

Diplomarbeit

**DAS SENTINEL LYMPHKNOTENKONZEPT BEIM
VULVAKARZINOM**

eingereicht von

Marion Rottensteiner

0010299

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Frauenklinik Graz, Klinische Abteilung für Gynäkologie

(Leiter: Univ. Prof. Dr. Raimund Winter)

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Karl Tamussino

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich bei der Univ.-Frauenklinik Graz, Klinische Abteilung für Gynäkologie, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Raimund Winter für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken. Weiters möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Karl Tamussino für die tolle Unterstützung während der ganzen Arbeit bedanken. Wenn ich noch einmal beginnen müsste, würde ich meine Arbeit wieder bei ihm schreiben. Ein großes Dankeschön auch an meine Familie; Meine Großeltern und Eltern, die mich immer unterstützen und für mich da sind, egal was passiert. Meinem Bruder und Wolfi danke dafür, dass sie mich immer zum Lachen bringen.

Zusammenfassung

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Erkrankung und kommt vor allem im höheren Lebensalter vor. 90% der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Die Metastasierung erfolgt vorwiegend lymphogen, zu den inguinofemorale Leistenlymphknoten. Die traditionelle chirurgische Therapie des Vulvakarzinoms besteht aus einer radikalen Vulvektomie oder Exzision des Primärtumors und einer en bloc Entfernung der inguinofemorale Lymphknoten. Die Komplikationsrate dieser Operation (Wunddehiszenzen, Wundinfektionen, Lymphödeme u.a.m) ist beträchtlich. 70-80% der Frauen in frühen Stadien des Vulvakarzinomen weisen keinen Befall der inguinofemorale Lymphknoten auf, und so ziehen nur circa 20-30 % der Frauen mit T1/T2 Vulvakarzinomen einen Benefit aus der Operation. Der Sentinel („Wächter“) Lymphknoten ist der erste Lymphknoten im Abflußgebiet des Tumors. Das Konzept der Sentinel Lymphknoten Biopsie beruht darauf, dass wenn der Sentinel negativ ist, auch ein Befall der übrigen Lymphknoten in dieser Region sehr unwahrscheinlich ist. Es ist dies also kein therapeutischer Eingriff, sondern ein diagnostischer Test, der jene Frauen identifizieren soll, die keine systematische inguinofemorale Lymphadenektomie benötigen. Das Ziel ist die Reduktion der Morbidität der systematischen Dissektion der Leiste. Zum Auffinden des Sentinellymphknoten gibt es zwei Techniken, nämlich die Blaufärbung und die Radionukleidmarkierung. In Graz wird die kombinierte Technik angewandt. Der Sentinel wird mit Hilfe einer Gammakamera intraoperativ aufgesucht, exziiert und zum Schnellschnitt geschickt. Ist der Sentinelknoten positiv, erfolgt eine komplette Dissektion der Leiste, ist der Sentinel negativ, erfolgt die Observation der Patientin. Die Evaluierung der Treffsicherheit (vor allem die Erfassungsrate, sowie die Falsch Negativen Rate) des Sentinel Lymphknotenkonzeptes beim Vulvakarzinom stellte den Schwerpunkte unserer Auswertung dar. Wir konnten in allen 86 Leisten von 52 Patientinnen einen Sentinel identifizieren. 22 von 24 Leisten hatten einen positiven Sentinel. Davon wurden 15 bereits im Schnellschnitt erkannt, 4 in der Stufenserienaufarbeitung und der H/E Färbung, und 3 in der Immunhistochemie. Wir hatten zwei falsch negative Ergebnisse.

Abstract

Vulvar cancer is an uncommon gynecologic malignancy, mainly affecting older women. Squamous cell carcinomas account for 90% of all vulvar cancers. The pattern of dissemination is local and lymphogenic to the inguinofemoral lymph nodes. The traditional “en bloc” radical vulvectomy was associated with high rates of morbidity (e.g., wound breakdown, wound infection, lymphedema). Lymph node metastases occur in approximately 20-30% of all patients with vulvar cancer, implying that 70-80% will not benefit from lymphadenectomy but remain at risk for its significant morbidity. The sentinel lymph node is defined as the first draining lymph node from the region of a tumor. The status of the sentinel lymph node would be representative for the non-sentinel lymph nodes, implying that a negative sentinel lymph node predicts the absence of tumor metastases in the other non-sentinel lymph nodes. Thus, the sentinel lymph node procedure is a diagnostic test to identify those women where inguinofemoral lymphadenectomy might be omitted. The goal is to reduce the morbidity of the inguinofemoral lymphadenectomy without compromising survival. The sentinel node can be identified by using blue dye or a technetium-labelled nanocolloid. In Graz the combined technique is used for identification of the sentinel node. After intradermal injection of technetium and blue dye, sentinel node excision biopsy is performed guided by the handheld gamma-ray detector. The removed sentinel is sent to the pathologist. If the sentinel node is positive a subsequent inguinofemoral lymphadenectomy is performed, if the sentinel node is negative the patient is observed at regular intervals. In our study we wanted to evaluate the identification rate and the false negative rate. We were able to identify a sentinel lymph node in 86 groins of 52 patients (100%). In 22/24 positive groins metastatic sentinel-node(s) were found. 15 were identified by haematoxylin/eosin (H/E) section, 4 by step sectioning and 3 by immunohistochemistry. We had two false negative results.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Anatomie der Vulva und der Regio subinguinalis	1
1.1 Vulva	1
1.1.1 Gefäße und Nerven	2
1.1.2 Lymphabfluss	3
1.2 Regio subinguinalis	4
1.2.1 Gefäße und Nerven	5
1.2.2 Lymphabfluss	6
2 Das Vulvakarzinom	7
2.1 Epidemiologie	7
2.2 Ätiologie	7
2.2.1 Rolle der HPV Infektion	9
2.3 Klinik	10
2.4 Diagnose und Staging	10
2.5 Methoden zur Evaluierung des Lymphknotenstatus	12
2.5.1 Palpation	12
2.5.2 Ultraschall	12
2.5.3 Computertomographie (CT)	13
2.5.4 Magnetresonanz (MR)	13
2.5.5 Positronenemissionstomographie (PET)	13
2.6 Prognose	14
2.7 Biochemische Parameter	14
2.7.1 Epidermal growth factor receptor (EGF-R)	14
2.7.2 p53	15

2.7.3	Retinoblastom (Rb).....	16
3	Operative Therapie	17
3.1	Historische Entwicklung	17
3.2	Management des Primärtumors	18
3.2.1	Weite lokale Exzision	18
3.3	Management der regionalen Lymphknoten	20
3.3.1	Unilaterale inguinofemorale Lymphadenektomie	21
3.3.2	Bilaterale inguinofemorale Lymphadenektomie	21
3.3.3	Pelvine Lymphadenektomie	22
3.4	Durchführung der Operation	22
3.4.1	Oberflächliche (inguinale) oder tiefe (inguinofemorale) Lymphadenektomie ?	23
3.5	Fortgeschrittene Stadien des Vulvakarzinoms	24
3.5.1	Schließen großer Defekte	25
3.6	Postoperative Komplikationen.....	26
3.6.1	Morbidität der Vulva	26
3.6.2	Morbidität der Leistendissektion.....	27
3.6.3	Psychosexuelle Probleme.....	28
4	Radiotherapie	30
4.1	Primäre Radiotherapie in frühen Stadien	30
4.2	Adjuvante Radiotherapie nach Leistendissektion.....	31
4.3	Primäre Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Stadien	32
4.3.1	Neoadjuvante Radiotherapie der Leiste im Stadium T3/T4.....	33
5	Rezidive	34
5.1	Lokalrezidive	34
5.2	Leistenrezidive	34
5.3	Fernmetastasen	35
6	Das Sentinel Lymphknotenkonzept.....	36
6.1	Definition	36
6.2	Rationale.....	36
6.3	Geschichtliche Entwicklung.....	37
6.4	Wer?	38

6.5	Durchführung	40
6.5.1	Nuklearmedizin	40
6.5.2	Operation	41
6.5.3	Pathologie.....	42
7	Eigene Daten – Material und Methoden	44
7.1	Patientinnen	44
7.2	Kombinierte Technik	44
7.3	Histopathologie	45
7.4	Literaturrecherche	45
7.5	Auswertung	46
8	Ergebnisse	47
8.1	Eigene Ergebnisse	47
8.1.1	Postoperative Komplikationen.....	49
8.2	Ergebnisse anderer Studien.....	50
9	Diskussion.....	53
10	Literatur	60
11	Lebenslauf	68

Abbildungsverzeichnis

Abb 1. Äußeres weibliches Genital [Reiffenstuhl].....	2
Abb 2. Regio subinguinalis [Reiffenstuhl].....	4
Abb 3. Hiatus saphenus [Reiffenstuhl].....	5
Abb 4. Radikale Vulvektomie mit en bloc Lymphadenektomie [Reiffenstuhl]..	17
Abb 5. En bloc Resektion, separate Inzision [Stehman].....	18
Abb 6. Vulvakarzinom [Graz].....	19
Abb 7. Weite lokale Exzision [Graz].....	19
Abb 8. Die Leiste [Graz].....	20
Abb 9. Femorales Dreieck [de Hullu].....	22
Abb 10. Radikale Vulvektomie [Graz].....	24
Abb 11. Wunddehiszenz der Leiste. [Graz].....	27
Abb 12. Lymphödem [Graz].....	27
Abb 13. Lymphödem der Beine [Graz].....	28
Abb 14. Primäre Radiochemotherapie [Graz].....	32
Abb 15. Der Sentinel [Reiffenstuhl].....	36
Abb 16. Intradermale Injektion [de Hullu].....	40
Abb 17. Sentinel Szintigramm [de Hullu].....	40
Abb 18. Aufsuchen des Sentinels mit der Gammakamera [Graz].....	41
Abb 19. Blaufärbung des Sentinels [Graz].....	41
Abb 20. Mikrometastase [Graz].....	42
Abb 21. Das Sentinel Lymphknotenkonzept [Graz].....	43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Ätiologie des Vulvakarzinoms [Canavan].....	8
Tab. 2. International Federation of Gynecology and Obstetrics [www.igo.org]	11
Tab. 3. Prognose in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall [Canavan].....	14
Tab. 4. Korrelation Invasionstiefe und positive Lymphknoten [Hacker].....	20
Tab. 5. Postoperative Komplikationen [Podratz].....	26
Tab. 6. Leistenrezidive nach negativer inguinofemorale Dissektion [Graz].....	35
Tab. 7. Sentinelidentifikation mit Technetium und Blau [de Hullu, Graz].....	38
Tab. 8. Tumorlokalisation [Graz].....	47
Tab. 9. Tumoreigenschaften [Graz].....	48
Tab. 10. Sentinelidentifizierung [Graz].....	48
Tab. 11. Ergebnisse [Graz].....	49
Tab. 12. Postoperative Komplikationen [Graz].....	50
Tab. 13. Überblick anderer Studienergebnisse [Graz].....	52

1 Anatomie der Vulva und der Regio subinguinalis

1.1 Vulva

Das äußere weibliche Genitale (Abb.1), die Vulva, gliedert sich in die großen und kleinen Schamlippen, *Labia majora et minora pudendi*, den Kitzler, *Klitoris*, den Scheidenvorhof, *Vestibulum vaginae* und den Schamberg, *Mons pubis*.

Die *Labia majora* begrenzen die Schamspalte, *Rima pudendi*, und liegen bei Nullipara eng aneinander. Sie enthalten innen reichlich Fett- und Bindegewebe, glatte Muskulatur, Nerven und Gefäße. An ihrer Außenfläche werden die *Labia majora* von pigmentierter Haut bedeckt, die mit Haaren, Talg- und Schweißdrüsen versehen ist.

Die *Labia minora* begrenzen nach medial den Scheidenvorhof. Unmittelbar vor der hinteren Kommissur sind die *Labia minora* durch eine zarte querverlaufende Hautfalte, dem *Frenulum labiorum*, verbunden. Nach kranial ziehen sie zur Klitoris und teilen sich in einen medialen und lateralen Teil, das *Frenulum clitoridis* und das *Praeputium clitoridis*. Die kleinen Schamlippen enthalten hauptsächlich elastische Fasern sowie gefäß- und nervenreiches Bindegewebe. Sie sind haarlos und besitzen keine Schweißdrüsen. Zumeist sind sie von den großen Schamlippen bedeckt.

Die *Klitoris* wird aus zwei *Crura clitoridis*, die sich zum *Corpus clitoridis* und der *Glans clitoridis* vereinigen, gebildet. Sie besteht aus einem paarigen Schwellkörper, dem *Corpus cavernosum clitoridis*.

Innerhalb des *Vestibulum vaginae* liegen die Scheidenöffnung, *Introitus vaginae*, die äußere Harnröhrenöffnung, *Ostium urethrae externum* sowie die Mündungen der *Glandulae vestibulares majores Bartholini*.

Der *Introitus vaginae* ist in seiner Weite von der Entfaltung der Vulva und dem Vorhandensein eines Hymens abhängig. Bei Multipara stellen die *Carunculae hymenales* die Reste des Hymens dar.

Die *Glandulae vestibulares minores* sind kleine Schleimdrüsen, die über die gesamte Wand des Scheidenvorhofs verstreut sind. Zu beiden Seiten der

Harnröhrenöffnung sind die *Ductus paraurethrales* aufzufinden, in welche die *Glandulae periurethrales* einmünden [1-3].

Der *Mons pubis* liegt oberhalb und vor der Symphyse und ist durch eine Verdickung des Unterhautfettgewebes bedingt. Die Schambehaarung ist nach kranial horizontal begrenzt [1-3].

