinnen mit Lymphödemen wiesen in der Studie von Farrell et al. etwa eine signifikant herabgesetzte QoL hinsichtlich sozialer Teilhabe, körperlicher Funktion und sexueller Aktivität auf.¹⁰⁰

Ein Erklärungsansatz dafür, dass sich in unserer Studie keine Unterschiede in der QoL zeigten, könnte darin bestehen, dass das Zeitfenster zwischen Operation und Verlaufskontrolle bei IFL-Patientinnen länger war. Dies könnte beeinflusst haben, wie gut sich die IFL-Patientinnen an die mit der Lymphadenektomie einhergehenden Beeinträchtigungen angepasst haben. Andererseits steigt mit der seit der Operation vergangenen Zeit auch das Risiko, für interkurrente Krankheiten, die sich wiederum negativ auf die selbstberichtete QoL auswirken könnten. Auch bei der Auswertung der Lebensqualität ist zu berücksichtigen, dass die geringe Fallzahl und die niedrige Rücklaufquote die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt haben könnten.

Sämtliche SNB- und IFL-Patientinnen in unserer Studie gaben trotz der teilweise beeinträchtigenden Morbidität an, die eigene Operationsmethode einer Bekannten weiterempfehlen zu wollen, sollte diese ebenfalls an einem Vulvakarzinom erkranken.

In der 2009 publizierten Studie von Oonk et al. gaben ebenfalls 84 % der Patientinnen nach SNB an, dieses Verfahren weiterempfehlen zu können, während die Patientinnen nach IFL deutlich zurückhaltender darin waren, die SNB zu empfehlen.⁹⁹

Die IFL-Patientinnen im Kollektiv von Oonk et al. (2009) standen dem Risiko eines falsch negativen Befundes in der SNB skeptisch gegenüber.⁹⁹ Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die IFL-Kohorte in der Studie von Oonk et al. aus SNB-Patientinnen bestand, die aufgrund von Leistenmetastasen eine komplettierende IFL durchlaufen mussten.⁹⁹ Die meisten der IFL-Patientinnen in der Studie von Farrell et al. hätten aufgrund des Risikos eines falsch negativen Resultats erneut eine IFL gewählt.¹⁰⁰ Die Befragung von Oonk et al. stammte aus dem Jahr 2009 und die Studie von Farrell et al. wurde 2014 veröffentlicht.^{99,100} Zu dieser Zeit war die SNB noch nicht wie heutzutage beim frühen Vulvakarzinom ohne suspekten Lymphknoten als Primärbehandlung etabliert.^{21,57} Studien an Patientinnen, die nach Etablierung der SNB operiert wurden, würden möglicherweise zu anderen Ergebnissen kommen.

Weiter könnte hinterfragt werden, welcher Fragebogen bestmöglich die durch die Lymphadenektomie verursachten Beeinträchtigungen von Vulvakarzinompatientinnen abbildet und ob der zwar für Krebspatienten validierte, aber doch recht allgemein gehaltene SF-12 ein geeignetes Instrument hierfür ist.¹⁰² Ein spezifischerer Fragebogen ist etwa der „Functional assessment of Cancer Therapy-Vulva“ (FACT-V), der zur Erhebung des physischen und psychischen Wohlbefindens von Vulvakarzinompatientinnen validiert wurde.¹⁰¹

Oonk et al. (2009) verwendeten die Fragebögen "European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30)", den "Patients' Opinion Questionnaire" und den "Vulva Specific Questionnaire (VSQ)".⁹⁹ In der Auswertung der Fragebögen konnten keine Unterschiede in der QoL zwischen SNB- und IFL-Patientinnen notiert werden.⁹⁹ Ein systematisches Review von Lockett et al. aus dem Jahr 2010 kam zu dem Ergebnis, dass krankheitsspezifische Fragebögen wie der FACT-G allgemein gehaltenen Fragebögen wie dem SF-36 hinsichtlich der Erkennung klinisch relevanter Unterschiede und Veränderungen nicht überlegen sind.¹³⁰ In einer der im Review ausgewerteten Studien zeigten sich jedoch Einschränkungen des SF-12, insbesondere hinsichtlich seiner Fähigkeit, mentale Beeinträchtigungen adäquat abzubilden.¹³⁰ Lockett et al. hoben hervor, dass die Datenlage insgesamt als schwach einzuschätzen war.¹³⁰

