

# Pelvine Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom – Wohl oder Übel?

## Pelvic Lymphadenectomy in Vulvar Cancer – Does it make sense?



### Autoren

Linn Woelber<sup>1</sup>, Mareike Bommert<sup>2</sup>, Katharina Prieske<sup>1,28</sup>, Inger Fischer<sup>1</sup>, Christine zu Eulenburg<sup>3</sup>, Eik Vettorazzi<sup>4</sup>, Philipp Harter<sup>2</sup>, Julia Jueckstock<sup>5</sup>, Felix Hilpert<sup>6</sup>, Niko de Gregorio<sup>7</sup>, Severine Iborra<sup>8</sup>, Jalid Sehouli<sup>9</sup>, Atanas Ignatov<sup>10</sup>, Peter Hillemanns<sup>11</sup>, Sophie Fuerst<sup>5</sup>, Hans-Georg Strauss<sup>12</sup>, Klaus Baumann<sup>13</sup>, Matthias Beckmann<sup>14</sup>, Alexander Mustea<sup>15</sup>, Werner Meier<sup>16</sup>, Pauline Wimberger<sup>17</sup>, Lars Hanker<sup>18</sup>, Ulrich Canzler<sup>17</sup>, Tanja Fehm<sup>19</sup>, Alexander Luyten<sup>20</sup>, Martin Hellriegel<sup>21</sup>, Jens Kosse<sup>22</sup>, Christoph Heiss<sup>23</sup>, Peer Hantschmann<sup>24</sup>, Peter Mallmann<sup>25</sup>, Berno Tanner<sup>26</sup>, Jacobus Pfisterer<sup>27</sup>, Sven Mahner<sup>5</sup>, Barbara Schmalfeldt<sup>1</sup>, Anna Jaeger<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 2 Department of Gynecology and Gynecologic Oncology Kliniken Essen-Mitte, Essen
- 3 Department of Epidemiology, UMCG, Universität Groningen, Groningen, Netherlands
- 4 Department of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- 5 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital, LMU-University of Munich, Munich
- 6 Oncologic Medical Center at the Jerusalem Hospital Hamburg, Hamburg
- 7 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulm Medical Center, Ulm
- 8 Gynecology and Gynecologic Oncology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen
- 9 Department of Gynecology, Charit  University Medicine Berlin, Campus Virchow, Berlin
- 10 Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg
- 11 Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover Medical School, Hannover
- 12 Department of Gynecology, University Hospital Halle, Halle
- 13 Department of Gynecology, Medical Center Ludwigshafen, Ludwigshafen
- 14 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Erlangen, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 15 Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, University Medical Center Bonn, Bonn
- 16 Department of Obstetrics and Gynecology, Evangelical Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 17 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Dresden, TU Dresden, Dresden
- 18 Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, University Medical Center L beck, L beck
- 19 Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf
- 20 Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Center Wolfsburg, Wolfsburg
- 21 Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, University Medical Center Göttingen, Göttingen
- 22 Department of Gynecology and Obstetrics, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach
- 23 Department of Gynecology, Medical Center am Eichert, Alb Fils Clinic, Klinik am Eichert, G ppingen
- 24 Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Center Alt tting, Alt tting
- 25 Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, University Medical Center Köln, Köln
- 26 Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Center Oranienburg, Oranienburg
- 27 Gynecologic Oncology Center Kiel, Kiel
- 28 Mildred Scheel Cancer Career Center HaTriCS4, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg

### Key words

vulvar cancer, lymph node metastasis, pelvic lymphadenectomy, recurrence, prognosis

### Schl sselw rter

Vulvakarzinom, Lymphknotenmetastasen, pelvine Lymphonodektomie, Rezidiv, Prognose

eingereicht 9.7.2020  
angenommen nach Revision 12.10.2020

**Bibliografie**

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 1221–1228

DOI 10.1055/a-1120-0138

ISSN 0016-5751

© 2020. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Linn Wölber

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum

Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland

lwoelber@uke.de

**ZUSAMMENFASSUNG**

Seit der Veröffentlichung der aktualisierten deutschen Leitlinie 2015 hat sich die Empfehlung zur pelvinen Lymphonodektomie (LNE) bei Patientinnen mit Vulvakarzinom (VSCC) grundlegend verändert – die Durchführung eines operativen Lymphknoten-Stagings wird darin bei allen Patientinnen mit erhöhtem Risiko für eine pelvine Lymphknotenbeteiligung empfohlen. Allerdings ist die Risikopopulation anhand der aktuellen Datenlage unscharf definiert und daher die Indikation zum Eingriff in der Praxis weiterhin unklar. Um sowohl den prognostischen Einfluss einer histologisch gesicherten pelvinen Lymphknotenmetastasierung als auch den Zusammenhang zwischen inguinaler und pelviner Lymphknotenbeteiligung zu beleuchten, stehen aktuell 2 deutsche Kollektive von Patientinnen mit pelviner LNE zur Verfügung: in der multizentrischen AGO-CaRE-1-Studie wurden insgesamt 1618 Patientinnen mit primärem VSCC FIGO-Stadium  $\geq$  IB (1998–2008) dokumentiert, davon erhielten 70 eine pelvine LNE; im Zuge einer retrospektiven monozentrischen Auswertung am UKE wurden von 1996–2018 insgesamt 514 Patientinnen mit primärem VSCC ausgewertet, hiervon 21 mit pelviner LNE. In beiden Kollektiven waren ca. 80% der Patientinnen mit durchgeführter pelviner LNE inguinal nodal positiv mit einer medianen Anzahl von 3 betroffenen Leistenlymphknoten. Pelvine Lymphknotenmetastasen ohne inguinale Lymphknotenmetastasen wurde in beiden Kollektiven nicht beobachtet. Zwischen 33–35% der inguinal nodal positiven Patientinnen waren pelvin ebenfalls nodal positiv, bei diesen war die mediane Anzahl betroffener Leistenlymphknoten hoch mit  $>4$  und einem medianen Maximaldurchmesser der größten inguina-

len Metastase von  $>40$  mm in beiden Kohorten. Für die Mehrheit nodal positiver Patientinnen mit VSCC ist damit vermutlich weder ein pelvines Lymphknoten-Staging noch eine pelvine Radiotherapie notwendig, da ein relevantes Risiko für eine pelvine Lymphknotenbeteiligung vor allem in hochgradig nodal positiven Fällen besteht. Für eine valide Vorhersage des Zusammenhangs zwischen inguinaler und pelviner Lymphknotenbeteiligung bedarf es weiterführender prospektiver Datenerhebungen.