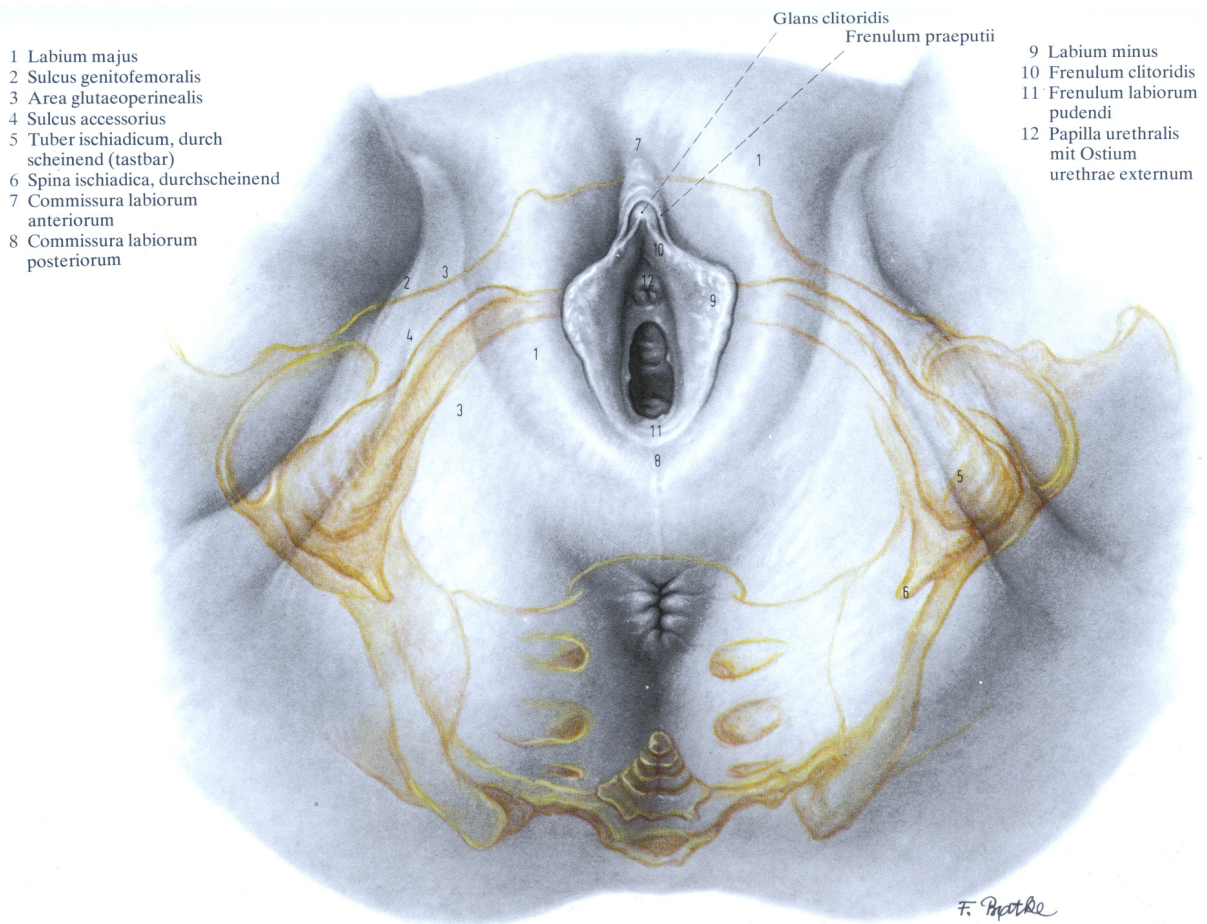


Abb. 1. Äußeres weibliches Genitale (Reiffenstuhl & Platzer 1974)

1.1.1 Gefäße und Nerven

Die Blutversorgung der äußeren Genitale erfolgt durch die *A. pudenda interna*, die mit den *Aa. labiales posteriores* den hinteren Abschnitt der großen und kleinen Schamlippen versorgt. Der vordere Abschnitt wird durch die *A. pudenda externa*, die aus der *A. femoralis* entspringt, und den *Aa. labiales anteriores* versorgt.

Die *A. profunda et dorsalis clitoridis*, ein Endast der *A. pudenda interna*, versorgt die Klitoris. Der Blutabfluß wird durch die *Vv. pudendae internae* bzw. *externae* gewährleistet.

Für die Innervation ist vor allem der *N. pudendus internus* zuständig [1].

Mit den *Nn. labiales posteriores* innerviert er im hinteren Abschnitt die Haut der äußeren Genitale. Mit seinem Endast, dem *N. dorsalis clitoridis* versorgt er die Haut im Bereich der Klitoris. Der durch den Leistenkanal verlaufende *N. ilioinguinalis* erreicht mit den *Nn. labiales anteriores* den vorderen Anteil der Schamlippen. Auch der *R. genitalis* des *N. genitofemoralis* ist an der Innervation des äußeren Genitals beteiligt [1].

1.1.2 Lymphabfluss

Der französische Anatom Marie Philibert Constant Sappey (1810-1896) war einer der Ersten, der mit Hilfe von Quecksilber, bei Kadavern die Anatomie des Lymphflusses beschrieb. Er bemerkte, dass der Lymphfluss bei der Vulva vorwiegend in die ipsilateralen Lymphknoten verläuft [4]. Ausgehend vom vorderen Teil der Schamlippen, sammeln sich die Lymphgefäße präsymphysial, von dort ziehen sie in einem dichten Netzwerk zu den superfiziellen inguinofemoraleen Lymphknoten. Jene Lymphgefäße, die vom hinteren Teil der Schamlippen, der Fourchette und dem Perineum entstammen, erreichen die ipsilateralen inguinofemoraleen Knoten ohne den präsymphysialen Plexus zu durchlaufen. Der Lymphabfluß der Glans clitoridis folgt einem speziellen individuellen Weg. Die Lymphgefäße und regionalen Lymphknoten von Perineum, Fourchette, und den Schamlippen finden sich innerhalb des subkutanen Fettgewebes von Vulva und femoralen Dreieck [5].

Parry-Jones [6] konnte mittels Blaumarkierung und Iversen und Aas [7] mittels radioaktivem Technetium nachweisen, dass der Lymphfluss in die ipsilaterale Leiste verläuft, fast ausschließlich über die inguinofemoraleen Knoten zu den pelvinalen Lymphknoten fließt und, dass Klitoris und Perineum einen bilateralen Fluss aufweisen. G. Reiffenstuhl begann mit Hilfe von Prof. Amreich im Jahr 1951 am Institut für Anatomie in Graz (unter der Leitung von A. Hafferl) mit eingehenden Untersuchungen des Lymphgefäßsystems des weiblichen Genitals.

Als Untersuchungsmaterial verwendete er hauptsächlich Leichen von Neugeborenen und Kindern in den ersten Lebensjahren. Die Lymphgefäße und Lymphknoten eigneten sich besonders gut, da diese schon gut ausgebildet und noch nicht durch abgelaufene Entzündungsprozesse verändert waren. Als Injektionsflüssigkeit verwendete er Preußischblau mit Terpentin [8].

Durch die Zugabe von Zelloidin wurde das Auslaufen der Injektionsmasse bei Verletzen eines Lymphgefäßes verhindert, und die Untersuchung des Lymphgefäßsystems erleichtert. Auch Reiffenstuhl wies bei der Vulva einen Lymphabfluß in die ipsilateralen inguinalen Lymphknoten nach [8].

1.2 Regio subinguinalis

Die *Regio subinguinalis* (Abb. 2), die Leistenbeuge, wird kranial vom *Lig. inguinale*, lateral vom *M. sartorius* und medial vom *M. adductor longus* begrenzt.

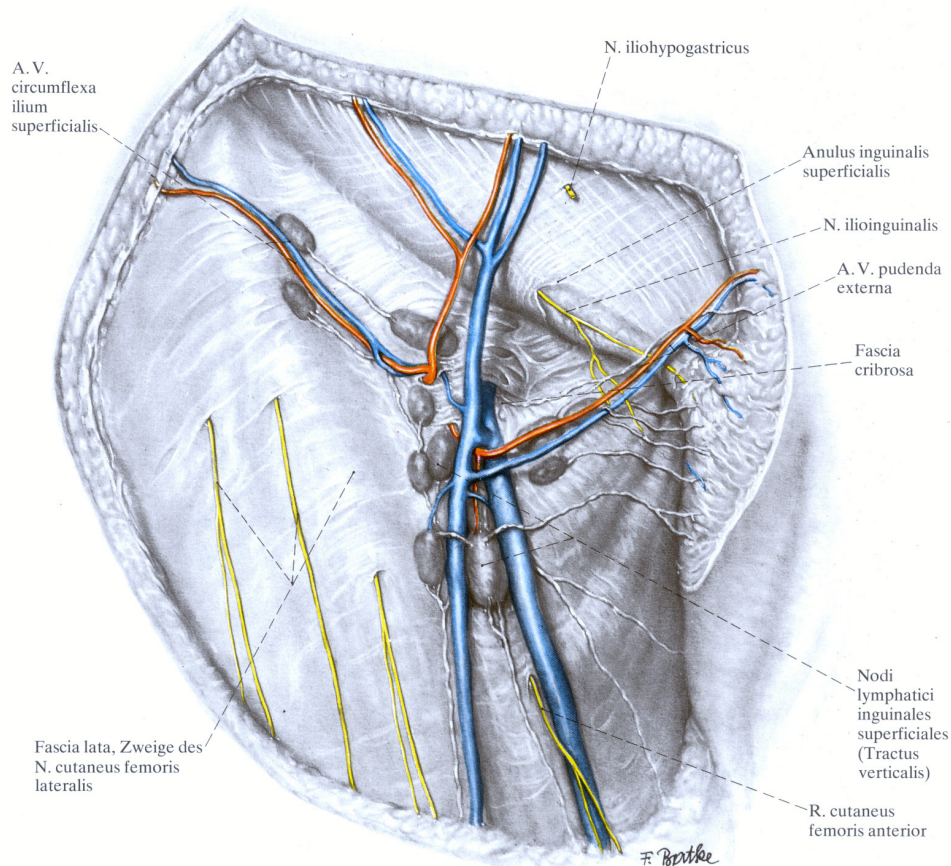


Abb. 2. Regio subinguinalis (Reiffenstuhl & Platzer 1974)

Unter dem Leistenband treten die Gefäße und Nerven, sowie der *M. iliopsoas* durch die *Lacuna vasorum* und die *Lacuna musculorum* auf den Oberschenkel über. Das reichliche Unterhautfettgewebe enthält derbe Bindegewebslamellen (*Fascia scarpae*), die das Fettlager in eine oberflächliche und eine tiefe Lage unterteilen und sich etwas unterhalb des Leistenbandes mit der *Fascia lata* vereinigen. Die subkutanen Gefäße sind erst nach Wegnahme dieser Bindegewebschicht sichtbar. Die *Fascia lata* verläuft vom Leistenband bis zum Knie und verschließt nach ventral die *Fossa subinguinalis*, durch welche die großen Gefäße und Nerven verlaufen.

Durch Entfernung des lockeren, netzartigen Anteils, der *Fascia cribrosa*, entsteht der *Hiatus saphenus* (*Foramen ovale*) (Abb. 3) [1].

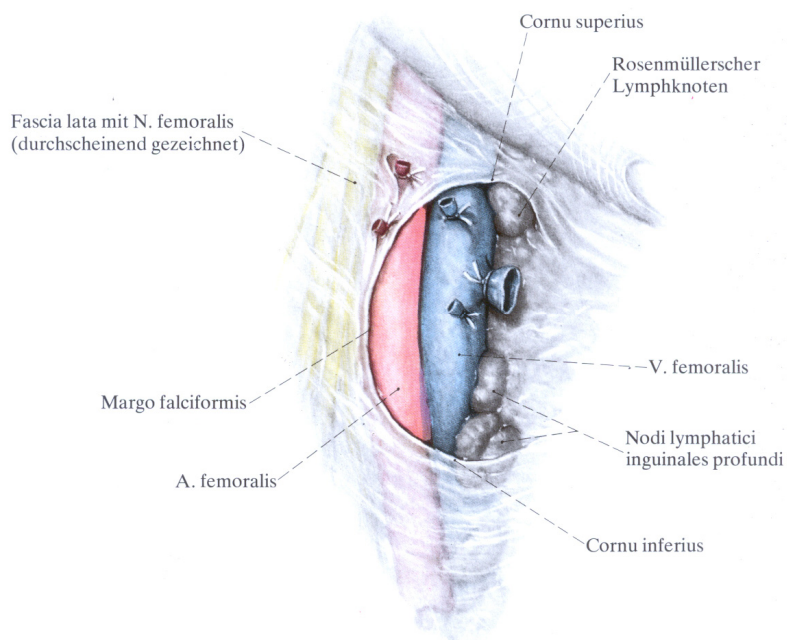


Abb. 3. Hiatus saphenus (Reiffenstuhl & Platzer 1974)

1.2.1 Gefäße und Nerven

Die *V. saphena magna* verläuft durch den Hiatus saphenus in die *V. femoralis*. Von medial gelangen die *Vv. pudendae externae*, von kranial die *V. epigastrica superficialis* und von lateral die *V. circumflexa ilium superficialis* zur *Fascia cribrosa*. Sie münden in die *V. saphena magna* oder direkt in die *V. femoralis*. Die lateral der *V. femoralis* gelegene *A. femoralis* entlässt nach medial die *A. pudenda externa*, nach kranial die *A. epigastrica superficialis inferior* und nach lateral die *A. circumflexa ilium superficialis*. Gemeinsam mit den Femoralgefäßen gelangt der *R.*

femoralis des *N. genitofemoralis* durch die *Lacuna vasorum* und wird im Bereich der *Fascia cribrosa* subkutan. Durch die *Lacuna musculorum* ziehen der *M. iliopsoas* und medial davon der *N. femoralis*, der mit seinen *Rr. cutanei anteriores* die *Fascia lata* durchbricht [1, 9].