5.5 Ländervergleich

Vor- und Nachsorgekonzepte sowie der Zugang zur medizinischen Versorgung, beispielsweise beeinflusst durch die Erschwinglichkeit von Krankenversicherungen, können zwischen Ländern variieren.¹⁴ Diese Unterschiede wirken sich potenziell auf die Dauer bis zur Erstdiagnose, das Tumorstadium bei Diagnosestellung, den Zeitpunkt der Erkennung eines Rezidivs und die Mortalität aus.⁷ Während die meisten Frauen in Deutschland nach Abschluss der 5-jährigen Tumornachsorge wieder zu den jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen übergehen, ist dies nicht in allen Ländern vorgesehen oder für alle Patientinnen finanziell realisierbar. In unserer Studie trat bei einer Patientin ein isoliertes Leistenrezidiv erst 88 Monate nach der Erstdiagnose auf. Dies unterstreicht die Bedeutung einer langfristigen Nachsorge, insbesondere bei Patientinnen mit fortbestehenden Risikofaktoren.¹¹⁹ Zudem könnte der Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung Einfluss auf die Erfassung der Morbiditätsraten haben. Lymphödeme können auch noch Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auftreten und werden möglicherweise nicht ausreichend erfasst, wenn der Zeitraum der Nachbeobachtung zu kurz gewählt ist. Darüber hinaus könnte die behandlungsbedingte Morbidität in Ländern, in denen beispielsweise die Lymphdrainage eine Kassenleistung ist, geringer ausgeprägt sein. In Australien entwickelten laut einer Metaanalyse von Huang et al. ungefähr 50 % aller Vulvakarzinompatientinnen ein Lymphödem, wohingegen die entsprechende Rate in Europa bei lediglich 25 % lag.⁹⁷

Vulvakarzinompatientinnen werden in Ländern wie etwa den Niederlanden vorrangig in spezialisierten Tumorzentren behandelt; eine Zentralisierung, die sich positiv auf das Überleben auszuwirken scheint.^{21,131,132}

Die operative Versorgung von Vulvakarzinompatientinnen ist in Deutschland bisher zwar noch nicht streng an Tumorzentren gebunden, wurde jedoch sowohl im nationalen Krebsplan des Bundesministeriums für Gesundheit als auch in der von der letzten Regierung beschlossenen und 2025 in Kraft tretenden Krankenhausreform angestrebt.^{132,133}

Die Anbindung sämtlicher Vulvakarzinompatientinnen an ein spezialisiertes Tumorzentrum kann Vorteile bieten.¹³²

Durch eine Zentralisierung werden selbst bei seltenen Erkrankungen wie dem Vulvakarzinom vergleichsweise hohe Fallzahlen erreicht, was die fachliche Expertise des behandelnden Personals stärkt. Zudem kann eine höhere Fallzahl zu einer besseren Datengrundlage für Evaluationen mit dem Ziel der Verbesserung des onkologischen Outcomes oder der Morbiditätsreduktion beitragen. Weder in unserer Studie noch in der Untersuchung von Klapdor et al. (2017b) lagen Informationen darüber vor, ob in den eingeschlossenen Kliniken formale Mindestanforderungen an die Qualifikation der Operateure bestanden.⁹¹ Es ist jedoch anzumerken, dass die in beiden Studien beteiligten Kliniken überwiegend gynäkoonkologische Schwerpunktzentren waren, an denen der Großteil der Operateure über einen onkologischen Schwerpunkt und/oder eine entsprechende Zusatzqualifikation verfügte.⁹¹

Weiterhin ist denkbar, dass die Bevölkerungs- und Krankenhausdichte einer Region oder eines Landes die Fallzahlen pro Krankenhaus bedingen könnte.

5.6 Limitationen und methodische Schwächen der Studie

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf. Zum einen handelt es sich um ein retrospektives und nicht randomisiertes Studiendesign, wodurch potenzielle Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden können. Zudem hatten die angewandten statistischen Tests aufgrund der geringen Stichprobengröße, insbesondere in der IFL-Kohorte, eine eingeschränkte Teststärke. Da das Vulvakarzinom jedoch ein seltenes Malignom ist und Studien häufig nur geringe Fallzahlen umfassen, kann die kumulative Evidenz durch mehrere Einzelstudien die Aussagekraft der Literatur insgesamt verbessern. Zudem ist – vor dem Hintergrund, dass die SNB heute als Standardverfahren beim frühen, nodal-negativen Vulvakarzinom gilt,²¹ – ein randomisiert-kontrollierter Vergleich mit der IFL in Zukunft voraussichtlich nicht mehr zu erwarten. Daher sind retrospektive Analysen weiterhin von hoher Relevanz.

Ein methodischer Schwachpunkt dieser Studie liegt in der ungleichen Verteilung der Patientinnen zwischen der SNB und der IFL. Dieses Ungleichgewicht ist vermutlich auf den Paradigmenwechsel in der Therapie des frühen Vulvakarzinoms zurückzuführen, infolgedessen die IFL zunehmend durch die SNB ersetzt wurde.^{8,69} Um eine zahlenmäßige Ausgewogenheit herzustellen, hätten auch IFL-Patientinnen, die vor 2009 operiert wurden, eingeschlossen werden müssen.

Dies hätte allerdings die Unterschiede in der Länge der Nachbeobachtungszeiträume verschärft. Außerdem hätte dadurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund sich im Laufe der Jahre potenziell ändernder medizinischer Standards beeinträchtigt werden können.

Die Einstufung der Vulvakarzinome erfolgte nach der FIGO-Klassifikation von 2009 und der 7., bzw. der 8. Version der TNM-Klassifikation der UICC.