**ABSTRACT**

Since the publication of the updated German guideline in 2015, the recommendations for performing pelvic lymphadenectomy (LAE) in patients with vulvar cancer (VSCC) have changed considerably. The guideline recommends surgical lymph node staging in all patients with a higher risk of pelvic lymph node involvement. However, the current data do not allow the population at risk to be clearly defined, therefore, the indication for pelvic lymphadenectomy is still not clear. There are currently two published German patient populations who had pelvic LAE which can be used to investigate both the prognostic effect of histologically verified pelvic lymph node metastasis and the relation between inguinal and pelvic lymph node involvement. A total of 1618 patients with primary FIGO stage  $\geq$  IB VSCC were included in the multicenter AGO CaRE-1 study (1998–2008), 70 of whom underwent pelvic LAE. During a retrospective single-center evaluation carried out at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), a total of 514 patients with primary VSCC treated between 1996–2018 were evaluated, 21 of whom underwent pelvic LAE. In both cohorts, around 80% of the patients who underwent pelvic LAE were inguinally node-positive, with a median number of three affected groin lymph nodes. There were no cases of pelvic lymph node metastasis without inguinal lymph node metastasis in either of the two cohorts. Between 33–35% of the inguinal node-positive patients also had pelvic lymph node metastasis; the median number of affected groin lymph nodes in these patients was high ( $>4$ ), and the maximum median diameter of the largest inguinal metastasis was  $>40$  mm in both cohorts. Pelvic lymph node staging and pelvic radiotherapy is therefore probably not necessary for the majority of node-positive patients with VSCC, as the relevant risk of pelvic lymph node involvement was primarily found in node-positive patients with high-grade disease. More, ideally prospective data collections are necessary to validate the relation between inguinal and pelvic lymph node involvement.

**Einleitung**

Das Vulvakarzinom stellt trotz steigender Inzidenz auf aktuell 5,5/100 000 Frauen/Jahr und sinkendem Erkrankungsalter weiterhin eine seltene Tumorentität dar, die zumeist ältere Frauen (mittleres

Erkrankungsalter 72 Jahre) betrifft [1, 2]. In frühen Stadien (cT1, cN0) besteht die Therapie der Wahl aus der radikalen lokalen Exzision des Tumors sowie ab FIGO-Stadium IB ( $>20$  mm Durchmesser und  $>1$  mm Invasionsstiefe) aus einem operativen Staging der Leistenlymphknoten. Der Nodalstatus ist nach wie vor der wich-

tigste prognostische Faktor sowohl für das rezidivfreie Überleben (PFS) als auch für das Gesamtüberleben (OS) der betroffenen Patientinnen (Pt.) (3-Jahres-PFS-Rate von 35,2% und OS-Rate von 56,2% bei nodal positiven Pt. vs. 75,2% und 90,2% bei nodal negativen Pt.) [3–7]. In diesem Zusammenhang korreliert insbesondere die Anzahl der betroffenen inguinalen Lymphknoten (LK) signifikant mit der Prognose (27% 2-J-OS bei Pt. mit  $\geq 4+$  Leisten-LK, 66% 2-J-OS bei Pt. mit 2 oder 3+ Leisten-LK und 88% 2-J-OS bei Pt. mit nur einem positiven Leisten-LK,  $p < 0,0001$ ) [4].

Die Datenlage zur Beteiligung und Therapie pelviner LK beim Vulvakarzinom ist begrenzt. Schätzungsweise weisen insgesamt weniger als 10% aller primären Plattenepithelkarzinome der Vulva und weniger als 2% der frühen Vulvakarzinome (T1, cN0) eine lymphogene Metastasierung über die Leiste hinaus bis in die Beckenregion auf [3, 8–10]. Das Gesamtrisiko für einen pelvinen Lymphknotenbefall bei nodal positiven Vulvakarzinomen wird aber zwischen 20 und 35% geschätzt. Dennoch erfolgte jahrzehntelang bei Indikation zur adjuvanten Radiotherapie der Leiste regelmäßig auch eine Radiotherapie des Beckens. Die pelvine Radiatio verursacht aber eine nicht unerhebliche Morbidität – insbesondere in dem schon älteren Patientenkollektiv mit Vulvakarzinom. Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt daher nun, bei allen Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine pelvine Lymphknotenmetastasierung ein operatives pelvines Lymphknoten-Staging im Sinne einer systematischen pelvinen Lymphonodektomie durchzuführen. Sentinel-Lymphknoten sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden. Zusätzlich sollen bei in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden (sog. Ultrastaging) [11]. Diese Vorgaben erfordern aber je nach Vorgehen ggf. eine zweite Operation mit transperitonealem Zugangsweg (laparoskopische oder offene pelvine LNE). Daraus resultiert ebenfalls eine relevante Morbidität und die betroffene Risikopopulation ist bislang unzureichend definiert. Grundsätzlich scheint das pelvine Metastasierungsrisiko mit der Anzahl der betroffenen inguinalen Lymphknoten zu steigen [12, 13]. Laut der aktuellen deutschen Leitlinie gelten folgende Patientinnen als besonders gefährdet [11]:

- Patientinnen mit einer inguinalen LK-Metastase  $> 5$  mm,
- Patientinnen mit  $> 1$  inguinalen LK-Metastase (einschließlich bilateralem Befall) und/oder Metastase mit extrakapsulärem Wachstum.