1.2.2 Lymphabfluss

Die inguinalen Lymphknoten werden in tiefe und oberflächliche Knoten eingeteilt, je nachdem ob sie sich über oder unter der *Fascia cribrosa* befinden. Die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten werden in zwei Gruppen unterteilt. Der *Tractus horizontalis* liegt parallel zum Leistenband, der *Tractus verticalis* liegt parallel zur *V. saphena magna*. Innerhalb des *Hiatus saphenus* liegen die tiefen inguinalen Lymphknoten.

Medial von der *V. femoralis* verlaufen viele Lymphgefäße, die aus den oberflächlichen Lymphknoten und distalen Bereichen des Beins stammen. Sie ziehen durch den *Canalis femoralis*, der dem medialen Anteil der *Lacuna vasorum* entspricht. Im *Canalis femoralis* findet sich häufig ein besonders großer inguinaler Lymphknoten, bekannt als Rosenmüllerscher oder Cloquetscher Lymphknoten [1, 5, 9].

2 Das Vulvakarzinom

Man spricht von einem Vulvakarzinom, wenn die Primärlokalisierung eines Tumors die Vulva ist. Alle genitalen oder extragenitalen Tumore, die sekundär die Vulva befallen, werden nicht dazugezählt. Das maligne Melanom sollte separat und nach dem Staging System für kutane Melanome gewertet werden. Die histopathologische Bestätigung ist unerlässlich [10].

2.1 Epidemiologie

Das Vulvakarzinom ist eine seltene Erkrankung und macht etwa 4% aller weiblichen Genitalkarzinome aus [11]. In Österreich werden jährlich zwischen 111 und 121 Vulvakarzinome gemeldet, 2003 gab es 127 Neuerkrankungen [12, 13]. Die altersstandardisierte Inzidenz zeigt im Bundesländer- Vergleich große Unterschiede. Fast 90% sind in der Altersgruppe zwischen 60-80 Jahren zu finden [12]. Die Inzidenz des in situ Vulvakarzinoms scheint in den letzten 28 Jahren um das 4 fache zugenommen zu haben, das invasive Vulvakarzinom um ein Fünftel (20%) [14].

Während das in situ Karzinom vor allem bei Frauen zwischen 40- 49 Jahren vorkommt, ist das invasive Vulvakarzinom am häufigsten in der 7. Lebensdekade zu finden [14, 15]. Jährlich erkranken 2- 3 pro 100.000 Frauen an einem Plattenepithelkarzinom der Vulva [16]. 90% der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome, der Rest entfällt auf Melanome, Adenokarzinome, Basaliome und Sarkome [11].

2.2 Ätiologie

Bis jetzt konnte noch kein spezifischer ätiologischer Faktor identifiziert werden. Das Vulvakarzinom kann ätiologisch in zwei Gruppen unterteilt werden. Die eine Gruppe umfasst prämenopausale Patientinnen mit einer Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) und ist meist mit einer vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) als Vorläufererkrankung assoziiert. Die zweite, häufigere Gruppe umfasst postmenopausale Patientinnen ohne HPV-Infektion, bei denen anamnestisch

häufig Lichen sclerosus Läsionen zu finden sind. Histologisch werden in der ersten Gruppe meist verruköse und basaloide Karzinome gefunden und in der zweiten Gruppe Plattenepithelkarzinome [17] (Tabelle 1).

Models of Vulvar Cancer

Characteristic	Type 1	Type 2
Age	Younger (35 to 65 years old)	Older (55 to 85 years old)
Cervical neoplasia	High association	Low association
Cofactors	Age, immune status, viral integration	Vulvar atypia, possibly mutated host genes
Histopathology of tumor	Intraepithelial-like (basaloid), poorly differentiated	Keratinizing; squamous cell carcinoma, well differentiated
HPV DNA	Frequent (>60 percent)	Seldom (<15 percent)
Pre-existing lesion	VIN	Vulvar inflammation, lichen sclerosus, squamous cell hyperplasia
History of condyloma	Strong association	Rare association
History of STD	Strong association	Rare association
Cigarette smoking	High incidence	Low incidence

HPV = human papillomavirus; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; STD = sexually transmitted disease. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis . Obstet Gynecol 1992; 79:448-54.

Tabelle 1: Ätiologie des Vulvakarzinoms (Canavan, 2002)

Eine retrospektive Studie von Basta et al. [18] zeigten bei Frauen unter 45 Jahren ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vulvakarzinom und HPV Infektionen, Nikotinabusus, häufigem Partnerwechsel, erstem Sexualekontakt unter 19 Jahren und niedrigem Sozialstatus. Bei Frauen über 45 Jahren konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vulvakarzinom und Lichen sclerosus Läsionen, niedrigem sozialen Status, einer Menopause vor 45 Jahren, geringer Intimhygiene und niedrigem Serum Vitamin A Spiegel nachgewiesen werden [18].

Sherman et al. konnten nachweisen, dass Condylome, Gonorrhoe und Herpes Simplex Virus sowohl bei präinvasiven als auch bei invasiven Läsionen häufiger zu finden sind [19]. In bis zu 22% der Fälle leiden die Patientinnen an einer zweiten primären Krebserkrankung, wobei viele davon mit HPV Infektionen (Cervix, Vagina, Anus) oder Nikotinabusus (Lunge, Pharynx, Larynx..) assoziiert sind [11].

2.2.1 Rolle der HPV Infektion

Das sexuell übertragbare humane Papillomavirus (HPV) ist ein DNA Virus und scheint neben dem Zervixkarzinom auch eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des Vulvakarzinoms zu spielen. Es codiert die Oncoproteine E6 und E7, die mit Tumorsupressorproteinen, wie p53, Komplexe bilden können. Durch die Inaktivierung der Tumorsupressorgene entfällt deren negative Wachstumskontrolle.

Der Zusammenhang zwischen einer HPV Infektion und der Entstehung eines Vulvakarzinoms ist nicht so klar, wie bei der Entstehung des Zervixkarzinoms. Die Prävalenz des HPV Virus bei Plattenepithelkarzinomen der Vulva rangiert zwischen 0 und 100% (gesamt 36%), wobei der Subtyp HPV 16 am häufigsten anzufinden ist [20].

Unterteilt man das Vulvakarzinom in HPV-positive und HPV-negative Subtypen, so findet man Erstere vorwiegend bei jungen Frauen in Zusammenhang mit VIN und Nikotinabusus. Die häufigere, HPV-negative Form kommt vorwiegend bei älteren Frauen vor [21].

Joura et al. [22] untersuchten die Wirksamkeit der prophylaktischen HPV-Vierfachimpfung (gegen die Typen 6,11,16,18) gegen präkanzeröse Läsionen der Vulva und Vagina. 18 174 Frauen (16-26 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen und entweder zu einer HPV-Vierfachimpfung gegen die Virustypen 6/11/16/18 oder einem Placebo randomisiert. Die mittlere Nachuntersuchungszeit betrug 3 Jahre. In den Ergebnissen konnte die Wirksamkeit des quadrivalenten HPV Impfstoffes zur Prävention von HPV16 und HPV18 assoziierten karzinogenen vulvären Läsionen nachgewiesen werden. Der HPV Impfstoff war bei nichtinfizierten Frauen zu 100%, bei schon infizierten Frauen zu 49% gegen VIN 2-3 wirksam. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass durch eine solche Impfung mit der Zeit neben der Prävention von Gebärmutterhalskrebs auch die Rate an HPV-assoziierten Vulvakarzinomen sinken könnte [22].

2.3 Klinik

Die Symptome des Vulvakarzinoms sind unspezifisch. Pruritus und Schmerzen stehen im Vordergrund. Weiters können lokale Schwellungen, Brennen, Ausfluss und Blutungen auftreten. 20% der Patientinnen geben gar keine Beschwerden an [3, 11]. Auf Grund der unspezifischen Symptome wird in 50% der Fälle die Diagnose mit einer Verspätung von über einem Jahr gestellt [23].

Die lokalen Veränderungen reichen von einzelnen rötliche Papeln bis hin zu erosiven Defekten, Tumoren und Ulzerationen. Viele Plattenepithelkarzinome sind unifokal und an den großen Schamlippen anzutreffen. Häufig findet man auch warzige Veränderungen, die multifokal auftreten können [3, 11].

2.4 Diagnose und Staging

Die Biopsie ist für die Diagnose des Vulvakarzinoms unerlässlich [15]. Die Excisionsbiopsie wird unter Lokalanästhesie durchgeführt [10]. Für das Sentinel Konzept scheint eine Stanzbiopsie besser geeignet, da eine akkurate peritumorale Injektion zum Auffinden des Sentinels besser möglich bleibt [24]. Ein Screening für das Vulvakarzinom ist derzeit noch nicht verfügbar [25].

Bei Patientinnen mit einem Cervix- oder Vaginalkarzinom, sowie bei Patientinnen mit einem VIN oder Lichen sclerosus in der Anamnese, sollte eine regelmäßige Inspektion der Vulva durchgeführt werden [25].

Die Metastasierung des Vulvakarzinoms erfolgt über drei Wege;

- 1.) Die lymphogene Ausbreitung mit Befall der regionären Lymphknoten ist die häufigste Form.
- 2.) Die direkte Ausbreitung mit Befall der angrenzenden Strukturen wie Vagina, Urethra und Anus kommt weniger häufig vor.
- 3.) Die hämatogene Aussaat zu fernen Organen wie Lunge, Leber und Knochen ist eher selten [11].

Das Staging des Vulvakarzinoms erfolgt nach dem FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) System. Die letzte Änderung trat 1995 in Kraft (Tabelle 2) [11, 24].

FIGO Stages		TNM Categories
	Primary tumor cannot be assessed	TX
	no evidence of primary tumor	T0
0	Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)	Tis
I	Tumor confined to vulva or vulva and perineum, 2cm or less in greatest dimension	T1
IA	Tumor confined to vulva or vulva and perineum, 2cm or less in greatest dimension and with stromal invasion no greater than 1.0mm*	T1a
IB	Tumor confined to vulva or vulva and perineum, 2cm or less in greatest dimension and with stromal invasion greater than 1.0mm	T1b
II	Tumor confined to vulva or vulva and perineum, more than 2cm in greatest dimension	T2
III	Tumor invades any of the following: lower urethra, vagina, anus and /or unilateral regional node metastasis	T3
IV		T4
IVA	Tumor invades any of the following: bladder mucosa, rectal mucosa, upper urethral mucosa; or is fixed to bone and /or bilateral regional node metastases	
IVB	Any distant metastasis including pelvic lymph nodes	

** The depth of invasion is defined as the measurement of the tumor from the epithelial-stromal junction of the adjacent most superficial dermal papilla, to the deepest point of invasion.*

Tabelle 2: FIGO; International Federation of Gynecology and Obstetrics (www.figo.org)

Für das Staging sind die Größe der Primärläsion, die Invasionstiefe, der Lymphknotenstatus, die Ausbreitung auf benachbarte Organe und das Vorhandensein von Fernmetastasen von Bedeutung. Als zusätzliche Untersuchungen werden die Kolposkopie, die Abstrichentnahme der Cervix, ein CT von Becken und Leiste, ein präoperatives Lungenröntgen und eine Blutbildkontrolle empfohlen [10].

2.5 Methoden zur Evaluierung des Lymphknotenstatus

Da die Prognose und die Überlebensrate beim Vulvakarzinom stark vom Befall der inguinalen Lymphknoten abhängen, ist eine Aussage über den Lymphknotenstatus von großer Bedeutung [26].

2.5.1 Palpation

Bei der Bestimmung des Lymphknotenstatus durch Palpation liegt die Fehlerquote bei 25% [23]. Auch durch eine intraoperative Palpation konnten erfahrene Gynäkologen positive und negative Lymphknoten in nur 56% beziehungsweise 89% richtig erkennen [27].

2.5.2 Ultraschall

Die Ergebnisse mittels Ultraschall positive von negativen Lymphknoten zu unterscheiden waren besser als bei der Palpation und zeigten eine Sensitivität und Spezifität von 82% und 87% [28]. Um die Resultate zu verbessern, wurde eine Ultraschall gezielte Feinnadelbiopsie hinzugefügt. Die Lymphknoten wurden in 36 von 43 Leisten richtig erkannt. Fünf Leisten waren falsch positiv und zwei Leisten erwiesen sich als falsch negativ [29]. Der Durchmesser der Metastasen in den falsch negativen Lymphknoten betrug $< 3\text{mm}$ [29]. Abang et al. versuchten mit Hilfe von zwei Sonographiekriterien (1.) Querachse $> 8\text{mm}$, 2.) Verhältnis Längs- zu Querachse (L/S Ratio) ≤ 2) verdächtige Lymphknoten zu identifizieren und anschließend mit einer Feinnadelbiopsie zu untersuchen. Die L/S Ratio identifizierte alle 6 positiven Lymphknoten von 17 richtig [30]. Bei der Feinnadelbiopsie gab es ein falsch negatives Ergebnis [30]. Mit dieser Methode können jedoch keine Mikrometastasen entdeckt werden, und daher scheint diese Methode noch nicht sicher genug einen negativen prädiktiven Wert anzugeben, um eine inguinofemorale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Vulvakarzinom zu unterlassen [26].

2.5.3 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) spielt für das Auffinden von positiven Leistenlymphknoten eine untergeordnete Rolle [31]. Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung eines CTs bei Patientinnen mit Vulvakarzinom keinen Einfluß auf die operative Therapie hat. Ein Routine CT kann daher nicht empfohlen werden und scheint der Anwendung eines Ultraschalls mit Feinnadelbopsie sowohl im Auffinden von Lymphknotenmetastasen als auch in der Beurteilung des Primärtumors unterlegen zu sein [32].