Die revidierte Definition der Invasionsstiefe durch die FIGO-Klassifikation von 2021 könnte in einzelnen Fällen zu einer Reduktion des klinischen Tumorstadiums von IB auf IA führen.³⁹ Patientinnen, die dadurch herabgestuft werden, würden künftig keiner Lymphknotendiagnostik mehr unterzogen werden, was potenziell zu einer Verzerrung bei Vergleichen mit Studien führen könnte, die nach Einführung der neuen Klassifikation durchgeführt wurden. Die in unserer Arbeit angeführten Studien mit ähnlicher Fragestellung orientierten sich jedoch an der FIGO-Klassifikation von 2009 oder früheren Versionen, bzw. an der UICC-Klassifikation, wodurch die Vergleichbarkeit der Studien untereinander gewährleistet bleiben dürfte. In unserer Kohorte hatten zudem lediglich fünf der SNB- und zwei der IFL-Patientinnen grenznahe Infiltrationstiefen zwischen 1,0 und 1,2 mm.

Ein möglicher Selektionsbias könnte darin bestehen, dass Patientinnen mit geringerem Komplikationsprofil unter Umständen eher bereit waren, den Fragebogen zur QoL auszufüllen.

Aufgrund der begrenzten Fallzahl wurde in dieser Studie nicht für potenzielle Störfaktoren wie Alter, BMI oder Diabetes mellitus adjustiert.

Abschließend könnte die Aussagekraft der Morbiditätsanalyse durch fehlende Daten zu Komplikationen eingeschränkt sein. Da die fehlenden Daten jedoch annähernd gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt waren, ist ein systematischer Verzerrungseffekt in diesem Punkt als gering einzustufen.

5.7 Fazit und klinische Relevanz

Unsere Studie bestätigt die SNB beim frühen Vulvakarzinom (T < 4 cm, N0) als sicheres Verfahren zur Lymphknotendiagnostik. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben, krankheitsspezifischen Überleben oder krankheitsfreien Überleben in Abhängigkeit vom gewählten chirurgischen Verfahren. Durch die SNB konnte das Risiko für Lymphozelen signifikant reduziert werden. Für andere Morbiditätsdiagnosen und für die Lebensqualität bestanden keine Unterschiede zwischen SNB- und IFL-Patientinnen. Die Ergebnisse sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Aussagekraft durch die kleine Studienpopulation beeinträchtigt sein könnte. In unseren Kohorten traten Lokalrezidive seltener auf als in früheren Studien berichtet. Gleichzeitig beobachteten wir höhere Morbiditätsraten bei SNB-Patientinnen als bisher in der Literatur beschrieben.

Ziel zukünftiger Studien könnte sein, potenzielle Einflussfaktoren zu untersuchen, die diese Unterschiede in Lokalrezidiv- und Komplikationsraten erklären könnten.

Trotz der etablierten Vorteile der SNB werden aufgrund enger Indikationskriterien noch immer viele Patientinnen mit einer IFL behandelt^{53,94} und sind damit einem möglicherweise vermeidbaren Komplikationsrisiko ausgesetzt. Aktuelle Studien befassen sich daher unter anderem damit, ob die Indikationskriterien für die SNB auf fortgeschrittenere Tumorstadien sowie multifokale Läsionen ausgeweitet werden könnten und in welchem Ausmaß die mit der IFL assoziierte Morbidität durch den Einsatz minimalinvasiver Operationsverfahren reduziert werden könnte.^{134,135}

6 Literaturverzeichnis

1. Handa VL, van Le L. Te Linde's Operative Gynecology, 12e: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2020. ISBN 978-1-496386-44-1
2. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008; **109**(3): 340-5.
3. Palaia I, Bellati F, Calcagno M, Musella A, Perniola G, Panici PB. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; **114**(2): 120-3.
4. Robert Koch Institute (ed.) and the Society of Epidemiological Cancer Registries in Germany e.V. (ed.). Berlin. Cancer in Germany for 2019/2020. 14th edition ed; 2019/2020 (Zuletzt abgerufen am 19.10.2025).
5. Nygård M, Hansen BT, Dillner J, et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PLoS One* 2014; **9**(2): e88323.
6. Surveillance E, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Data, 8 Registries, Nov 2023 Sub (1975-2021) - Linked To County Attributes - Time Dependent (1990-2022) Income/Rurality, 1969-2022 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2024, based on the November 2023 submission.; 2023 www.seer.cancer.gov (Zuletzt abgerufen am 25.10.2025).
7. Ferlay J EM, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.; 2020. <https://gco.iarc.who.int/today> (Zuletzt abgerufen am 20.10.2025).
8. Rottmann M, Beck T, Burges A, et al. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998-2013): a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; **142**(6): 1331-41.
9. Mack LC, Hagemeyer A, Forner DM. Influence of stage and age on survival of patients with vulvar cancer in Germany: a retrospective study. *BMJ Open* 2024; **14**(8): e077960.
10. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer* 2017; **141**(11): 2174-86.
11. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013; **49**(16): 3450-61.

12. McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A, et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study. *Histopathology* 2017; **71**(2): 238-46.
13. Ansink AC, Heintz AP. Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **48**(2): 111-5.
14. Healthcare Access and Quality Collaborators. Assessing performance of the Healthcare Access and Quality Index, overall and by select age groups, for 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Glob Health* 2022; **10**(12): e1715-e43.
15. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2018; **148**(3): 622-31.
16. Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011; **123**(2): 289-94.
17. Micheletti L, Preti M, Radici G, et al. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis* 2016; **20**(2): 180-3.
18. Woolderink JM, de Bock GH, de Hullu JA, Davy MJ, van der Zee AG, Mourits MJ. Patterns and frequency of recurrences of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; **103**(1): 293-9.
19. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; **122**(12): 2827-34.
20. Coffey K, Gaitskell K, Beral V, et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2016; **115**(5): 599-606.
21. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; **33**(7): 1023-43.
22. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; **155 Suppl 1**(Suppl 1): 7-18.
23. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; **81**(10): 1145-53.

24. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol* 2020; **159**(3): 649-56.
25. Alonso I, Fusté V, del Pino M, et al. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol Oncol* 2011; **122**(3): 509-14.
26. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017; **140**(9): 1998-2002.
27. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017; **141**(6): 1161-9.
28. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 2012; **30 Suppl 5**: F55-70.
29. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Human Papillomaviruses. 2012. <https://gco.iarc.who.int/today> (Zuletzt abgerufen am 25.09.2025)
30. Santos M, Landolfi S, Olivella A, et al. p16 overexpression identifies HPV-positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; **30**(11): 1347-56.
31. Woelber L, Prieske K, Eulenburg C, et al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: a translational analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group. *Am J Obstet Gynecol* 2021a; **224**(6): 595.e1-.e11.
32. Du Bois A KS. Therapiestandards der Kliniken Essen-Mitte (KEM) für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie. Stand 02/2024 ed; 2024. https://kem-med.com/wp-content/uploads/2023/03/Therapiestandards2024_final_20240513-mit-Umschlag.pdf (Zuletzt abgerufen am 25.03.2025)
33. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol* 2016; **127**(2): 264-8.
34. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2016**(1): CD011837.
35. Xavier J, Figueiredo R, Vieira-Baptista P. Vulvar High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion and the Risk of Recurrence and Progression to Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2023; **27**(2): 125-30.

36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). S2k-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. AWMF-Registernummer 015-059. Stand August 2015. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015059I_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-10-abgelaufen.pdf (Zuletzt abgerufen am 17.03.2024)
37. Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013; **22**(2): 117-22.
38. Boer FL, Ten Eikelder MLG, Kapiteijn EH, Creutzberg CL, Galaal K, van Poelgeest MIE. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2019; **73**: 91-103.
39. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; **155**(1): 43-7.
40. Dalton AK, Wan KM, Gomes D, Wyatt JM, Oehler MK. Inguinal Metastasis from Basal Cell Carcinoma of the Vulva. *Case Rep Oncol* 2019; **12**(2): 573-80.
41. Kuan I, Tian K, Grabosch S, Sehn J, Hoff J. HPV-associated vulvar carcinoma with sebaceous differentiation. *Gynecol Oncol Rep* 2023; **50**: 101298.
42. Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **6**(6): CD009245.
43. Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; **17**(4): 609-33.
44. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, et al. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene* 2011; **30**(18): 2087-97.
45. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological Agents. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100B.) Human Papillomaviruses. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304347/>(Zuletzt abgerufen am 04.08.2025)
46. Jaeger A, Hampl M, Prieske K, et al. Risk for non-sentinel metastases in the contralateral groin in patients with a unilateral positive sentinel lymph node in primary vulvar cancer- a subgroup analysis of the AGO-VOP.2 QS Vulva Study. *Gynecol Oncol* 2025; **200**: 8-13.
47. Gadducci A, Tana R, Barsotti C, Guerrieri ME, Genazzani AR. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; **83**(1): 71-83.

48. Department of health and human services. Food and Drug Administration (FDA) Vaccines Licensed for Use in the United States. Vaccines, blood & biologics – Approved Products. Human papillomavirus vaccine. 2006. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170722145339/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm> (Zuletzt abgerufen am 30.03.2024)
49. Muigai J, Jacob L, Dinas K, Kostev K, Kalder M. Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices. *Oncotarget* 2018; **9**(9): 8725-30.
50. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; **61**(4): 408-12.
51. Palicelli A, Giaccherini L, Zanelli M, et al. How Can We Treat Vulvar Carcinoma in Pregnancy? A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(4).
52. WAY S. The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation for carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1948; **3**(4): 187-209.
53. Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer* 2016; **69**: 180-8.
54. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; **107**(3).
55. Zhou J, Shan G. The prognostic role of FIGO stage in patients with vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2016; **32**(6): 1121-30.
56. Kenhub GmbH. Anatomieabbildungen. Lizenzoptionen für Abbildungen. <https://store.kenhub.com/> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2025).
57. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**(6): 884-9.
58. Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer* 2000; **89**(1): 116-22.
59. Hinten F, van den Einden LC, Cissen M, Int'Hout J, Massuger LF, de Hullu JA. Clitoral involvement of squamous cell carcinoma of the vulva: localization with the worst prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41**(4): 592-8.
60. Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH, Gaffey TA, Magrina JF, Podratz KC. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**(2): 419-24.

61. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012; **30**(31): 3786-91.
62. Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021; **39**(32): 3623-32.
63. Froeding LP, Høgdall C, Kristensen E, et al. Recurrence and survival rates in node negative patients after sentinel node biopsy for early-stage vulva cancer - A nationwide study. *Gynecol Oncol* 2020; **156**(1): 124-30.
64. Gordinier ME, Malpica A, Burke TW, et al. Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2003; **90**(3): 625-8.
65. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2000**(2): CD002036.
66. Van Doorn HC, van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN, et al. Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible. *Gynecol Oncol* 2016; **140**(3): 415-9.
67. Van der Kolk WL, Van der Zee AGJ, Slomovitz BM, et al. Unilateral inguinofemoral lymphadenectomy in patients with early-stage vulvar squamous cell carcinoma and a unilateral metastatic sentinel lymph node is safe. *Gynecol Oncol* 2022; **167**(1): 3-10.
68. Rodríguez-Trujillo A, Fusté P, Paredes P, et al. Long-term oncological outcomes of patients with negative sentinel lymph node in vulvar cancer. Comparative study with conventional lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; **97**(12): 1427-37.
69. Zhou J, Zhang WW, Chen XT, et al. Trends and Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-stage Vulvar Squamous Cell Carcinoma: A Population-based Study. *J Cancer* 2018; **9**(11): 1951-7.
70. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; **11**(7): 646-52.
71. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984; **63**(2): 155-62.
72. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GRONingen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016; **140**(1): 8-14.

73. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; **133**(7): 825-32.
74. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; **39**(2): 456-66.
75. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Registernummer: 032-045OL. Version 4.3, 2021 <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2025).
76. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994; **84**(2): 163-7.
77. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000; **18**(15): 2811-6.
78. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001; **83**(2): 276-81.
79. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; **110**(12): 2837-46.
80. Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2008; **110**(3): 324-8.
81. Brammen L, Staudenherz A, Polterauer S, et al. Sentinel lymph node detection in vulvar cancer patients: a 20 years analysis. *Hell J Nucl Med* 2014; **17**(3): 184-9.
82. Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PP, et al. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2014**(6): CD010409.
83. Koual M, Benoit L, Nguyen-Xuan HT, Bentivegna E, Azaïs H, Bats AS. Diagnostic value of indocyanine green fluorescence guided sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2021; **161**(2): 436-41.
84. Robison K, Steinhoff MM, Granai CO, Brard L, Gajewski W, Moore RG. Inguinal sentinel node dissection versus standard inguinal node dissection in patients with vulvar cancer: A comparison of the size of metastasis detected in inguinal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2006; **101**(1): 24-7.
85. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg* 2003; **196**(3): 442-50.

86. Van Beekhuizen HJ, Auzin M, van den Einden LC, et al. Lymph node count at inguinofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; **24**(4): 773-8.
87. Courtney-Brooks M, Sukumvanich P, Beriwal S, Zorn KK, Richard SD, Krivak TC. Does the number of nodes removed impact survival in vulvar cancer patients with node-negative disease? *Gynecol Oncol* 2010; **117**(2): 308-11.
88. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; **68**(6): 733-40.
89. Nooij LS, Ongkiehong PJ, van Zwet EW, et al. Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2015; **139**(3): 458-64.
90. Robison K, Roque D, McCourt C, et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol* 2014; **133**(3): 416-20.
91. Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, et al. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**(5): 1314-21.
92. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, Chen QH, He ZY, Zhou J. Prognostic Value of the Number of Removed Lymph Nodes in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Patients With Node-Positive Disease: A Population-Based Study. *Front Oncol* 2018; **8**: 184.
93. Klapdor R, Hertel H, Soergel P, Hillemanns P. Groin Recurrences in Node Negative Vulvar Cancer Patients After Sole Sentinel Lymph Node Dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2017; **27**(1): 166-70.
94. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer* 2011; **105**(9): 1279-87.
95. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, et al. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2001; **82**(2): 329-32.
96. Rahm C, Adok C, Dahm-Kähler P, Bohlin KS. Complications and risk factors in vulvar cancer surgery - A population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2022; **48**(6): 1400-6.
97. Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**(46): e8722.
98. Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Quality of life and sexual function after surgery in early stage vulvar cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41**(1): 40-5.
99. Oonk MH, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AG. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node

- procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009; **113**(3): 301-5.
100. Farrell R, GebSKI V, Hacker NF. Quality of life after complete lymphadenectomy for vulvar cancer: do women prefer sentinel lymph node biopsy? *Int J Gynecol Cancer* 2014; **24**(4): 813-9.
 101. Janda M, Obermair A, Cella D, et al. The functional assessment of cancer-vulvar: reliability and validity. *Gynecol Oncol* 2005; **97**(2): 568-75.
 102. Froeding LP, Greimel E, Lanceley A, et al. Assessing Patient-reported Quality of Life Outcomes in Vulva Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Int J Gynecol Cancer* 2018; **28**(4): 808-17.
 103. Nuwayhid R, Langer S, von Dercks N. [Cost comparison of conservative vs. surgical treatment of chronic lymphedema]. *Chirurgie (Heidelb)* 2025; **96**(1): 41-7.
 104. Novackova M, Halaska MJ, Robova H, et al. A prospective study in the evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2015; **25**(1): 166-73.
 105. McCann GA, Cohn DE, Jewell EL, Havrilesky LJ. Lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection compared to complete lymphadenectomy in the management of early-stage vulvar cancer: A cost-utility analysis. *Gynecol Oncol* 2015; **136**(2): 300-4.
 106. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002; **94**(2): 486-91.
 107. Turetta C, Mazzeo R, Capalbo G, et al. Management of primary and recurrent Bartholin's gland carcinoma: A systematic review on behalf of MITO Rare Cancer Group. *Tumori* 2024; **110**(2): 96-108.
 108. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; **58**(5): 574-9.
 109. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; **95**(11): 2331-8.
 110. Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer* 2000; **88**(8): 1869-76.
 111. Micheletti L, Borella F, Preti M, et al. Perineural Invasion in Vulvar Squamous-Cell Carcinoma Is an Independent Risk Factor for Cancer-Specific Survival, but Not for Locoregional Recurrence: Results from a Single Tertiary Referral Center. *Cancers (Basel)* 2021; **14**(1).
 112. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019; **154**(2): 266-75.

113. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer* 2010; **20**(5): 869-73.
114. Aerts L, Enzlin P, Vergote I, Verhaeghe J, Poppe W, Amant F. Sexual, psychological, and relational functioning in women after surgical treatment for vulvar malignancy: a literature review. *J Sex Med* 2012; **9**(2): 361-71.
115. Li W, Zhai L, Zhu Y, et al. Review effects of radiation treatment on HPV-related vulvar cancer: a meta-analysis and systematic review. *Front Oncol* 2024; **14**: 1400047.
116. Woelber L, Mathey S, Prieske K, et al. Targeted Therapeutic Approaches in Vulvar Squamous Cell Cancer (VSCC): Case Series and Review of the Literature. *Oncol Res* 2021b; **28**(6): 645-59.
117. Oonk MH, Hollema H, de Hullu JA, van der Zee AG. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006; **16**(3): 963-71.
118. Pouwer AW, Mus R, IntHout J, et al. The efficacy of ultrasound in the follow up after a negative sentinel lymph node in women with vulvar cancer: a prospective single-centre study. *BJOG* 2018; **125**(11): 1461-8.
119. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995; **57**(3): 327-34.
120. Holthoff ER, Jeffus SK, Gehlot A, et al. Perineural Invasion Is an Independent Pathologic Indicator of Recurrence in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015; **39**(8): 1070-4.
121. Baiocchi G, Rocha RM. Vulvar cancer surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; **26**(1): 9-17.
122. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, et al. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; **97**(3): 828-33.
123. Frey JN, Hampl M, Mueller MD, Günthert AR. Should Groin Recurrence Still Be Considered as a Palliative Situation in Vulvar Cancer Patients?: A Brief Report. *Int J Gynecol Cancer* 2016; **26**(3): 575-9.
124. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; **22**(3): 503-8.
125. Hami LT, Lampe B, Mallmann P, Forner DM. The Impact of Age on the Prognosis of Vulvar Cancer. *Oncol Res Treat* 2018; **41**(9): 520-4.
126. Zhou W, Bai Y, Yue Y. Safety and Benefit Of Sentinel Lymph Nodes Biopsy Compared to Regional Lymph Node Dissection in Primary Vulvar Cancer Patients Without Distant