Diese Merkmale sind grundsätzlich mit einer ungünstigen Prognose assoziiert; ob dies jedoch auf eine pelvine Lymphknotenmetastasierung zurückzuführen ist, bleibt derzeit unklar. In einer Pilotstudie aus Berlin aus dem Jahr 2005 erhielten 12 Patientinnen mit nodal positivem Vulvakarzinom (davon 8 Primärfälle mit 1–7 positiven inguinalen Lymphknoten) eine pelvine LNE; es waren nur 2 Patientinnen aus dieser Gruppe von einer pelvinen Metastasierung betroffen (17%) [3].

Letztlich ist die Frage der pelvinen LNE beim VSCC seit den 1980er-Jahren Bestandteil der klinisch-wissenschaftlichen Diskussion. Die American Gynecologic Oncology Group (GOG) versuchte die Fragestellung mittels einer randomisierten Studie zu beantworten, die 1986 von Homesley et al. publiziert wurde [4]. Hierin erhielten diejenigen Patientinnen, die nach erfolgter inguinaler

LNE einen positiven Nodalstatus aufwiesen, entweder eine inguinale und pelvine Bestrahlung mit 45–50 Gy oder eine pelvine LNE ohne adjuvante Radiatio. Bei 15/53 Patientinnen (28,3%) in der „pelvinen LNE-Gruppe“ wurden pelvine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Die Studie wurde aufgrund eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils für die „Radiatio-Gruppe“ vorzeitig beendet. Seit Veröffentlichung der Studienergebnisse ist die adjuvante Radiatio der Leisten und des Beckens die Standardtherapie für Vulvakarzinome mit  $> 1$  inguinalen Lymphknotenmetastasen. Aufgrund des Studiendesigns ist und bleibt die Interpretation der Ergebnisse jedoch schwierig. Diese Studie hatte nicht zum Ziel, zu untersuchen, bei welchen Patientinnen überhaupt eine pelvine Behandlung (ob LNE oder Radiatio) erfolgen muss. Das 2-Jahres-OS war in der „Radiatio-Gruppe“ besser als in der „pelvinen LNE-Gruppe“ (68 vs. 54%), allerdings zeigte sich auch eine höhere Anzahl pelviner Rezidive verglichen mit der LNE-Gruppe (6 vs. 2%). Das vergleichsweise schlechte Ergebnis der „pelvinen-LNE-Gruppe“ war insbesondere auf den Wegfall der adjuvanten Radiatio der Leiste in dieser Gruppe zurückzuführen, welche letztlich zu einer inguinalen Rezidivrate von 23,6% mit entsprechender Prognoseverschlechterung führte – im Vergleich zu nur 5,1% in der „Radiatio-Gruppe“.

Ungeklärt bleibt also die Frage, bei welcher Patientin mit inguinalen LK-Metastasen ein pelvines Staging zum Ausschluss einer pelvinen Beteiligung bzw. eine pelvine Radiotherapie erfolgen sollte. Im Idealfall sollte es möglich sein, einen Zusammenhang zwischen inguinalem und pelvinem LK-Befall definieren zu können, sodass zumindest einem Teil der betroffenen Patientinnen der eine oder andere Ansatz erspart werden kann.

## Übersicht/Review

Um sowohl den prognostischen Einfluss einer histologisch gesicherten pelvinen Lymphknotenmetastasierung als auch den Zusammenhang zwischen inguinaler und pelviner Lymphknotenbeteiligung zu beleuchten, stehen aktuell 2 deutsche Kollektive von Patientinnen mit pelviner LNE zur Verfügung: in der multizentrischen AGO-CaRE-1-Studie [5] wurden insgesamt 1618 Patientinnen mit primärem VSCC FIGO-Stadium  $\geq$  IB (1998–2008) zwischen 1998–2008 an 29 deutschen Zentren zentral dokumentiert, davon erhielten 70 eine pelvine LNE (DGGG 2020 Abstract-Nummer: A-1107-0001-00146, Manuskript unveröffentlicht, under review). Im Zuge einer retrospektiven monozentrischen Auswertung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wurden von 1996 bis 2018 insgesamt 514 Patientinnen mit primärem VSCC ausgewertet, davon 21 mit pelviner LNE (IGCS 2020 Abstract Nummer 35930; Manuskript unveröffentlicht, under review). Die Patientinnencharakteristika aller pelvin nodal positiven Patientinnen beider Kollektive sind in ► **Tab. 1** zusammenfassend dargestellt. Aufgrund der Erhebungszeiträume erfolgte die Einteilung der Tumorstadien in beiden Kollektiven anhand der Union internationale contre le cancer-(UICC-)TNM-Klassifikation Version 6 [14]. Im Rahmen der Subgruppenanalyse der CaRE-1-Studie [5, 15] wurden  $n = 70$  Patientinnen mit chirurgischem Staging des Beckens (pelvine LNE) und bekanntem Lymphknotenstatus der Leiste identifiziert [15]. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Range: 20–85 Jahre) und das mediane Follow-up (FU) 31 Monate.

► **Tab. 1** Vergleich der pelvin nodal-positiven Patientinnen CaRE-1 und UKE.