2.5.4 Magnetresonanz (MR)

Die Rolle der Magnetresonanz (MR) für die Detektion von Lymphknotenmetastasen ist noch nicht geklärt [7]. Sohaib et al. konnten bei einer Anzahl von 22 Patientinnen mittels MR eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 100% erzielen, wenn die inguinofemorale Lymphknoten ab einem Querdurchmesser von ≥ 8 mm als pathologisch gewertet wurden [33].

2.5.5 Positronenemissionstomographie (PET)

Der klinische Gebrauch der Positronenemissionstomographie (PET) für das Staging und das Auffinden von Lymphknotenmetastasen spielt bei vielen malignen Erkrankungen eine immer größere Rolle [34].

Ein Nachteil ist die Rate an falsch positiven Lymphknoten, die durch akute oder chronische Entzündungen oder durch unspezifische Reaktionen nach einer Radiotherapie hervorgerufen werden können [35]. Die meisten PET Scans werden mit Hilfe der 18- Fluorodesoxyglucose (FDG- PET) durchgeführt. Die Nutzung scheint vor allem zusammen mit einer Computertomographie sinnvoll, um Rezidive und Metastasen bei gynäkologischen Krebserkrankungen aufzufinden [36]. Bis jetzt gibt es jedoch noch keine Daten über die Verwendung der PET bei der Auffindung von inguinofemorale Lymphknotenmetastasen beim Vulvakarzinom [26].

2.6 Prognose

Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben mit Vulvakarzinom. Während Frauen mit negativen Lymphknoten eine 5 Jahres Überlebensprognose von 90% aufweisen, zeigen Frauen mit befallenen Lymphknoten eine 5 Jahres Überlebensrate von nur mehr 50% [11].

Die 5 Jahres Überlebensrate ist vom Befall der lokoregionären Lymphknoten und vom FIGO Stadium abhängig (Tabelle 3). Sie sinkt direkt mit der Anzahl der involvierten Lymphknoten. Während bei nicht involvierten Lymphknoten noch 90% der Patientinnen überleben, sind es bei ein oder zwei involvierten Lymphknoten 75%, beziehungsweise nur 24 %, wenn mehr als fünf Lymphknoten von Metastasen befallen sind [24]

Stage/status	Five-year survival (%)
Clinical FIGO stage	
I	98
II	85
III	74
IV	31
Groin lymph-node status (all stages)	
Positive	52.4
Negative	91.3
Positive pelvic nodes	11

Tabelle 3: Fünf-Jahres Überlebensrate (Canavan, 2000)

Neben dem Lymphknotenbefall und dem FIGO Stadium sind auch die Größe des Primärtumors, die Tumorinvasion und der Einbruch in Kapillar- und Lymphgefäße wichtige prognostische Faktoren für das Überleben der Patienten [15].

2.7 Biochemische Parameter

Neben den klassischen klinischen und histopathologischen Parametern wurde immer wieder nach biochemische Zellparametern gesucht, um prädiktive Aussagen über die Involvierung von Lymphknotenmetastasen treffen zu können [26].

2.7.1 Epidermal growth factor receptor (EGF-R)

Die EGF-R (epidermal growth factor receptor) Expression wurde in gutartigem Vulvaepithel, in frühen Stadien des Vulvakarzinoms und in Lymphknotenmetastasen der Leiste analysiert. EGF-R spielt eine große Rolle in der Regulation der Zelladhäsion, dem Zellüberleben, der Invasion und der

Angiogenese, und beeinflusst daher auch die Tumorprogression und die Metastasenbildung [37].

Die EGF-R Expression scheint in Vulvakarzinomzellen höher zu sein als in gutartigen Vulvaepithelzellen. Auch in Lymphknotenmetastasen scheint die EGF-R Expression nachweislich höher zu sein [37].

Auch Oonk et al. [38] versuchten in einer Studie den prädiktiven Wert der EGF-R Expression in Bezug auf Lymphknotenmetastasen zu evaluieren. Von 197 Patientinnen mit T1/T2 Vulvakarzinomen zeigten 71 (36 %) einen Befall der Lymphknoten. Ein positiver Nachweis von EGF- R Expression konnte in 68% der Tumore nachgewiesen werden [38]. Eine positive Korrelation war bei einer Invasionstiefe >5 mm und bei einer guten Tumordifferenzierung zu finden. Die Resultate zeigen, dass in der Mehrzahl der Vulvakarzinome eine EGF-R Expression nachzuweisen ist, die mit dem Vorhandensein von Leistenmetastasen korreliert. Der prädiktive Wert für das Vorhersagen von Lymphknotenmetastasen ist jedoch gering [39]. Olawaiye et al. behandelte zwei seiner Patientinnen, bei denen eine Operation auf Grund des lokal fortgeschrittenen Vulvakarzinoms nicht mehr möglich war, mit einem anti- EGFR Tyrosinkinase Inhibitor (Erlotinib, Tarceva^R) per os. Die Ansprechrate war gut. Für diesen neue Therapieansatz fehlen jedoch noch weitere Studien [38].

2.7.2 p53

Der Transkriptionsfaktor p53 ist für eine kontrollierte Zellteilung verantwortlich und begünstigt bei DNA-Schäden die Apoptose der Zelle. Durch Mutationen in p53 kann es zu einer unkontrollierten Tumorzellteilung kommen [40]. Die Überexpression des Tumorsuppressorgens p53 im squamösen Vulvakarzinom variiert von 30-78% in unterschiedlichen Studien [41].

Es scheint keinen Zusammenhang zwischen der p53 Expression und den Lymphknotenmetastasen zu geben. Einige Studien zeigen jedoch, dass in HPV-negativen Tumoren die p53 Expression prozentuell höher ist, als in HPV positiven Tumoren, was ein Anhaltspunkt dafür zu sein scheint, dass es zumindest zwei unterschiedliche Mechanismen für die Entstehung des Vulvakarzinoms gibt [42]. P53 Mutationen treten in bis zu 90% der Vulvakarzinome auf und sind auch schon

in präinvasiven Läsionen nachweisbar [41]. Während das p53 in HPV positiven Läsionen zu sinken scheint, ist das p16 in 100% der HPV positiven Tumore positiv [43]. Knopp et al. konnten nachweisen, dass Patientinnen mit einem hohen p53 und einem niedrigen p14, schlechte 5-Jahres Überlebensrate aufzuweisen scheinen [44].

2.7.3 Retinoblastom (Rb)

Das Retinoblastom- Protein (Rb) wird bei DNA- Zellschäden und Bildung von defekten Tochterzellen aktiviert und wirkt als wachstumshemmender Faktor [40]. Ein Verlust der Retinoblastomexpression kann möglicherweise mit einer Tumorprogression und einer Lymphknotenmetastasierung in Zusammenhang gebracht werden [26].

3 Operative Therapie

3.1 Historische Entwicklung

Die chirurgische Entfernung ist der Eckpfeiler in der Therapie des Vulvakarzinoms. Sie gliedert sich in ein Management der Primärläsion und der Leistenlymphknoten [10].

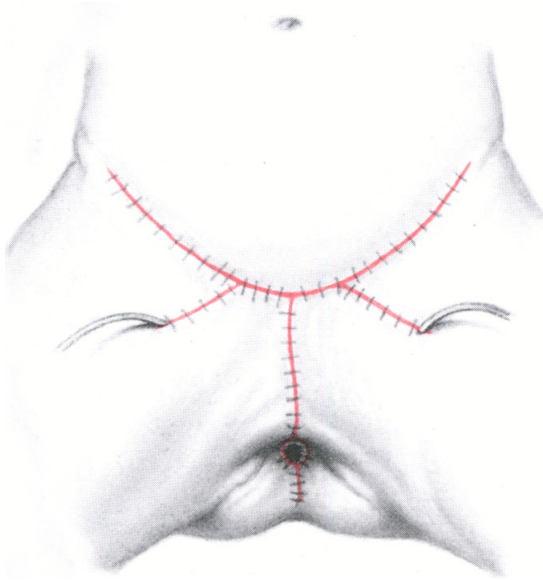


Abb.4. Radikale Vulvektomie mit en bloc Lymphadenektomie (Reiffenstuhl 1973)

Der französische Chirurg Antoine Basset beschrieb und illustrierte im Jahr 1912 erstmals die radikale Vulvektomie (Abb 4) mit der Lymphadenektomie der Leiste. Die Operationsmethode wurde in Amerika durch Taussig 1940 übernommen und ist nach wie vor unter der Basset Operation bekannt (Abb. 4) [45]. Mit der Einführung der radikalen Vulvektomie und der Entfernung der inguinofermoralen und der pelvinen Lymphknoten nach Taussig [46] und Way [47] stieg die 5 Jahres Überlebensrate von 25% auf über 60% an [11, 24].

Auf Grund dieser immensen Prognoseverbesserung wurde diese radikale Operationsmethode zur Standardtherapie des Vulvakarzinoms. Die hohe operationsbedingte Morbidität, ein zunehmender Anteil an jungen Patientinnen mit kleineren Tumoren, und die große psychosexuelle Belastung dieser radikalen Operation führten dazu, dass die „Butterfly“ Technik (A) von der 3-Inzisions-Technik (B) (Abb. 5) weitgehend abgelöst wurde, um den Patientinnen somit eine abgestufte und individuellere Therapie zu ermöglichen [11, 24].

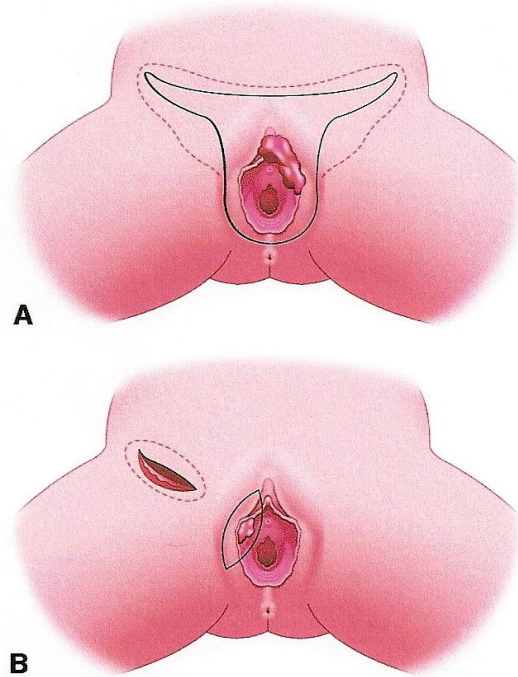


Abb. 5. Basset–Way Operation (A), Separate Inzision (B) (Stehman 2006)

Insgesamt ähnelt die Entwicklung der chirurgischen Therapie des Vulvakarzinoms der des Mammakarzinoms. En bloc Operationen im Sinn von Halsted sind durch individuelle Zugänge abgelöst worden, bei denen der Primärtumor und die regionalen Lymphknoten getrennt behandelt werden [48]

3.2 Management des Primärtumors

Das Management des Primärtumors richtet sich nach dessen Größe und nach dem Zustand der übrigen Vulva. Studien in den 1980ern zeigten, dass weniger radikale Operationen, wie eine lokale weite Exzision, gleiche Ergebnisse brachten wie die radikale Vulvektomie, bei deutlich geringerer Morbidität [11].

3.2.1 Weite lokale Exzision

Die Häufigkeit an Lokalrezidiven scheint nach weiter lokaler Exzision (Abb. 7.) im Vergleich zur radikalen Vulvektomie bei T1 Tumoren nicht erhöht zu sein, beziehungsweise scheint auch eine radikale Vulvektomie nicht vor Lokalrezidiven zu schützen [24].



Abb. 6. Vulvakarzinom (Graz)

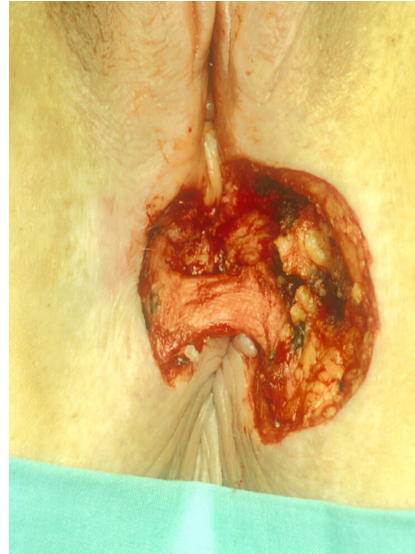


Abb. 7. weite lokale Exzision (Graz)

Der wichtigste prognostische Faktor für ein Lokalrezidiv ist der tumorfreie Abstand. Heaps et al. zeigten, dass 50% der Frauen ein Lokalrezidiv bekamen, wenn der histopathologische Rand kleiner als 8 mm war [49]. De Hullu et al. konnten zeigen, dass keine der Frauen (n=39) mit einem histopathologischen Rand ≥ 8 mm ein Lokalrezidiv entwickelte. Im Gegensatz dazu fand man bei 9 von 40 Frauen (22,5%) mit einem Rand ≤ 8 mm ein Lokalrezidiv. Die selbe Studie zeigte, dass in 50% der Fälle der histopathologische Rand ≤ 8 mm war, obgleich intraoperativ ein makroskopischer Rand von 1 cm angestrebt worden war [50].

Der angestrebte Exzisionsabstand zum Primärtumor sollte daher 2cm sein und bis zur Fascia lata durchgeführt werden [24]. Bei jungen Patientinnen mit periklitoralen Läsionen beziehungsweise auch bei Patientinnen mit perinealen oder periurethralen Läsionen ist eine präoperative Radiotherapie zur Tumorreduktion überlegenswert [11].