- Metastasis and Adjacent Organ Invasion: A Retrospective Population Study. *Front Oncol* 2021; **11**: 676038.
127. Bhandari NR, Kathe N, Hayes C, Payakachat N. Reliability and validity of SF-12v2 among adults with self-reported cancer. *Res Social Adm Pharm* 2018; **14**(11): 1080-4.
 128. Levenback C, Morris M, Burke TW, Gershenson DM, Wolf JK, Wharton JT. Groin dissection practices among gynecologic oncologists treating early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1996; **62**(1): 73-7.
 129. Gachabayov M, Senagore AJ, Abbas SK, Yelika SB, You K, Bergamaschi R. Perioperative hyperglycemia: an unmet need within a surgical site infection bundle. *Tech Coloproctol* 2018; **22**(3): 201-7.
 130. Luckett T, King M, Butow P, Friedlander M, Paris T. Assessing health-related quality of life in gynecologic oncology: a systematic review of questionnaires and their ability to detect clinically important differences and change. *Int J Gynecol Cancer* 2010; **20**(4): 664-84.
 131. Van den Einden LC, Aben KK, Massuger LF, van Spronsen DJ, de Hullu JA. Successful centralisation of patients with vulvar carcinoma: a population-based study in The Netherlands. *Eur J Cancer* 2012; **48**(13): 1997-2003.
 132. Schmitt J, Klinkhammer-Schalke M, Bierbaum V, et al. Initial Cancer Treatment in Certified Versus Non-Certified Hospitals. *Deutsches Arzteblatt Int* 2023; **120**(39): 647-54.
 133. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Ziel 5: Qualitätssicherung und Zertifizierung onkologischer Behandlungseinrichtungen; *Nationaler Krebsplan 2023*.
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-5-qualitaetssicherung-zertifizierung-onkologischer-behandlungseinrichtungen> (Zuletzt abgerufen am 16.03.2025).
 134. Zach D, Stenström Bohlin K, Kannisto P, Moberg L, Kjölhede P. Time to extend the indication for sentinel node biopsy in vulvar cancer? Results from a prospective nationwide Swedish study. *Int J Gynecol Cancer* 2023; **33**(12): 1845-52.
 135. Zhang M, Chen L, Zhang X, Ding J, Hua K. A Comparative Study of Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy and Conventional Open Inguinal Lymphadenectomy for Treating Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Nov; **27**(9):1983-1989.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Tumorstadien zum Diagnosezeitpunkt bei Vulvakarzinompatientinnen.....	13
Abbildung 2: Klinisch-pathologische Merkmale der Plattenepithelkarzinome weiblicher Genitalorgane	20
Abbildung 3: Lymphdrainage der Vulva und des Trigonum Femorale.....	23
Abbildung 4: Lymphdrainage des Beckens und des Retroperitoneums	24
Abbildung 5: Schematische Darstellung der lymphatischen Metastasierung der Vulva	25
Abbildung 6: Intraoperative Anwendung einer Gammasonde zur Identifikation des SLN	29
Abbildung 7: En-Bloc-Resektion	34
Abbildung 8 Drei-Schnitt-Technik: Vulvektomie mit bilateraler Lymphadenektomie.....	34
Abbildung 9: Lokale radikale Exzision	35
Abbildung 10: Verteilung der Studienpopulation.....	47
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens.....	50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsspezifischen Überlebens	51
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsfreien Überlebens	51
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven des krankheitsfreien Überlebens für isolierte Leistenrezidive	52
Abbildung 15: Rezidive nach Lokalisation in Prozent.....	53

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach FIGO und UICC.....	22
Tabelle 2: Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften nach SNB und IFL.....	47
7.3 Tabelle 3: Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften	82
7.4 Tabelle 4: Morbidität nach SNB und IFL	84

7.3 **Tabelle 3:** Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften

	Follow-up gesamt (n = 71)	QoL + Follow-up (n = 32)	Follow-up (n = 39)	Follow-up < 6 Monate (n = 3)
Medianalter bei Primär- operation (Spannweite)	66,2 (25,6–92,3)	61,0 (35,6–81,9)	66,15 (25,6–92,3)	56,11 (56,0–65,4)
Medianer BMI (Spannweite)	26,4 (19,2–41,9)	24,6 (19,5–33,2)	27,6 (19,2–41,9)	24,8 (19,6–31,2)
Mediane Tumorgröße in mm (Spannweite)	18,1 (1,1–39,0)	15,0 (2,2–28,0)	19,0 (1,1–39,0)	21,0 (9,0–30,0)
Tumorgröße fehlt n (%)	8 (11,3)	0 (0)	8 (20,5)	0 (0)
Tumorgröße <1 cm n (%)	11 (15,5)	7 (21,9)	4 (10,3)	1 (33,3)
Tumorgröße >1; < 2 cm n (%)	25 (35,2)	12 (37,5)	13 (33,3)	0 (0)
Tumorgröße >2; < 4 cm n (%)	27 (38,0)	13 (40,6)	14 (35,9)	2 (66,7)
Mediane Infiltrationstiefe in mm (Spannweite)	4,0 (1,1–20,0)	3,8 (1,1–20,0)	4,0 (1,1–11,1)	1,5 (1,3–8,0)
Infiltrationstiefe fehlt n (%)	9 (12,7)	1 (3,13)	8 (20,5)	0 (0)
Medianer Randabstand in mm (Spannweite)	4,0 (0,0–57,0)	5,0 (1,0–57,0)	3,0 (0,0–23,0)	11,0 (11,0–15,0)
Randabstand fehlt n (%)	9 (12,7)	2 (6,3)	7 (18,0)	0 (0)
Randabstand < 3 mm n (%)	12 (16,9)	4 (12,5)	8 (20,5)	0 (0)
Randabstand 3–8 mm n (%)	35 (49,3)	17 (53,1)	18 (46,2)	1 (33,3)
Randabstand > 8 mm n (%)	15 (21,1)	9 (28,1)	6 (15,4)	2 (66,7)
Differenzierungsgrad fehlt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Differenzierungsgrad 1 n (%)	8 (11,3)	3 (9,4)	5 (12,8)	0 (0)
Differenzierungsgrad 2 n (%)	52 (73,2)	22 (68,8)	30 (76,9)	2 (66,7)
Differenzierungsgrad 3 n (%)	11 (15,5)	7 (21,9)	4 (10,3)	1 (33,3)

Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften nach Lebensqualität (QoL) + Follow-up, Follow-up und Follow-up < 6 Monate (als kein Follow-up gewertet).