	Status unbekannt	pelvin N+, UKE n = 6	pelvin N+, CaRE-1 n = 14	total n = 20
Alter Median (Range)		56,5 (37,0–70,0)	71,5 (31,5–82,8)	64,0 (34,3–74,4)
Tumorstadium				
▪ pT1b		3	3	6 (80%)
▪ pT2		1	6	7 (35%)
▪ pT3/4*		1	0	1 (2%)
▪ unbekannt		1	5	6 (30%)
Nodalstatus (inguinal)				
▪ pN-		0	0	0
▪ pN+		6	14	20 (100%)
Anzahl betroffener inguinaler LK, Median (Range)	4	4,5 (2,0–9,0)	7 (1,0–30,0)	5,8 (1,5–19,5)
Max. Durchmesser LK-Metastase inguinal (mm), Median (Range)	5	45,0 (23,0–54,0)	42,5 (12,0–50,0)	43,75 (17,5–52)
Anzahl befallener pelviner LK, Median (Range)		2,5 (1,0–8,0)	2,5 (1,0–12,0)	2,5 (1,0–10,0)
Anzahl entfernter inguinaler LK pro Pt., Median (Range)		19 (12–24)	15 (6–36)	17 (9–30)
Anzahl entfernter pelviner LK pro Pt., Median (Range)		16 (6–27)	10 (1–28)	13 (3–28)
Invasionstiefe (mm), Median (Range)	9	11,5 (7,0–16,0)	5,3 (5,0–6,0)	8,4 (6,0–11,0)
Grading				
▪ G 1		0	0	0
▪ G 2		4	4	8 (40%)
▪ G 3		2	10	12 (60%)
operative Therapie Vulva				
▪ partielle Vulvektomie		3	3	6 (30%)
▪ komplette Vulvektomie		1	10	11 (55%)
▪ keine operative Therapie/unbekannt		2	1	3 (15%)
Resektionsrand (mm), Median (Range)	11	2,4 (0,9–4,0)	3,0 (2,0–4,0)	2,7 (1,5–4,0)
inguinofemorale LNE		6	14	20 (100%)
▪ unilateral		1 (16,7%)	n. a.	n. a.
▪ bilateral		5 (83,3%)	n. a.	n. a.
pelvine LNE		6	14	20 (100%)
▪ unilateral		2 (33,3%)	n. a.	n. a.
▪ bilateral		4 (66,7%)	n. a.	n. a.
Radiotherapie				
▪ Radiotherapie	4	1 (16,7%)	10	11 (55%)
▪ Radiochemotherapie (RCTX)		4 (66,7%)	n. a.	n. a.
▪ neoadjuvante RCTX		1 (16,7%)	n. a.	n. a.
Bestrahlungsfelder	5			
▪ Leiste ± Vulva		0	2	2 (10%)
▪ Leiste und Becken ± Vulva		6	6	12 (60%)
▪ Becken ± Vulva		0	1	1 (2%)
medianes PFS (Monate)	1	9,9	12,5	11,7
medianes OS (Monate)	1	31,1	30,8	31,0

LK = Lymphknoten, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben, Pt. = Patientin

\* TNM-Klassifikation Version 6

Mehrheitlich lagen lokal begrenzte Tumoren (T1b/T2) (n = 47; 67,1%) vor, die vollständig reseziert werden konnten (41/57 R0; 71%). Interessanterweise bestanden bei 16/70 der Patientinnen (22,8%) keine Lymphknotenmetastasen in der Leiste (inguinal nodal negativ), während 54/70 der Patientinnen (77,1%) inguinal nodal positiv mit einer medianen Anzahl von 3 betroffenen Leistenlymphknoten waren. Bei 42 Patientinnen lagen Daten zur Anzahl befallener Lymphknoten inguinal und pelvin vor. Bei 14/42 (33,3%) der inguinal nodal positiven Patientinnen wurden pelvine Lymphknotenmetastasen festgestellt (mediane Anzahl der betroffenen Beckenlymphknoten 2,5 (Range: 1–12). Bei diesen 14 pelvin nodal positiven Patientinnen betrug die mediane Anzahl der betroffenen inguinalen Lymphknoten 7 (Range 1–30). Zehn hiervon hatten  $\geq 6$  positive Lymphknoten in der Leiste; eine Patientin wies nur eine einzelne inguinale Metastase auf. Leider blieb ausgerechnet bei dieser Patientin der Metastasendurchmesser im betroffenen Leistenlymphknoten unbekannt. Die durchgeführte ROC-Analyse zeigt eine AUC von 0,85 mit 83,3% Sensitivität und 92,6% Spezifität für die Vorhersage eines pelvinen Lymphknotenbefalls bei  $\geq 6$  positiven inguinalen Lymphknoten [15].

Im UKE-Kollektiv wurden n = 21 Patientinnen mit pelviner LNE und bekanntem Lymphknotenstatus der Leiste analysiert. Das Patientinnenkollektiv war im Vergleich zur Subgruppenanalyse der CaRE-1-Studie 10 Jahre jünger (medianes Alter 53 Jahre, Range 28–71); es zeigten sich ebenfalls mehrheitlich lokal begrenzte Tumoren (n = 15 bzw. 78,9% pT1b/2). Beachtenswert ist insbesondere, dass sowohl in der CaRE-1- als auch in der UKE-Kohorte eine nicht zu vernachlässigende Anzahl inguinal nodal negativer Patientinnen eine pelvine LNE erhielt (CaRE: ing. pN0: 22,8%, 16/70; UKE: ing. pN0 19%, 4/21). Innerhalb der UKE-internen Kohorte waren 6/17 inguinal nodal positive Patientinnen (35,3%) pelvin ebenfalls nodal positiv mit einer medianen Anzahl an betroffenen pelvinen Lymphknoten von 2,5 (Range 1,0–8,0) und einer medianen Anzahl an betroffenen inguinalen Lymphknoten von 4,5 (Range 2,0–9,0). Eine adjuvante Therapie erfolgte zu 83,4% entsprechend 5/6 der pelvin nodal positiven Patientinnen (► **Tab. 1**). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien wurde sowohl in der CaRE-1-Subanalyse als auch in der UKE-Kohorte keine pelvine Lymphknotenmetastasierung ohne inguinalen Lymphknotenbefall beobachtet.