3.3 Management der regionalen Lymphknoten

Ein regelrechtes Management der Leiste (Abb 8) ist für die Therapie des Vulvakarzinoms unumgänglich. Der klinische Lymphknotenstatus, die Invasionstiefe und die Größe des Primärtumors sowie ein vorhandener Kapillar- und Lymphgefäßeinbruch sind Prädiktoren für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen [15].



Abb. 8. Die Leiste (Graz)

Bei einer Invasionstiefe $\leq 1\text{mm}$ (FIGO Ia) ist ein Befall der inguinofemorale Lymphknoten beinahe auszuschließen (Tabelle 4) und die Exzision des Primärtumors als alleinige Therapie ausreichend [11]. Da ab einer Invasionstiefe von 1mm bereits ein Metastasierungsrisiko gegeben ist, wurde bei Patientinnen mit einer Invasionstiefe des Primärtumors $\geq 1\text{mm}$ standardmäßig eine systematische inguinofemorale Lymphadenektomie durchgeführt. [11, 26].

<i>Depth of Invasion</i>	<i>No.</i>	<i>Positive Nodes</i>	<i>Nodes (%)</i>
<1 mm	163	0	0
1.1-2 mm	145	11	7.6
2.1-3 mm	131	11	8.4
3.1-5 mm	101	27	26.7
>5 mm	38	13	34.2
Total	578	62	10.7

Tabelle 4: Korrelation Invasionstiefe und positive Lymphknoten im Figo Stadium I (Hacker 2000)

3.3.1 Unilaterale inguinofemorale Lymphadenektomie

Der Lymphabfluß von lateral gelegenen Primärtumoren erfolgt ipsilateral [51]. Nach Burger et al. sind lateral gelegene Läsionen jene, die mit ihrem medialen Rand > 1cm von der gedachten Mittellinie entfernt liegen, alle übrigen werden als medial gelegene Tumore bezeichnet [52]. Patientinnen mit lateral gelegenen Tumoren haben nur selten einen Befall der kontralateralen Lymphknoten bei negativen ipsilateralen Lymphknoten [52]. Auf Grund der Morbidität nach Lymphadenektomie und des geringen Risikos von kontralateralen Leistenmetastasen ist die unilaterale Lymphadenektomie allgemein akzeptiert, wenn die Patientinnen einen lateral gelegenen T1/T2 Tumor (mit einem Abstand zur Mittellinie > 1cm) und palpatorische unauffälligen Lymphknoten aufweisen [7, 26].

3.3.2 Bilaterale inguinofemorale Lymphadenektomie

Indikationen für die Durchführung einer bilateralen Dissektion sind positive ipsilaterale Lymphknoten oder ein medial gelegener Primärtumor [15]. Die separate Inzision wurde als Alternative für die en bloc Resektion von Byron et al eingeführt und modifiziert [53]. Durch den Erhalt einer „Hautbrücke“ (erhaltenes Gewebe zwischen Vulva und Leiste) konnten die postoperativen Morbiditäten, wie Wunddehiszenzen und Lymphödeme der Beine, reduziert werden. Randomisierte Studien fehlen jedoch, um fundierte Aussagen darüber treffen zu können, ob die separate Inzision genauso sicher wie die en bloc Resektion ist [26]. Laut Stehman et al. sollte die 3- Inzisions- Technik in allen Stadien des Vulvakarzinoms angewandt werden und somit die en bloc Technik ablösen [15]. Rezidive in den Hautbrücken konnten bei klinisch unauffälligen Lymphknoten nur mit einer Häufigkeit von <1% nachgewiesen werden, und wurden auch bei Patientinnen mit negativen Lymphknoten beschrieben [24, 54]. De Hullu zeigte im Gegensatz dazu, dass die Anzahl an fatalen Rezidivraten in Leiste und Hautbrücken bei der separaten Inzision doch signifikant höher als in der en bloc Resektion war (6,3% versus 1,3%) [50]. Auf Grund der beträchtlichen Morbidität der en bloc Technik wird die separate Inzision trotzdem bevorzugt angewandt. Bei klinisch auffälligen Lymphknoten wird jedoch zur en bloc Operation geraten [11, 24, 26].

3.3.3 Pelvine Lymphadenektomie

Bei negativen inguinofemorale Lymphknoten ist ein Befall der pelvinen Lymphknoten sehr unwahrscheinlich. Etwa 30% aller Patientinnen mit Vulvakarzinom weisen einen Befall der inguinofemorale Lymphknoten auf und davon zeigen nur etwa 20% einen Befall der pelvinen Lymphknoten [55]. Heute wird meist auch bei positiven inguinalen Lymphknoten die pelvine Lymphadenektomie unterlassen und das Becken stattdessen bestrahlt [24, 56]. Es gibt aber auch den Ansatz, bei positiven inguinalen Knoten die pelvinen Lymphknoten laparoskopisch zu evaluieren, um Patientinnen mit negativen pelvinen Befall, die Beckenbestrahlung zu ersparen [57].

3.4 Durchführung der Operation

Der Primärtumor wird mit einem Abstand von bis zu 2 cm exziiert und die Wunde verschlossen.

Die inguinofemorale Lymphadenektomie bezeichnet die Entfernung aller Lymphknoten innerhalb des femoralen Dreiecks. Die anatomische Begrenzung bilden der Musculus sartorius lateral, der Musculus adductor longus medial und das Ligamentum inguinale kranial den Boden des femoralen Dreiecks (Abb.9) bildet der Musculus pectineus.

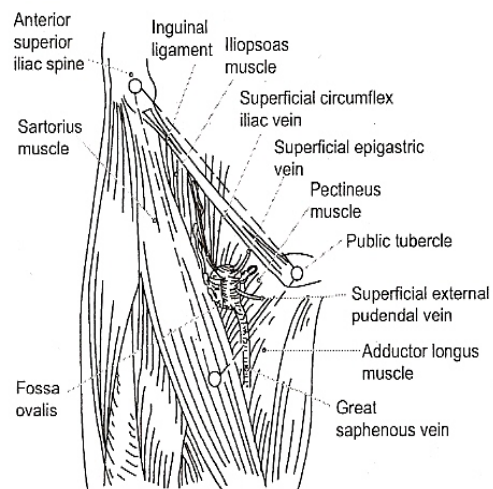


Abb. 9. Femorales Dreieck (de Hullu 2003)

Die Inzision erfolgt circa 1 cm unter dem Ligamentum inguinale und wird bis zur superfiziellen Faszie durchgeführt. Diese wird ebenfalls inzidiert und das Fettgewebe zwischen dieser und der Fascia lata wird entfernt. Die Präparation wird bis 2 cm über das Ligamentum inguinale weitergeführt, um alle inguinalen Lymphknoten zu erfassen. Die Vena saphena magna wird an ihrer Mündung in die Vena femoralis und an der Spitze des femoralen Dreiecks abgebunden [7]. (Ein Erhalt der Vena saphena magna scheint die operationsbedingte Morbidität, im

Besonderen das Auftreten von Lymphödemen, zu reduzieren [58, 59].). Die Fascia lata wird anschließend oberhalb der proximalen Vena femoralis longitudinal inzidiert und das Fettgewebe mit den femoralen Lymphknoten, die meist medial der Vena femoralis zu finden sind, wird entfernt. Eine Entfernung der Fascia lata lateral der Femoralgefäße und die Transposition des Musculus sartorius sind nicht notwendig [7, 24]. Das Vorhandensein eines Cloquetschen Lymphknoten wird durch Retraktion des Ligamentum inguinale überprüft [7, 24].

3.4.1 Oberflächliche (inguinale) oder tiefe (inguinofemorale) Lymphadenektomie ?

Der Unterschied zwischen einer superfiziellen (oberflächlichen) und einer tiefen inguinalen Lymphadenektomie liegt im Erhalt beziehungsweise im Entfernen der Fascia cribrosa unter Mitnahme der darunterliegenden femoralen Lymphknoten [7, 24]. Levenback et al. [60] konnten zeigen, dass die Durchführung und Bezeichnung einer inguinofemorale (=tiefen inguinalen) Lymphadenektomie unter gynäkologischen Chirurgen stark variiert. Eine komplette inguinofemorale Lymphadenektomie beinhaltet die Entfernung aller superfiziellen Lymphknoten, sowie die Entfernung der femoralen Lymphknoten medial der Vena femoralis [24].

In der Annahme, dass, wenn die inguinalen Lymphknoten negativ sind, auch ein Befall der femoralen Lymphknoten auszuschließen ist, wurde eine Reihe an Studien mit superfiziellen Lymphadenektomien durchgeführt. Unerwartete Leistenrezidive in Patientinnen mit negativen superfiziellen inguinalen Lymphknoten stellten diese Vorgehensweise jedoch in Frage [24]. DiSaia et al. berichteten 1979 über 20 Patientinnen mit Primärläsionen <1cm und einer Invasionstiefe <5mm, bei denen eine superfizielle Lymphadenektomie durchgeführt worden war [61]. In einer Follow-up Studie wurde die Anzahl auf 50 Patientinnen erweitert, von denen keine ein isoliertes Leistenrezidiv bekam [62]. Basierend auf diesen Daten baute die amerikanische (Gynecologic Oncology Group) eine multicenter Kohortenstudie auf, in die Patientinnen mit Läsionen <2cm, und einer Invasionstiefe <5mm eingebracht wurden. Insgesamt wurde die superfizielle Lymphadenektomie bei 121 Patientinnen durchgeführt. 9 von 121 Patientinnen mit negativen superfiziellen Lymphknoten (7,4%) bekamen ein

Leistenrezidiv. Die Ergebnisse wurden anschließend mit denen einer Gruppe von Patientinnen, bei denen eine komplette inguinofemorale Lymphadenektomie durchgeführt worden war, verglichen [63]. Die Daten stellten die superfizielle Lymphadenektomie, trotz Reduktion der operationsbedingten Morbiditäten und Verkürzung des Krankenhausaufenthalts, auch für frühe Stadien des Vulvakarzinoms, in Frage [15, 64]. Standardmäßig wurde daher, auch für frühe Formen des Vulvakarzinoms (ab einer Invasionstiefe von 1mm), die komplette inguinofemorale Lymphadenektomie empfohlen [10].

3.5 Fortgeschrittene Stadien des Vulvakarzinoms

Patientinnen, mit einem Tumor im Stadium T3/T4, weisen durch die lokale Ausbreitung meist schwere lokale Beschwerden auf. Es kommt zu starken Schmerzen beim Sitzen sowie zu Blutungen und fötiden Geruch aus nekrotischen Arealen des Tumors. Die Lymphknoten sind in diesen Stadien zu 50-60% betroffen und häufig klinisch auffällig.



Abb. 10. Fortgeschrittenes Stadium mit konsekutiver radikale Vulvektomie (Graz)

Auch in den fortgeschrittenen Stadien (Abb.12) ist der Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor. Wenn die Lymphknoten positiv sind, kommt es bei einem Rezidiv meist zur Fernmetastasierung [65]. Bei resezierbaren Tumoren kann eine exenterative Operation durchgeführt werden. Die Radikalität der Operationen bedingt meist eine hohe Morbidität und die Notwendigkeit zur Anlage eines Colostomas oder/ und eines Ureterostomas [66]

In den fortgeschrittenen Stadien wird heute meist eine individuelle, auf die Bedürfnisse der Patientin zugeschnittene, Therapie ausgewählt. Chemotherapie, Radiotherapie und Chirurgie sind im kombinierten Therapieschema integriert [27].

3.5.1 Schließen großer Defekte

Meist ist es möglich den vulvären Defekt ohne Spannung zu schließen. Falls dies nicht möglich sein sollte, gibt es einige Optionen für die weitere Vorgehensweise;

- 1.) Es ist möglich Areale offen und per sekundam heilen zu lassen. Dies scheint vor allem in Gebieten um die Urethra sinnvoll, da es durch die Narbenbildung zu Deviationen der Urethra und zu Fehlleitungen des Harnstrahls kommen kann [11].
- 2.) Ganzhaut Flaps sind ebenfalls möglich. Ein Beispiel dafür ist der Rhomboid Flap nach Barnhill et al.[67], der vor allem für Defekte im hinteren Teil der Vulva geeignet ist.
- 3.) Myokutane uni- oder bilaterale Gracilistransplantate sind nützlich, um sehr große Hautdefekte die vom Mons pubis bis zur perianalen Region reichen, decken zu können. Da dieses Transplantat mit einer sehr guten Blutversorgung einhergeht, ist es vor allem anwendbar, wenn die Vulva von vorhergegangenen Operationen oder Radiotherapien unzureichend durchblutet ist [11].
- 4.) Bei extensiven Defekten in der Leiste und der Vulva ist ein Tensor fascia lata Transplantat möglich [11].

Weikel et al. evaluierten 207 Patientinnen, an denen entweder ein lokales Hauttransplantat (Ganzhaut Flap, n=84) oder ein regionales Transplantat (Myokutanes Transplantat, n=123) zur rekunstruktiven Operation angewandt wurde. Es zeigte sich, dass die Sekundärheilungsrate bei lokalen Flaps 31% und bei regionalen Flaps 20% war. Schwere Wundheilungsstörungen (Wundverlust über 10%) traten bei lokalen Flaps gar nicht auf, und bei regionalen Flaps in 5,9%. Die besten Erfolge wurden mit den myokutanen Transplantaten aus der Gluteal- und Hüftregion erzielt [68]. Santanelli et al. [69] verwendeten zur Rekonstruktion nach radikaler Vulvektomie bei drei Patientinnen ein abdominelles

Hauttransplantat, welches durch die epigastrischen Perforansgefäße gut versorgt wird. Der Flap führte in der Entnahmestelle zu keinen Komplikationen und die Resultate der rekonstruierten Vulva waren symmetrisch mit einer Kontinenzhaltung in allen Fällen [69].