Dargestellt in absoluten Zahlen n (Prozentsatz von gesamt) oder Medianwerten (Spannweite).

Fortsetzung Tabelle 3: Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften

	Follow-up gesamt (n = 71)	QoL + Follow-up (n = 32)	Follow-up (n = 39)	Follow-up < 6 Monate (n = 3)
Histopathologie				
Histopathologie fehlt n (%)	16 (22,5)	3 (9,4)	13 (33,3)	1 (33,3)
Verhornendes Plattenepithelkarzinom n (%)	38 (53,5)	19 (59,4)	19 (48,7)	0 (0)
Nicht oder kaum verhornendes Plattenepithelkarzinom n (%)	15 (21,1)	9 (28,1)	6 (15,4)	2 (66,7)
Andere Tumorentität n (%)	2 (2,8)	1 (3,1)	1 (2,6)	0 (0)
Lokalisation				
Lokalisation fehlt n (%)	3 (4,2)	0 (0)	3 (7,7)	1 (33,3)
Zentral n (%)	49 (69,0)	25 (78,1)	24 (61,5)	2 (66,7)
Lateral n (%)	19 (26,8)	7 (21,9)	12 (30,8)	0 (0)
Lateralität der Lymphadenektomie				
Unilateral n (%)	12 (16,9)	3 (9,4)	9 (23,1)	1 (33,3)
Bilateral n (%)	59 (83,1)	29 (90,6)	30 (76,9)	2 (66,7)
Operationsmethode Vulva				
Lokale radikale Exzision n (%)	21 (29,6)	10 (31,3)	11 (28,2)	3 (100)
Partielle Vulvektomie n (%)	40 (56,3)	18 (56,3)	22 (56,4)	0 (0)
Komplette Vulvektomie n (%)	9 (12,7)	3 (9,4)	6 (15,4)	0 (0)
Andere Prozedur n (%)	1 (1,4)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)

Patientenmerkmale und Tumoreigenschaften nach Lebensqualität (QoL) + Follow-up, Follow-up und Follow-up < 6 Monate (als kein Follow-up gewertet).

Dargestellt in absoluten Zahlen n (Prozentsatz von gesamt) oder Medianwerten (Spannweite).

7.4 Tabelle 4: Morbidität nach SNB und IFL

	Gesamt (n = 74)	SNB (n = 58)	IFL (n = 16)	p-Wert
Komposit zu Komplikationen jeglicher Art				
Fehlt n (%)	8 (10,8)	7 (12,1)	1 (6,25)	p = 0,134
Ja n (%)	42 (56,8)	30 (51,7)	12 (75,0)	
Nein n (%)	24 (32,3)	21 (36,2)	3 (18,8)	
Komposit zu inguinalen Wundheilungsstörungen				
Fehlt n (%)	11 (14,9)	7 (12,1)	4 (25)	p = 0,277
Ja n (%)	12 (16,2)	8 (13,8)	4 (25)	
Nein n (%)	51 (68,9)	43 (74,1)	8 (50)	
Lymphozele				
Fehlt n (%)	27 (36,5)	24 (41,4)	3 (18,8)	p = 0,02
Ja n (%)	16 (21,6)	8 (13,8)	8 (50)	
Nein n (%)	31 (41,9)	26 (44,8)	5 (31,3)	
Lymphödem				
Fehlt n (%)	23 (31,1)	18 (31,0)	5 (31,3)	p = 0,439
Ja n (%)	13 (17,6)	9 (15,5)	4 (25)	
Nein n (%)	38 (51,4)	31 (53,5)	7 (43,8)	

*Angaben in n (%), bezogen auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe.
SNB=Sentinellymphknotenbiopsie; IFL=Inguinofemorale Lymphadenektomie*

7.5 SF-12 Fragebogen

SF-12

Matthias Morfeld
Inge Kirchberger
Monika Bullinger

Fragebogen zum Gesundheitszustand

2., ergänzte und überarbeitete Auflage


**SELBST
BEURTEILUNGSBOGEN**

**ZEITFENSTER
4 WOCHEN**

ID-Nummer											
Name											
Vorname											
Geburtsdatum	J	J	M	M	T	T	Geschlecht	w	m		
Testdatum	J	J	M	M	T	T					

GÖTTINGEN · BERN · WIEN · PARIS · OXFORD · PRAG · TORONTO · CAMBRIDGE, MA · AMSTERDAM · KOPENHAGEN · STOCKHOLM

© Hogrefe Verlag, Göttingen
Nachdruck und jegliche Art
der Vervielfältigung verboten
Best.-Nr. 01 195 11

HOGREFE 

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. *Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?* Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. mittelschwere Tätigkeiten , z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3

Hatten Sie in den *vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	1	2

Hatten Sie in den *vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme* irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	Ja	Nein
6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte.	1	2
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den *vergangenen 4 Wochen* gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den *vergangenen 4 Wochen* ...

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5