Im Gegensatz zur CaRE-1-Studie wurde innerhalb der UKE-Analyse auch die Seitenbezogenheit der Metastasierung erfasst – hierin zeigte sich eine seitenkonstante Ausbreitung von inguinaler und pelviner Metastasierung, d. h. bei unilateralem inguinalem Befall wurde keine kontralaterale pelvine Metastasierung beobachtet. Eine bilaterale pelvine LNE wurde bei 15/21 Patientinnen (71,4%) durchgeführt, hiervon zeigten 2/15 Patientinnen (13,3%) einen ipsilateralen pelvinen Befall bei einseitiger inguinaler LK-Metastasierung, während bei weiteren 2/15 Patientinnen (13,3%) sowohl inguinal als auch pelvin ein bilateral positiver Nodalstatus festgestellt wurde. ► **Tab. 2** zeigt für beide Kollektive den Zusammenhang zwischen Leisten und Beckenmetastasen.

In der CaRE-1-Subgruppen-Analyse entwickelten 42,9% (30/70 Pt.) nach im Median 9,2 Monaten (Range 1,5–73,1 Monate) ein Rezidiv (► **Tab. 3**). Beachtenswert ist, dass in der pelvin nodal positiven Gruppe im weiteren Verlauf keine pelvinen Rezidive auftraten: vielmehr fanden sich in dieser Kohorte am häufigsten distan-

► **Tab. 2** Korrelation von inguinalem und pelvitem LK-Status bei Patientinnen mit Nachweis pelviner LK-Metastasen.

Anzahl + LK Leiste	Pt. mit + LK pelvin UKE	Pt. mit + LK pelvin CaRE-1
1	0	1
2	1	0
3	1	1
4	1	0
5	1	0
6	1	4
8	0	2
9	1	1
10	0	0
11	0	1
12	0	1
30	0	1

LK = Lymphknoten, Pt. = Patientinnen

te (28,6%, 4/14 Pt.) und im Bereich der Vulva gelegene Rezidive (21,4%, 3/14 Pt.). Innerhalb der pelvin nodal negativen Gruppe traten die Rezidive am häufigsten an der Vulva auf (10/43 Pt.; 23,3%), gefolgt von pelvinen und distanten Lokalisationen (je 3/43 Pt.; 7%). 8/70 Pt. (11,4%) verstarben vor Eintritt eines Rezidivs (medianes FU von 21,13 Monaten). Wie zu erwarten, zeigte sich das Rezidivrisiko bei Patientinnen mit pelvitem Lymphknotenbefall erhöht im Vergleich zu Patientinnen ohne pelvine Lymphknotenbeteiligung (8/14 Pt., 57,1% vs. 17/43 Pt., 39,5%) [15]. Im Rahmen der monozentrischen Auswertung des UKE entwickelten 23,8% (5/21 Pt.) ein Rezidiv, bei den pelvin nodal positiven Patientinnen 50% (3/6 Pt.) und bei pelvin nodal negativen Patientinnen 2/15 (13,3%). Hinsichtlich der Rezidivlokalisierung traten übereinstimmend mit den CaRE-Daten auch hier in der pelvin nodal positiven Kohorte keine pelvinen Rezidive auf, stattdessen zeigten sich am häufigsten distante (33,3% 2/6 Pt.), gefolgt von inguinal gelegenen Rezidiven (16,6%, 1/6 Pt.).

Das mediane PFS in der CaRE-1-Subanalyse lag für alle Patientinnen unabhängig des pelvinen Lymphknotenstatus bei 35,2 Monate, während das mediane OS (noch) nicht erreicht wurde. Für Patientinnen ohne pelvinen Lymphknotenbefall belief sich das mediane PFS auf 41,3 Monaten. Im Falle einer pelvinen Lymphknotenmetastasierung war die Prognose mit einem PFS von nur 12,5 Monaten und einem OS von 30,8 Monaten im Median jedoch erheblich beeinträchtigt. Auch innerhalb der UKE-Kohorte war die pelvine Lymphknotenmetastasierung mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet (medianes PFS von 9,9 Monaten, medianes OS von 31,1 Monaten).

Bereits seit Veröffentlichung der eingangs zitierten GOG-37-Studie [4] ist die pelvine LNE beim Vulvakarzinom und die Frage, wer genau von ihr profitiert, fortwährender Gegenstand kontroverser Diskussionen in Deutschland. Sowohl die niedrige Inzidenz eines pelvinen Befalls bei Patientinnen mit  $< 3$  inguinalen Lymphknotenmetastasen als auch die potenziell erhöhte chirurgische

► **Tab. 3** Rezidivhäufigkeiten und -lokalisationen.

Lokalisation	UKE			CaRE-1			
	Total (n = 21 Pt.)	N- pelvin (n = 15 Pt.)	N+ pelvin (n = 6 Pt.)	Total (n = 70 Pt.)	N- pelvin (n = 43 Pt.)	N+ pelvin (n = 14 Pt.)	Status unbekannt (n = 13 Pt.)
Anzahl der Rezidive	5 (23,8%)	2 (13,3%)	3 (50%)	30 (42,9%)	17 (39,5%)	8 (57,1%)	5 (38,5%)
kein Rezidiv	16 (76,2%)	13 (86,6%)	3 (50%)	32 (45,7%)	22 (51,2%)	4 (28,6%)	6 (46,2%)
Vulva	2 (9,5%)	2 (13,3%)	0	15 (21,4%)	10 (23,3%)	3 (21,4%)	2 (15,4%)
Leiste	1 (4,8%)	0	1 (16,6%)	1 (1,4%)	1 (2,3%)	0	0
Vulva + Leiste	0	0	0	3 (4,3%)	0	1 (7,1%)	2 (15,4%)
Becken (± andere)	0	0	0	4 (5,7%)	3 (7%)	0	1 (7,7%)
Fernmetastasierung (± andere)	2 (9,4%)	0	2 (33,3%)	7 (10%)	3 (7%)	4 (28,6%)	0

Pt. = Patientinnen

Morbidität und die ohnehin ungünstige Prognose bei Detektion pelviner LK-Metastasen erschweren eine sinnvolle Indikationsstellung für den Eingriff. Nichtsdestotrotz könnte ein präzise definiertes Patientinnenkollektiv mit hohem Risiko für einen Beckenbefall durchaus von einer pelvinen LNE profitieren – insbesondere dann, wenn eine adjuvante Radiatio des Beckens im Falle negativer pelviner Lymphknoten vermieden werden kann. Dies könnte z. B. für jüngere Patientinnen mit nicht abgeschlossener Familienplanung von Bedeutung sein.