3.6 Postoperative Komplikationen

Die operationsbedingte Morbidität der chirurgischen Standardtherapie des Vulvakarzinoms (weite lokale Exzision mit uni- oder bilateraler inguinofemorale Lymphadenektomie via separater Inzision) ist beträchtlich.

Es kommt in über 80% zu Wunddehiszenzen, Wundinfektionen, Lymphozysten und Lymphödemen (Tabelle 5). Diese postoperativen Morbiditäten sind meist mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert [70]. Bei jungen Frauen kommen auch psychosexuellen Probleme nach weiten lokalen Excisionen der Vulva hinzu [26].

Wunddehiszenzen, Wundinfektionen, Nekrosen usw..	85%
Seromas	11%
Lymphödem	69%
Lymphangitis, Phlebitis, Cellulitis	13%
Postoperative Mortalität	2.2%

Tabelle 5: Komplikationen nach radikaler Vulvektomie und en bloc Lymphadenektomie n=224 (Podratz 1983)

3.6.1 Morbidität der Vulva

Durch die Einführung der weiten lokalen Exzision an Stelle der en bloc Vulvektomie, konnte die lokale Morbidität der Vulva stark reduziert werden. Der primäre Wundverschluß ist fast immer möglich, jedoch kann es durch die lokale Exzision zu einer Asymmetrie des äußeren Genitals kommen. Studien haben gezeigt, dass eine Wunddehiszenz in 10-20% der Fälle vorkommen kann, wobei die kosmetischen Resultate letztendlich auch bei diesen Patientinnen zufriedenstellend waren. Nach Operationen von perinealen Läsionen kann es zu Schmerzen bei langem Sitzen, Tenesmen, Obstipationen und Inkontinenz

kommen. Diese Beschwerden sind jedoch meist temporär und auf lokale Ödeme zurückzuführen. Bei Entfernen von 1- 2cm der Harnröhre kann es zu Harndrangsymptomen und Harnsprühen kommen. Harninkontinenz kommt eher selten vor [24, 71].

3.6.2 Morbidität der Leistendissektion

Die Morbidität der Leistendissektionen ist beträchtlich [15]. Man unterscheidet frühe und späte postoperative Komplikationen. Zu den frühen postoperativen Morbiditäten gehören Wundinfektionen, Nekrosen und Wunddehiszenzen (Abb 11), wobei diese nach der en bloc Technik bei bis zu 85% der Patientinnen auftreten [11]. Chronische Beinödeme und Cellulitis zählen zu den späten Komplikationen (Tabelle 5) [11]



Abb. 11. Wunddehiszenz der Leiste (Graz)

Durchschnittlich zeigen 13-38% Wunddehiszenzen, 12-40% Lymphozelen, 22-57% Cellulitis und 13-53% Lymphödem der Beine (Abb. 12 und 13). Unsicher ist, ob die frühen postoperativen Komplikationen in Zusammenhang mit den späten postoperativen Komplikationen stehen [24].



Abb. 12. Lymphödem (Graz)

Patientinnen mit chronischen Lymphödemen (Abb. 13) haben eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität. Die Behandlungsmöglichkeiten mit Kompressionsstrümpfen, Hautpflege, Bewegungsübungen und Lymphdrainage können zwar eine Verschlechterung verhindern, jedoch scheinen sie keine Revision der Ödeme zu bewirken [71]. Gaarenstrom et al. führten eine Studie mit der Drei- Inzisions- Technik bei 172 Patientinnen durch. 66% der Patientinnen bei 52% der Leisten wiesen postoperative Komplikationen der Leiste auf [15, 72].



Abb.13: Lymphödem der Beine (Graz)

Die Inzidenz dieser Komplikationen scheint bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten, postoperativer Radiotherapie, Alter > 65 Jahre, sowie bei einer Entfernung der Vena saphena magna erhöht zu sein [15, 72].

3.6.3 Psychosexuelle Probleme

Psychologische Probleme, Depressionen, Angstzustände, vermindertes Selbstwertgefühl, Verlust des Selbstvertrauens sowie eine verzerrte Wahrnehmung des Selbstbildes sind mögliche Folgen der chirurgischen Eingriffe an der Vulva. Schwellungen der Vulva, Schwierigkeiten beim Sexualverkehr und chronische Lymphödeme der Beine können psychosoziale Beschwerden verstärken. Vor allem die Sexualfunktion scheint durch die chirurgische Intervention beeinträchtigt zu werden. Eine Unzufriedenheit mit dem eigenen Körperbild scheint jedoch einen größeren Einfluß auf die Sexualität der Partnerschaft zu haben als das Vorhandensein einer intakten physiologischen Erregung. Bei Patientinnen nach Entfernung der Klitoris ist eine Verminderung oder ein Verlust der Sexualfunktion fast immer nachzuweisen [13, 28]. Andersen et al. zeigten, dass ein Geschlechtsverkehr auch nach großen Vulvektomien möglich bleibt. Die meisten Frauen weisen jedoch eine Reduktion der sexuellen Erregbarkeit und eine gestörte Wahrnehmung des eigenen Körperbildes auf. Die sexuelle Erregbarkeit jener Frauen scheint die achten Percentile und die eigene Körperwahrnehmung nur die vierte Percentile zu erreichen [73].

Ergebnisse von überlebenden Patientinnen mit Vulvakarzinom zeigen, dass circa ein Drittel der Frauen mit langfristigen psychosozialen Problemen zu kämpfen hat. Im Vordergrund stehen hier Angstzustände (vor einer neuerlichen Erkrankung), und das posttraumatische Stresssyndrom PTSD (posttraumatic distress disorder). 90 % der Überlebenden geben das Bedürfnis nach unterstützender Betreuung an [74]. Die Lebensqualität kann mit Hilfe von standardisierten Fragebögen überprüft werden. Janda et al. meinten, dass der neulich entwickelte Fragebogen FACT-V (ulva), der 33 Fragen beinhaltet, einen verlässlichen Aufschluss über die Lebensqualität von Frauen nach Vulvakarzinom liefert [24].

4 Radiotherapie

4.1 Primäre Radiotherapie in frühen Stadien

Eine primäre (neoadjuvante) Radiotherapie von bis zu 60-65 Gy ist für frühe Stadien des Vulvakarzinoms möglich, aber nicht empfehlenswert, da die Therapie mit Kurz- und Langzeitmorbiditäten verbunden ist. Kurzfristig ist eine Strahlendermatitis obligat. Zu den Langzeitmorbiditäten gehören Narbenbildungen, Fibrosen sowie verminderte Sensitivität und Elastizität der Haut [71, 75]. Im Gegensatz zur Vulva toleriert die Leiste eine Radiotherapie wesentlich besser und kann alternativ zu einer inguinofemorale Lymphadenektomie, bei Patientinnen mit unauffälligen Lymphknoten, durchgeführt werden. Van der Velden und Ansink verglichen im Jahr 2002 die primäre Radiotherapie zur primären Operation bei frühen Stadien des Vulvakarzinoms [76]. Die primäre Radiotherapie führte zu einer geringeren Morbidität der Leiste, aber zu einer höheren Anzahl an Rezidiven. Daher ist die Standardtherapie nach wie vor die chirurgische Entfernung. Die Radiotherapie kann in speziellen Fällen, bei Patientinnen, denen keine Lymphadenektomie zumutbar ist, durchgeführt werden [77]. Katz et al. untersuchten bei 227 Vulvakarzinompatientinnen jene Faktoren, die bei der Rezidivbildung eine Rolle spielen, und versuchte die Rolle der Radiotherapie zu evaluieren. Bei Patientinnen mit negativen Lymphknoten war die Rezidivrate sowohl bei der Lymphadenektomie als auch bei der Radiotherapie vergleichbar hoch (15% in 5 Jahren) [78]. Wobei hier hinzuzufügen ist, dass eine rein superfizielle Lymphadenektomie durchgeführt wurde, die mit einer höheren Rezidivrate einhergeht als die tiefe inguinofemorale Lymphadenektomie (16% versus 2-6%). Ausserdem war die Gruppe der Patientinnen mit Vulvakarzinom heterogen (Stadium I-IV). Die Aussage der Autoren, dass die Radiotherapie als alleinige Therapie hocheffektiv ist, scheint daher zur Zeit noch nicht ausreichend evidenzbasiert [24].

Van Doorn et al. überprüften die neoadjuvante Chemoradiotherapie in 5 Studien miteinander. Es zeigte sich, dass vier unterschiedliche Chemoradiotherapiepläne verwendet wurden. Auch die Dosis, der Target und die Technik der Bestrahlung waren unterschiedlich. Hautreaktionen waren in fast allen Patientinnen zu finden. Wunddehiszenzen, Wundinfektionen, Lymphödeme und Lymphocelen waren

ebenfalls häufig. Eine Operabilität wurde in 63 bis 92 % nach einer Chemoradiotherapie mit 5-FU (5-Fluoruracil) und CDDP (Cisplatin) beziehungsweise mit 5-FU und MMC (Mitomycin) erreicht. Nach der Gabe von Bleomycin waren nur 20% der Patientinnen operabel [79]. Die Studie zeigt, dass die neoadjuvante Chemoradiotherapie bei primär inoperablen Tumoren Sinn machen kann und eine Alternative zu exenterativen Verfahren bietet. Wenn die Möglichkeit besteht eine radikalen Vulvektomie und eine bilaterale Lymphadenektomie durchzuführen, scheint eine neoadjuvante Therapie auf Grund der zusätzlichen Komplikationen nicht gerechtfertigt [79].

4.2 Adjuvante Radiotherapie nach Leistendisektion

Die GOG führte eine randomisierte Studie an 114 Patientinnen mit positiven inguinalen Lymphknoten durch, um zu prüfen, ob Radiotherapie die Prognose von Patientinnen mit positiven Lymphknoten verbessern kann. Die Patientinnen erhielten entweder eine adjuvante Radiotherapie (n=56) oder eine pelvine Lymphknotenentfernung (n=53) nach der inguinofemorale Leistendisektion. Der 2-Jahres-Überlebensvorteil war für die Radiotherapiegruppe so viel höher (68% versus 54%, p=0,03), dass die Studie abgebrochen werden musste. Seither gilt die adjuvante Radiotherapie als Standard bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen [56]. Der Vorteil war vor allem in Patientinnen mit mehr als 2 positiven Lymphknoten, sowie bei Patientinnen mit fixierten oder ulzerierten Lymphknoten zu sehen [80].

Ob nun bei einseitigem Befall der Leiste beide Seiten bestrahlt werden sollten, oder nur die befallene Seite, ist noch unklar. Jackson et al. zeigten, dass die adjuvante unilaterale Radiotherapie, bei einseitigem Befall der Leiste auszureichen scheint. 19 Patientinnen im Stadium T3/T4 wurden unilateral auf der befallenen Seite bestrahlt. Die Inzidenz der Rezidive war hoch (9/19, 45%) Es gab jedoch kein Rezidiv in der kontralateralen unbestrahlten Leiste [81].

Nach einer kompletten inguinofemorale Lymphadenektomie mit nur einem mikroskopisch positiven Lymphknoten, ist keine zusätzliche Therapie empfohlen. Die Prognose ist gut und eine engmaschige Kontrolle scheint ausreichend. Sobald jedoch mehr als ein Lymphknoten befallen ist, ist eine zusätzliche Radiotherapie

durchzuführen [80]. Für die adjuvante Therapie wird eine Strahlendosis von 45 Gy in 25 Fraktionen über 5 Wochen empfohlen [24].

4.3 Primäre Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Stadien

Wegen der Morbidität und den psychosexuellen Konsequenzen nach exenterativen Operationen sollten alternative Therapiemöglichkeiten in fortgeschrittenen Stadien des Vulvakarzinoms in Betracht gezogen werden [15].

Es gibt Bestrebungen, die exenterativen Operationen durch innovative Techniken zu ersetzen, um beispielsweise ein dauerhaftes Colostoma verhindern zu können und die Belastung der oft älteren Patientinnen zu reduzieren [82].

So konnte bei 71 Patientinnen mit fortgeschrittenem Vulvakarzinom, die mit einer Bestrahlungsdosis von 4760 cGy (2x170 cGy pro Tag über 2 Wochen) kombiniert mit einer Chemoradiotherapie (Cisplatin und 5-Fluorouracil) behandelt wurden, in 49 von 50 Patientinnen ein Colostoma verhindert werden.



Abb. 14. Primäre Radio(chemo)therapie bei fortgeschrittenem Vulvakarzinom

Die neoadjuvante Radiochemotherapie (Abb. 14) gefolgt von einer Operation geht jedoch auch mit einer hohen Rate an Wundheilungsstörungen und assoziierten Morbiditäten einher. Unklar ist, ob eine Chemoradiotherapie allein ausreichend wäre, um eine lokale Eindämmung des Tumors zu erreichen [83].

Für das Blasenkarzinom gibt es hierzu schon Studien, die zeigen, dass eine grosse Anzahl an Patientinnen (72%) eine gute Antwort auf die Therapie zeigt, und dass bei 64% der Patienten eine lokale Kontrolle des Tumors zu erfolgen scheint [84]. Beim Vulvakarzinom fehlen noch aussagekräftige Studien zu diesem Thema. Jedoch sind die sehr fortgeschrittenen Stadien innerhalb der schon seltenen Erkrankung eine Minorität, sodass grosse Studien nicht zu erwarten sind [24].

4.3.1 Neoadjuvante Radiotherapie der Leiste im Stadium T3/T4

Bis zu 60% der Patientinnen im Stadium T3/T4 weisen einen Befall der Leistenlymphknoten auf. Klinisch palpabel, sogenannte „bulky“ Lymphknoten sind häufig. Eine Radiotherapie ist bei mikroskopisch befallenen, nicht aber bei palpablen, grob befallenen Lymphknoten durchführbar [76].