Wenngleich die Evidenz hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen inguinaler und pelviner Lymphknotenbeteiligung bei Patientinnen mit VSCC begrenzt ist und im Wesentlichen auf älteren Daten aus den 70er-/80er-Jahren beruht, so wurde bislang kein pelviner Lymphknotenbefall ohne eine simultan vorliegende inguinale Metastasierung beschrieben. Diese Tatsache hat sich in den aktuellen Daten nochmals bestätigt. Weiterhin konnte im Rahmen der UKE-internen Auswertung eine seitenkonstante Ausbreitung der inguinalen und pelvinen Metastasierungswege gezeigt werden, d. h. bei unilateralem inguinalem Befall wurde keine kontralaterale pelvine Lymphknotenmetastasierung beobachtet.

Die hier verglichenen Ergebnisse der CaRE-1-Subanalyse und der UKE-internen Auswertung zeigen, dass pelvine Lymphknotenmetastasen mit recht hoher Reproduzierbarkeit bei ca. 30% der inguinal positiven Patientinnen auftreten. Diese Daten stimmen mit der zuvor von Homesley et al. [4] publizierten Prävalenz von 28,3% (15/53 Pt.) für eine pelvine Metastasierung gut überein. Allerdings muss dabei die Auswirkung der Negativselektion durch die retrospektive Datenerhebung berücksichtigt werden. Die jeweilige Indikation zur pelvinen LNE wurde in beiden hier vorgestellten Kollektiven auf individueller Basis gestellt – vor Publikation der aktualisierten Leitlinie. Eine relative Überschätzung der pelvinen Beteiligung bezogen auf alle nodal positiven Patientinnen ist damit in beiden Kohorten eher wahrscheinlich. Damit müssen die Auswirkungen einer Negativselektion berücksichtigt werden und damit eine relative Überschätzung der pelvinen Beteiligung bezogen auf alle nodal positiven Patientinnen in beiden Kohorten. Ergänzend ist festzuhalten, dass die Daten beider Kohor-

ten zu einem Zeitpunkt erhoben bzw. generiert wurden, zu dem eine präoperative Bildgebung (z. B. Ultraschall/CT) bei Patientinnen mit VSCC kein fester Bestandteil klinischer Diagnostik darstellte. Somit können leider keine validen Aussagen darüber getroffen werden, ob und in welchem Ausmaß präoperativ bildgebend auffällige inguinale und pelvine LK vorlagen. Wenngleich dies sicherlich eine Einschränkung beider Kohorten darstellt, sind sie dennoch geeignet, den Zusammenhang zwischen inguinaler und pelviner LK-Beteiligung zu beleuchten. Interessanterweise gab es in beiden Kohorten einen Anteil von etwa 20% nodal negativen Patientinnen (CaRE: ing. pN0: 22,8%, 16/70; UKE: ing. pN0 19%, 4/21). Bei nochmaliger Durchsicht dieser Patientinnen in der UKE-Kohorte zeigte sich, dass bei 3 der 4 inguinal nodal negativen Patientinnen im Vorwege klinisch (sonografisch und palpatorisch) hochsuspekter Lymphknoten diagnostiziert wurden (medianer Durchmesser: 4 cm), die sich postoperativ jedoch als ausschließlich reaktiv vergrößert herausstellten. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Zuverlässigkeit der Palpation im Hinblick auf die Erkennung von Metastasen begrenzt ist: in ca. einem Drittel der Fälle stimmt der Palpationsbefund nicht mit dem später erhobenen histologischen Lymphknotenbefund überein [16]. In Analogie hierzu beschrieben Gonzalez Bosquet et al., dass sich 16–24% der palpatorisch unauffälligen Leistenlymphknoten als befallen erwiesen und dass sich 24–41% der palpatorisch suspekten Lymphknoten als histologisch tumorfrei herausstellten [17]. Dies wirft nochmals die Frage der idealen präoperativen Diagnostik auf bzw. hinterfragt die simultane Durchführung einer LNE in beiden Abflussgebieten ohne vorausgehende Sicherung der inguinalen Metastasierung. In diesem Zusammenhang stellt sich weiterhin die Frage, ob im Falle suspekter Lymphknoten in Analogie zum Mammakarzinom ggf. eine präoperative Stanze durchgeführt werden sollte. Unabhängig hiervon wird der präoperativen Untersuchung der inguinalen Lymphknoten in Form von Inspektion, Palpation und Sonografie hinsichtlich der Prädiktion eines Lymphknotenbefalls eine hervorgehobene Bedeutung zugeschrieben. Während sich jedoch die präoperative Bildgebung für die Planung im Falle einer systemischen (und nicht

operativen) Behandlung in fortgeschrittenem Stadium etabliert hat, bleibt die Rolle der Bildgebung im Frühstadium umstritten. Die Genauigkeit der Sonografie bei der Detektion eines Lymphknotenbefalls liegt zwischen 67–89% [18, 19], die Sensitivität der MRT bei 89% [20] und die Sensitivität der PET bei 80% [21]. Die CT weist von allen zur Verfügung stehenden bildgebenden Methoden mit einer Sensitivität von 58% und einer Spezifität von 75% bei befallenen LK von mind. 1 cm die ungenaueste Vorhersagekraft auf [22]. Die aktuelle Datenlage zur präoperativen Bildgebung deutet darauf hin, dass eine MRT-Untersuchung bereits bei befallenen LK von 5 mm Größe eine höhere Sensitivität (87%) aufweist verglichen mit der Sonografie (76%) – allerdings geht dies mit einer vergleichsweise geringeren Spezifität einher (MRT 81% vs. Sonografie 91%) [19, 23]. Bei größeren Befunden jedoch, d. h. befallene LK von mind. 1 cm Größe, sind die Sensitivität und Spezifität von MRT und Sonografie annähernd vergleichbar (MRT Sensitivität 89%, Spezifität 91% [20] vs. Sonografie Sensitivität 83%, Spezifität 90% [18]). Dennoch bleibt festzuhalten, dass, so wünschenswert die valide Prädikation einer Lymphknotenbeteiligung inguinal und pelvin durch bildgebende Verfahren wäre, um hierdurch (pelvin) nodal negative Patientinnen nicht unnötig zu operieren, die Bildgebung weder das operative Staging ersetzen noch (in den meisten Fällen) die pelvine Lymphknotenbeteiligung zuverlässig vorhersagen kann [19].

Hacker et al. postulierten 1993, dass eine pelvine LNE nur bei Patientinnen mit  $\geq 3$  positiven inguinalen Lymphknoten durchgeführt werden sollte [9]. In der besagten Studie wurden bei Patientinnen mit  $\leq 2$  positiven inguinalen Lymphknoten weder eine initiale Beckenbeteiligung noch die Entwicklung eines pelvinen Rezidivs beobachtet, während bei 2/3 Patientinnen (66,6%) mit 3 positiven inguinalen Lymphknoten und bei 5/6 Patientinnen (83,3%) mit  $\geq 4$  positiven inguinalen Lymphknoten ein pelviner Befall festgestellt wurde. Während also das Risiko für einen pelvinen Befall in manchen Kollektiven bereits bei Patientinnen mit  $\geq 3$  positiven inguinalen LK anzusteigen scheint [12, 24], so konnte in der CaRE-1-Subanalyse erst bei  $\geq 6$  positiven inguinalen LK eine valide Vorhersage für eine Beckenbeteiligung getroffen werden [15]. Innerhalb der UKE-Kohorte lag der positive prädiktive Wert eines pelvinen Befalls für  $\geq 3$  ipsilateral befallene inguinale Lymphknoten bei 62,5%, während sich der negative prädiktive Wert auf 88,5% belief.

Hinsichtlich der Rezidivlokalisationen waren diese innerhalb der pelvin nodal positiven Kohorte in beiden Kollektiven eher distanter Natur (28,6%), pelvine Rezidive traten nicht auf. In der pelvin nodal negativen Untergruppe traten die Rezidive am häufigsten im Bereich der Vulva auf (23,2%), aber eben zu 7% auch im Bereich des Beckens. Spekulieren könnte man deshalb, dass durch die bei negativem pelvinen Staging nicht erfolgte pelvine Radiotherapie das Rezidivrisiko pelvin in der zuletzt genannten Gruppe ggf. erhöht wurde. Interessanterweise berichteten Curry et al. ebenfalls über eine pelvine Rezidivrate von mind. 8% bei Patientinnen mit initial negativen pelvinen LK und  $< 4$  als 4 positiven inguinalen LK [13]. Homesley et al. detektierten wiederum etwas geringere Beckenrezidivraten von 4,4% (5/114 Pt.) innerhalb der Gesamtkohorte und 1,8% (1/55 Pt.) innerhalb der Kohorte, die mittels pelviner LNE therapiert wurde [16]. Es ist zu beachten, dass die gezählten Rezidivfälle von der jeweiligen Beobachtungszeit

abhängen und somit nicht unbedingt zwischen verschiedenen Studien zu vergleichen sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nur eine kleine Anzahl an Patientinnen vor Änderung der Leitlinie in Deutschland überhaupt eine pelvine LNE erhielten (CaRE: 70/1618, 4,3%; UKE: 21/514, 4,0%). Bei Nachweis einer pelvinen Metastasierung zeigte sich eine schlechte Prognose mit einem PFS von 12,5 Monaten (CaRE) bzw. 9,9 Monaten (UKE).

Die letztlich entscheidenden und klinisch relevanten Fragestellungen, welches Patientenkollektiv profitiert und ab welcher Anzahl bzw. Größe der inguinalen Metastasierung ein signifikant erhöhtes Risiko für einen pelvinen Befall besteht, sind anhand der bisher ausschließlich retrospektiv erfassten Daten nicht zufriedenstellend zu beantworten. Aus diesem Grund bedarf es systematischer Erfassungen, wie bereits vonseiten der AGO Studiengruppe, der AGO Kommission Vulva Vagina und der NOGGO auf den Weg gebracht, um einerseits die Umsetzung der Leitlinien-Empfehlung hinsichtlich der pelvinen LNE in der klinischen Routine zu erheben bzw. eventuelle Gründe zu untersuchen, die einer solchen entgegenstehen, und andererseits den Zusammenhang zwischen inguinalem und pelvinem LK-Befall zu erfassen.