Nach einer Studie von Montana et al. konnten 37 von 46 vorerst inoperablen Patientinnen, nach primärer Radiotherapie an der Leiste, operiert werden. 15 dieser 37 Patientinnen zeigten nach der Operation eine komplette pathologische Remission [85].

Hyde et al. empfehlen die umgekehrte Variante mit einer Radiotherapie nach einem „Debulking“ der Lymphknoten. Beim „Debulking“ werden nur die makroskopisch auffälligen Lymphknoten entfernt, und die übrigen, wahrscheinlich mikroskopisch befallenen Lymphknoten durch die Radiotherapie behandelt. In einer Studie verglichen Hyde et al. die Ergebnisse von 40 Patientinnen, die entweder mit einer inguinofemorale Lymphadenektomie oder mit einem „Debulking“ behandelt wurden. Anschließend wurden beide Gruppen einer Radiotherapie unterzogen. Es gab keinen Unterschied in der Rate an Leistenrezidiven, wobei das krankheitsfreie Intervall in der „Debulking“ Gruppe besser war. In einer multivariablen Studie konnte die chirurgische Art der Dissektion im Gegensatz zu anderen Variablen, wie dem extrakapsulären Wachstum, nicht als unabhängiger signifikanter Überlebenseinfluss verifiziert werden [86].

5 Rezidive

Bei einer adäquaten Operation der Vulva, kann in 85–90% eine lokale Kontrolle der Erkrankung erfolgen. Die häufigste Rezidivlokalisierung ist, auch bei sehr radikalen Operationen, die Vulva. Lokalrezidive treten drei Mal so häufig auf wie Rezidive der Leiste, des Beckens oder Fernmetastasen [15]. Während Patientinnen mit isolierten Lokalrezidiven nach adäquater Resektion eine gute Prognose haben, sind Leistenrezidive mit einer sehr schlechten Prognose behaftet [26].

5.1 Lokalrezidive

Das Risiko eines Lokalrezidivs korreliert mit der Invasionsstiefe und der Größe der Primärläsion. Bis zu 54% aller Rezidive treten lokal auf [15]. De Hullu konnte bei 253 Patientinnen mit einem T1 oder T2 Tumor zeigen, dass die Lokalrezidivrate nach einer drei- Inzisions-Technik höher als nach einer en-bloc Operation war (33.3% zu 19.9%). Die höhere Lokalrezidivrate war jedoch nicht mit einer höheren Mortalität assoziiert. Ein Resektionsabstand von < 8mm scheint ebenfalls mit einer erhöhten Lokalrezidivrate einherzugehen [49, 50].

5.2 Leistenrezidive

Abhängig von der Lymphknotenbeteiligung in der Leiste bei Diagnosestellung, kommt es in 6- 30% aller Rezidive zu einem Leistenrezidiv. Diese treten früher auf als Lokalrezidive und zeigen eine viel geringere Überlebensrate [87].

In einer Gynecology Oncology Group Studie von 37 Rezidiven betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten des Leistenrezidivs 7 Monate. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten des Leistenrezidivs betrug nur 9,4 Monate und insgesamt 91 % der Patientinnen erlagen der Erkrankung [87]. In der Literatur beträgt die Rate an Leistenrezidiven bei negativen Lymphknoten nach kompletter systematischer inguinofemorale Lymphadenektomie 3,9 % (Tab. 6).

Leistenrezidive nach „negativer“ inguinofemoraler Dissektion

Autor	Ptn. Mit „neg.“ Leiste	Leistenrezidive n (%)	FNR
De Simone CP, 2007	95/122	1 (1)	3,7
Martinez Palones JM, 2006	41/55	1 (2,4)	7,2
Maggino T, 2000	257/419	11 (4,2)	6,8
Stehman FB ijobp, 1992	20	0 (0)	0
Knopp S, 2005	56/75	2 (3,5)	10,5
Bosquet JG, 2004	216/330	1 (0,5)	0,8
Hacker NF, 1984	58	0 (0)	0
Magrina JF, 1979	96/106	1 (1)	10
Figge CF, 1985	121/153	1 (0,8)	3,1
Andrews SJ, 1994	63/84	0 (0)	0
Podratz KC, 1982	109/175	(1)	1
Gesamt		1,3 %	3,9 %

FNR= Falsch Negativen Rate

Tabelle 6: Leistenrezidive nach negativer inguinofemoraler Dissektion (Graz)

5.3 Fernmetastasen

Fernmetastasen kommen in 8- 23% aller Patientinnen vor. Beckenmetastasen betreffen nur 5 % aller Rezidive. Die Prognose ist schlecht. Die Therapie wird meist im Sinne eine Palliation durchgeführt und ist beschränkt. Cisplatin, das bei anderen Karzinomen eingesetzt wird, hat keine zufriedenstellenden Ergebnisse gebracht und auch andere Chemotherapeutika konnten bis dato noch keine guten Ergebnisse liefern [15].

6 Das Sentinel Lymphknotenkonzept

6.1 Definition

Der Sentinel (=Wächter) (Abb. 15) ist der erste Lymphknoten im Abflussgebiet des Tumors. Das Konzept beruht darauf, dass wenn der Sentinel Lymphknoten negativ ist, auch ein Befall der übrigen Lymphknoten in dieser Region sehr unwahrscheinlich ist und somit auf eine weitere Dissektion der Leiste verzichtet werden kann [88]. Man schließt sozusagen von der Histopathologie eines tumorfreien Sentinel Lymphknotens auf die Histopathologie der übrigen Lymphknoten in dieser Region [26].

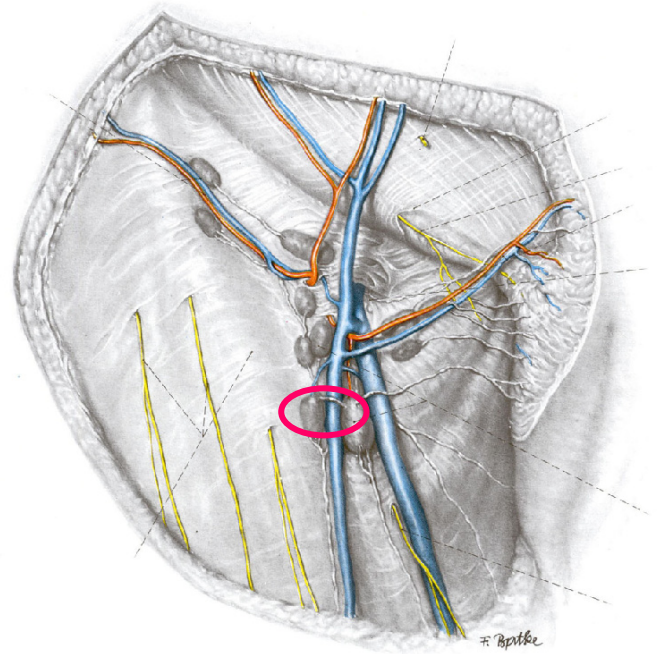


Abb. 15. Der Sentinel (Reiffenstuhl & Platzer 1974)

Das Sentinel Lymphknotenkonzept ist somit kein therapeutischer Eingriff, sondern ein diagnostischer Test. Er soll jene Frauen identifizieren, die keine systematische inguinofemorale Lymphadenektomie benötigen. Das Ziel ist die Reduktion der Morbidität der systematischen Dissektion der Leiste wie Wunddehsenzen, Wundinfektionen, Erysipele und Lymphödeme und andere [89].

6.2 Rationale

Es gibt bis dato keine adäquaten, nicht-invasiven Methoden, um den Lymphknotenstatus zu evaluieren [26]. In frühen Stadien des Vulvakarzinoms weisen nur 20-30 % der Patientinnen einen Befall der inguinofemorale Lymphknoten auf. Die übrigen 70-80 % haben einen Befall, und profitieren daher nicht von einer Entfernung der inguinofemorale Lymphknoten, tragen aber die Morbidität der Operation. Mit dem Sentinel Lymphknotenkonzept sollen jene Frauen identifiziert werden, die keine systematische inguinofemorale Lymphadenektomie benötigen [7].

Das Ziel ist die Reduktion der operationsbedingten Morbiditäten, wie Wunddehiszenzen, Wundinfektionen, Lymphödeme, Erysipele und andere [7].

6.3 Geschichtliche Entwicklung

R. Cabanas beschrieb 1977 den Sentinel Lymphknoten als ersten Lymphknoten im Abflussgebiet des Peniskarzinoms [90]. D. Morton wandte im Jahr 1992 erstmals das Sentinel Lymphknotenkonzept beim malignen Melanom der Haut an. Nach einer intradermalen Injektion von blauem Farbstoff wurde der Lymphabfluss chirurgisch verfolgt, bis hin zu einem blau gefärbten Lymphknoten: dem Sentinel Lymphknoten [88].

Di Saia et al. postulierten 1979, dass die superfiziellen Lymphknoten als Sentinel Lymphknoten für die tiefen inguinalen Lymphknoten fungieren [61]. Iversen und Aas präsentierten 1983 in einer Szintigraphiestudie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom, die für eine Radikaloperation vorgesehen waren, den Lymphabfluss der Vulva. Sie zeigten, dass der Lymphabfluss der Vulva immer zu den inguinofemoraleen Lymphknoten und den pelvinalen Lymphknoten zieht [51].

Bei der Injektion in das Labium majorum verlief der Hauptabfluß ipsilateral. Die Klitoris und das Perineum wiesen einen bilateralen Lymphabfluss auf. Außerdem gab es Drainagen die direkt zu den pelvinalen Lymphknoten führten [51]. Levenback et al. publizierten 1992 die erstmalige Durchführung des Sentinel Lymphknotenkonzepts mit Isosulfanblau an 9 Vulvakarzinompatientinnen [91]. Auch bei einer Erweiterung der Patientenzahl auf 21, zeigte sich, dass das Sentinel Lymphknotenkonzept mit Isosulfanblau eine einfache und sichere Technik zu sein schien, aber eine Identifikation des Sentinels in nur 66% der Patientinnen möglich war [92]. 1993 wandten Alex et al. die Lymphoszintigraphie zur leichteren Auffindung des Sentinels beim Vulvakarzinom erstmals an. Mit Hilfe eines intradermal injizierten radioaktiven Tracers konnte der Sentinel mittels Gammakamera aufgefunden werden [93]. De Cesare et al. verwendeten 1997 die Gammakamera intraoperativ zur Identifikation des Sentinel Lymphknotens beim Vulvakarzinom [94]. Erste kleine Serien beim Vulvakarzinom waren Ende der 90er Jahre vielversprechend; Terada et al begannen 1998 mit einer Serie von 5 Patientinnen erstmals die kombinierte Technik erfolgreich anzuwenden [95].

De Hullu et al. wandten 1998 schließlich die kombinierte Technik mit Isosulfanblau und Technetium bei 10 Patientinnen zum Aufsuchen des Sentinels an und konnten in 100% der Fälle den Sentinellymphknoten identifizieren [96]. Im Jahr 2000 erweiterten sie die Patientenzahl auf 51 und konnten ebenso in 100% der Fälle einen Sentinel Lymphknoten identifizieren [89]. Eine grosse randomisierte Studie durch die EORTC scheiterte an den erforderlichen Patientenzahlen. Unterschiedliche Studien mit der kombinierten Technik folgten und bestätigten die hohe Identifikationsrate des Sentinel Lymphknotens mit Hilfe der kombinierten Technik (Tabelle 7).

Die Tabelle zeigt, dass die Blaufärbung alleine zum Auffinden des Sentinel Lymphknotens nicht geeignet ist. Eine Szintigraphie scheint ebenfalls die Identifikationsrate zu erhöhen [24].

Author	No. of patients	Tracer	Blue Dye	Scintigraphy	Identification rate(%)
Levenback (1995)	21	No	Yes	No	66%
Ansink (1999)	51	No	Yes	No	56%
DeCesare (1997)	10	Yes	No	No	100%
DeCicco (1997)	15	Yes	No	Yes	100%
DeHullu (2000)	51	Yes	Yes	Yes	100%
Sliutz (2002)	26	Yes	Yes	Yes	100%
Puig-Tintore (2003)	26	Yes	Yes	Yes	96%
Merisio (2005)	20	Yes	No	Yes	100%
Hauspy (2007)	42	Yes	Yes	No	95%
Vidal-Sicart (2007)	70	Yes	Yes	Yes	95%
Graz (2007)	52	Yes	Yes	Yes	100%

Tabelle 7: Sentinelidentifikation mit Technetium und Blaufärbung (de Hullu 2006, Graz 2007)

Beim Malignen Melanom und beim Mammakarzinom wird das Sentinellymphknotenkonzept nun schon als Standard eingesetzt. Bei verschiedenen anderen Krebserkrankungen, wie dem Karzinom der Prostata, der Schilddrüse, der Vulva, des Penis und der Zervix wird das Konzept intensiv erforscht [26].

6.4 Wer?

Folgende Kriterien müssen für das Sentinel Lymphknotenkonzept erfüllt sein:

- 1.) Das Karzinom soll eine histopathologisch nachgewiesene Invasionstiefe $>1\text{mm}$ aufweisen [7].
- 2.) Die Größe des Primärtumors sollte $\leq 4\text{cm}$ sein. Bei größeren Tumoren ist eine peritumorale Injektion technisch oft schwer möglich und auch die Rate an Lymphknotenmetastasen zu hoch, um eine inguinofemorale Dissektion zu unterlassen [7].
- 3.) Die Leistenlymphknoten sollen klinisch unauffällig sein. Klinisch auffällige Lymphknoten sollten entfernt werden (ohne Markierung). Es scheint auch so zu sein, dass Makrometastasen den Lymphabfluß obstruieren können und den Lymphknoten somit aus dem Abfluß ausschalten und zu falsch negativen Ergebnissen bei Sentinel Techniken führen [97]

6.5 Durchführung

6.5.1 Nuklearmedizin



Abb. 16. Intradermale Injektion (Graz)

Insgesamt werden 0,5 ml 100 MBq mit ^{99m}Tc beladenem Nanokolloid für die Operation vorbereitet. Das Nanokolloid wird mit einer kurzen Nadel intradermal an vier Stellen um den Tumor injiziert (Abb. 16). Es ist wichtig, nichts von dem Nanokolloid auf die Vulva oder die Leiste kommen zu lassen, da auch kleine Tropfen bei der Lymphoszintigraphie dargestellt werden und so die Interpretation der Bilder erschweren können [7, 26]. Die Bilder werden durch eine Gammakamera mit niedriger Energie und einem hochauflösenden Kollimator erzeugt.