## Schlussfolgerung

Angesichts der ungünstigen Prognose und der geringen Inzidenz pelviner Lymphknotenmetastasen sowie der erhöhten operativen Morbidität ist ein pelvines Lymphknoten-Staging bei der Mehrzahl der Patientinnen mit nodal positivem VSCC nicht sinnvoll – dennoch kann ein gut definiertes Kollektiv mit erhöhtem Risiko für eine pelvine Metastasierung von einer pelvinen LNE profitieren. Studien, wie bereits von der AGO-Studiengruppe, der AGO Kommission Vulva Vagina und der NOGGO geplant, werden dringend benötigt, um sowohl die Indikationskriterien für die pelvine LNE als den Einfluss selbiger auf den klinischen Verlauf und die Prognose der betroffenen Patientinnen umfassend zu untersuchen.

## Interessenkonflikt

Die CaRE-1 Studie wurde finanziell von Medac Oncology, ohne Einflussnahme auf das Studiendesign, die Datenauswertung oder den Inhalt dieses Manuskriptes, unterstützt.

LW erhielt persönliche Honorare von med update GmbH; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von medac oncology; persönliche Honorare von promedics GmbH; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Roche; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Tesaro; persönliche Honorare von Teva; persönliche Honorare von OmniaMed; persönliche Honorare von Pfizer; persönliche Honorare von Greiner.

MB erhielt nicht-finanzielle Unterstützung von priME Oncology; nicht-finanzielle Unterstützung von MSD.

KP erhielt persönliche Honorare von AstraZeneca; persönliche Honorare von MSK; persönliche Honorare von Molecular health; persönliche Honorare von Gsk; persönliche Honorare von Roche; persönliche Honorare von Clovis Oncology.

PH erhielt Zuschüsse zu Forschungsberichten und persönliche Honorare von Astra Zeneca; Zuschüsse und persönliche Honorare von Roche; persönliche Honorare von Sotio; Zuschüsse und persönliche Honorare von Tesaro; persönliche Honorare von Stryker; persönliche Honorare von Zai Lab; persönliche Honorare von MSD, Zuschüsse und persönliche

Honorare von Public funding (ASCO, DKH, DFG); persönliche Honorare von Clovis; persönliche Honorare von Immunogen; Zuschüsse und persönliche Honorare von GSK; Zuschüsse von Boehringer Ingelheim; Zuschüsse von Medac; Zuschüsse von Genmab.

FH erhielt persönliche Honorare und sonstige Entgelte von AstraZeneca; persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Tesaro/GSK; persönliche Honorare und sonstige Entgelte von PharmaMar; persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Roche; persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Clovis; sonstige Entgelte von MSD.

NdG erhielt persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von AstraZeneca; persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Roche; persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von GSK; persönliche Honorare von Clovis; persönliche Honorare von Amgen; persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von MSD.

PW erhielt Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Amgen; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von AstraZeneca; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von MSD; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Novartis; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Pfizer; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von PharmaMar; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Roche; Zuschüsse und persönliche Honorare von TEVA; Zuschüsse und persönliche Honorare von Eisai; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Clovis; Zuschüsse, persönliche Honorare und sonstige Entgelte von Tesaro.

SM erhielt Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von AbbVie; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von AstraZeneca; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Clovis; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Eisai; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von GlaxoSmithKline; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Medac; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von MSD; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Novartis; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Olympus; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von PharmaMar; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Pfizer; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Roche; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Sensor Kinetics; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Teva; Zuschüsse, persönliche Honorare und nicht-finanzielle Unterstützung von Tesaro.

AJ erhielt persönliche Honorare von AstraZeneca; persönliche Honorare von Molecular Health; persönliche Honorare von Gsk; persönliche Honorare von Roche; persönliche Honorare von Clovis Oncology; persönliche Honorare von MSD.

## Literatur

- [1] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland. 2019. Online (Stand: 13.04.2020): [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c51\\_vulva.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c51_vulva.pdf?__blob=publicationFile)
- [2] Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA et al. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 340–345
- [3] Klemm P, Marnitz S, Köhler C et al. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 101–105
- [4] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 733–740
- [5] Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al.; AGO-CaRE 1 investigators. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: dju426
- [6] Papadia A, Ehm L, Gasparri ML et al. Unilateral versus bilateral lymph-nodal metastases and oncologic outcome in vulvar cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 1877–1881
- [7] 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: 503–508
- [8] Boyce J, Fruchter RG, Kasambilides E et al. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1985; 20: 364–377
- [9] Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl.): 1673–1677
- [10] van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995; 75: 2885–2890
- [11] Schnürch HG, Ackermann S, Alt CD et al. National German Guideline S2k. Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. AWMF Registry No.015/059 2015. 2016. Online (Stand: 09.07.2020): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066425/>
- [12] Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 408–412
- [13] Curry SL, Wharton JT, Rutledge F. Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 63–67
- [14] UICC. TNM classification of malignant tumours. New York: John Wiley & Sons; 2002
- [15] Woelber L, Bommert M, Harter P et al. Role pelvic lymph node resection in vulvar squamous-cell cancer (VSCC) – a subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. submitted work, under review, 2020
- [16] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. Prognostic Factors for Groin Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva (A Gynecologic Oncology Group Study). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 279–283
- [17] Gonzalez Bosquet J, Kinney WK, Russell AH et al. Risk of occult inguinofemoral lymph node metastasis from squamous carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 419–424
- [18] Abang Mohammed DK, Uberoi R, de B Lopes A et al. Inguinal Node Status by Ultrasound in Vulva Cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 93–96
- [19] de Gregorio N, Ebner F, Schwentner L et al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 113–117
- [20] Hawnaur JM, Reynolds K, Wilson G et al. Identification of Inguinal Lymph Node Metastases from Vulval Carcinoma by Magnetic Resonance Imaging: An Initial Report. *Clin Radiol* 2002; 57: 995–1000
- [21] Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK et al. Prospective Evaluation of Positron Emission Tomography for the Detection of Groin Node Metastases from Vulvar Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 179–184
- [22] Land R, Herod J, Moskovic E et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 312–317
- [23] Kataoka MY, Sala E, Baldwin P et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: A retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 82–87
- [24] 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: 646–652