Die dynamische Bildgebung wird unmittelbar nach der Injektion gestartet und über 30 Minuten in 30 Sekunden Abständen durchgeführt. Nach etwa zweieinhalb Stunden bekommt man eine statische Bildansicht von vorne und von lateral. Um die Interpretation der Bildübertragung zu erleichtern wird simultan zur Bildgebung eine 120keV Gammakamera mit ^{57}Co als Flussquelle verwendet [7, 26].

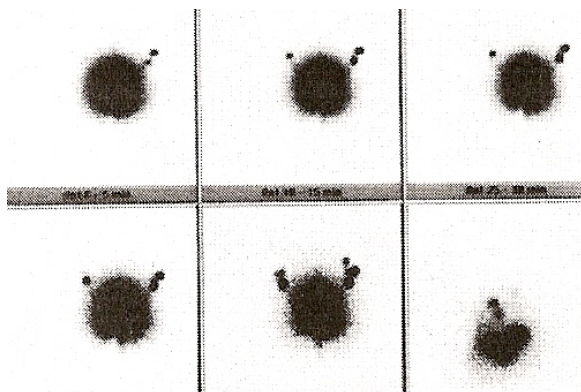


Abb. 17: Sentinel Szintigramm (de Hullu, 2003)

Die erste fokale Akkumulation die erscheint, wird als Sentinel Lymphknoten angenommen (Abb 17). Die Stelle des Sentinels wird vom Nuklearmediziner mit einem Stift markiert. Das Lymphoszintigramm sollte am Tag der Operation verfügbar sein [7, 26].

6.5.2 Operation

Nach Einleitung der Anästhesie werden 2 ml Isosulfanblau an vier Stellen um den Tumor intradermal injiziert. (Dies führt zur Blaufärbung des Sentinel Lymphknotens (Abb. 19)). Mit Hilfe einer tragbaren Gammakamera (Neoprobe, wird der Sentinel aufgesucht (Abb. 18) [7, 26] .



Abb.18. Intraoperatives Aufsuchen des Sentinels mit Hilfe einer Gammakamera (Graz)

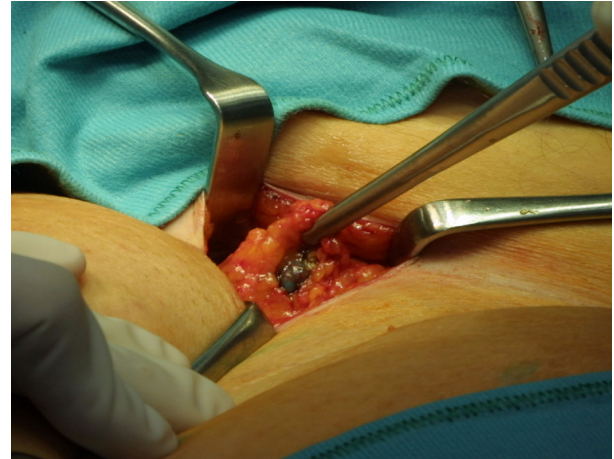


Abb. 19. Blaufärbung des Sentinels (Graz)

Die Haut wird über dem markierten „Hot-spot“ 2-3cm inzidiert und der Sentinel Lymphknoten wird mit Hilfe der Gammakamera unter sorgsamer Berücksichtigung von blaugefärbten Gefäßen (da es ansonsten zur Blaufärbung des Operationsgebiets kommt) aufgesucht. Der Sentinel wird exzidiert und zum Schnellschnitt geschickt. Die Aktivität des Sentinel Lymphknoten wird ex vivo bestätigt und das Wundbett auf weitere Lymphknoten mit Radioaktivität untersucht.

Wenn das Aufsuchen über 20 Minuten dauert, sollte man neuerlich Isosulfanblau injizieren, da die Farbe nach dieser Zeit verschwindet und sich Lymphknoten auf anderen Ebenen verfärben können. Nach Abschluss der Sentinel Prozedur wird der Primärtumor exzidiert [7, 26].

Nach der Exzision des Primärtumors kommt es zum deutlichen Absinken des unterschwelligen Strahlenlevels in den Leisten. Daher werden die Leisten nach einer weiten lokalen Exzision beziehungsweise nach einer Vulvektomie neuerlich untersucht. Auch in Fällen, in denen es anfangs nicht möglich scheint einen „hot spot“ zu identifizieren, ist eine Entfernung des Primärtumors oft hilfreich.

Ist der Sentinel in der histopathologischen Aufarbeitung positiv, erfolgt die komplette systematische inguinofemorale Dissektion der Leiste. Ist der Sentinel negativ, erfolgt die Observation der Patientin [7, 26].

6.5.3 Pathologie

Beim Gefrierschnitt für den Sentinel und auch bei der histopathologischen Routineuntersuchung aller übrigen Lymphknoten beträgt der Abstand der Schnittebenen 0,5cm. Die einzelnen Schnitte werden mit Haematoxylin/Eosin (H/E) gefärbt. Lymphknoten, die sich als negativ erweisen, werden zusätzlich in Serienschnitten (je 200 µm) aufgearbeitet. Ein Teil davon wird mit H/E Färbung, die übrigen Teile werden immunhistochemisch mit Antizytokeratinmarkern aufgearbeitet [7]. Durch den Marker werden Plattenepithelzellen identifiziert, die in gesunden Lymphknoten nicht vorkommen und ein Hinweis auf Metastasen sind. Beim Auffinden einer solchen Mikrometastase (Abb. 20) mittels Immunhistochemie ist eine weitere Behandlung der entsprechenden Leiste notwendig [7].

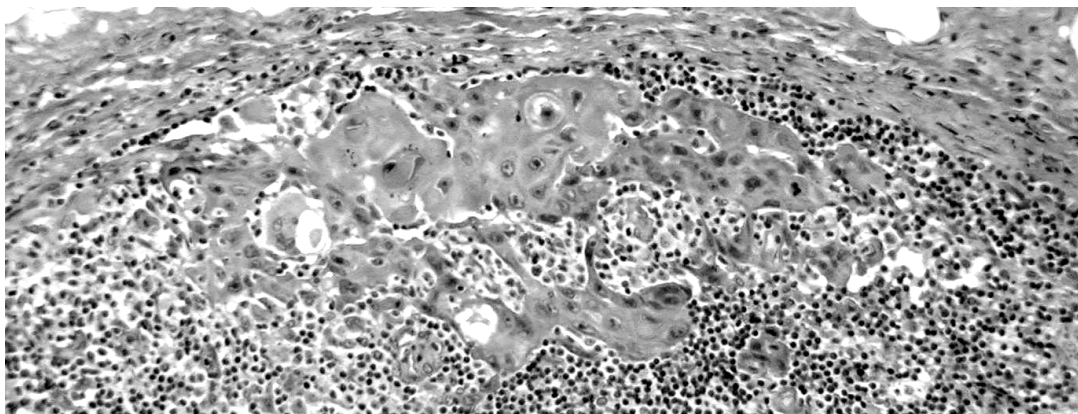


Abb. 20. Mikrometastase (Graz)

Um die falsch negative Rate zu minimieren und okkulte Mikrometastasen aufzudecken, sollte neben der Routine H/E Färbung im Gefrierschnitt, standardmäßig auch eine Aufarbeitung in Serienschnitten sowie eine Immunhistochemie des Sentinels erfolgen [89].

De Hullu konnte in einer Studie von 102 primär negativen Sentinel Lymphknoten vier zusätzlich positive Lymphknoten mittels Immunhistochemie nachweisen [89].

In anderen Studien konnten zwischen 10-20% zusätzliche Mikrometastasen mittels Immunhistochemie in anfangs negativ diagnostizierten Sentinel Lymphknoten detektiert werden [98, 99]. In Abbildung 21 wird der Algorithmus des Sentinel Lymphknotenkonzepts nochmals veranschaulicht.

Das Sentinel Lymphknotenkonzept

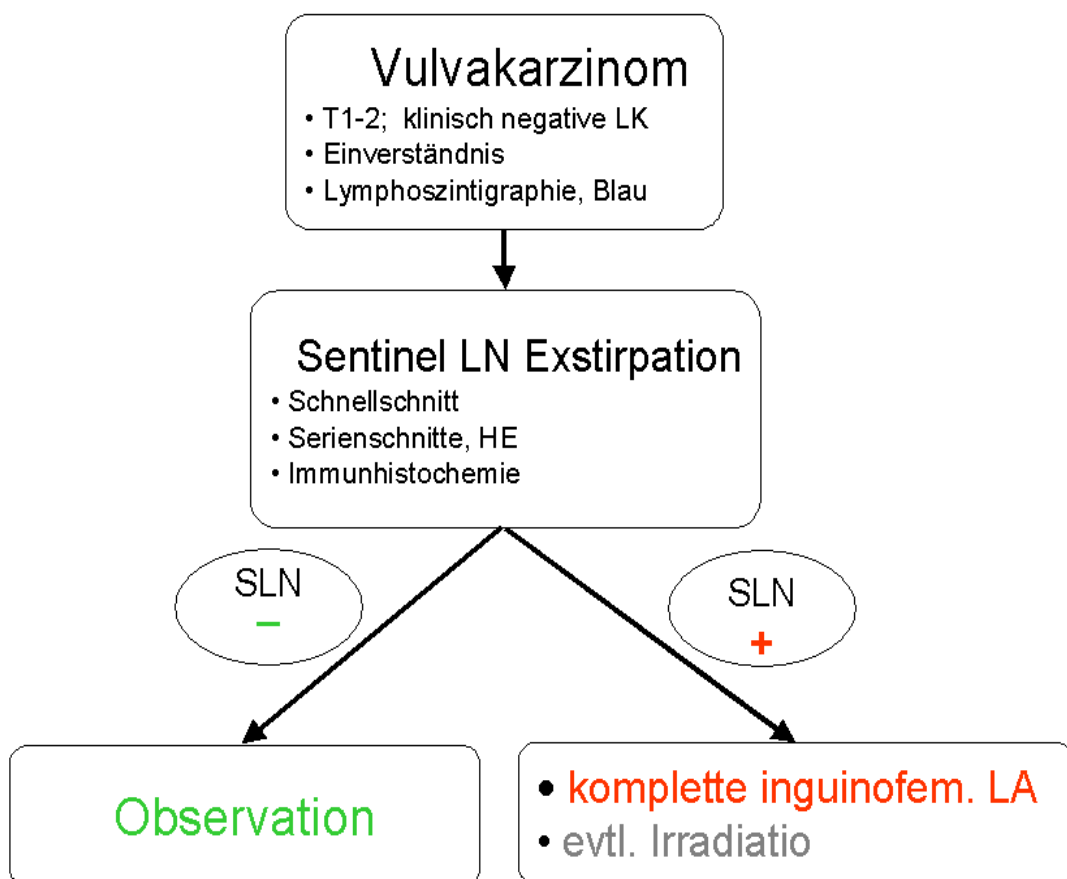


Abb. 21. Das Sentinel Lymphknotenkonzept (Graz)

7 Eigene Daten – Material und Methoden

7.1 Patientinnen

Die Voraussetzung für die Durchführung der Sentinel Biopsie waren:

- 1.) ein T1 oder T2 Tumor der Vulva < 4cm
- 2.) eine Invasionstiefe > 1mm
- 3.) klinisch unauffällige Lymphknoten der Leiste

Es wurde ein eigens entworfenes Protokoll zum Sammeln der Daten verwendet. Ab 2002 haben wir unsere Patientinnen in die Groningen International Study on Sentinel Lymph Node Procedure in Vulvar Cancer (GROINS-V) eingebracht, deren Rekrutierung vor Kurzem geschlossen worden ist.

7.2 Kombinierte Technik

Zum Auffinden des Sentinel Lymphknotens wurde die kombinierte Technik mit radioaktivem Technetium und Isosulfanblau angewandt. Die Injektion des radioaktiven Tracers erfolgte am Morgen der Operation intradermal an vier Stellen um den Tumor. Isosulfanblau wurde nach der Einleitung intradermal peritumoral injiziert, um den Sentinel blau zu färben. Mit Hilfe einer Gammasonde wurde das radioaktive Technetium intraoperativ aufgesucht. Der Sentinel wurde exzidiert und zum Schnellschnitt geschickt. War der Sentinel Lymphknoten positiv, erfolgte eine komplette Dissektion der Leiste, war der Sentinel negativ, erfolgte die Observation der Patientin. Der Primärtumor wurde in allen Fällen exzidiert. Der Sentinel wurde weiters mit Serienschnitten, HE Färbung und Immunhistochemie aufgearbeitet. Wenn in dieser zusätzlichen Aufarbeitung ein Befall des Sentinels festgestellt wurde, erfolgte die systematische inguinofemorale Lymphadenektomie in einer sekundären Operation. Anfangs wurden alle Leisten fertig disseziert, später wurden Patientinnen mit negativen Sentinel Lymphknoten observiert. Wenn mehr als ein Lymphknoten befallen oder ein extranodales Wachstum nachweisbar war, wurde eine Bestrahlung der Leiste an die inguinofemorale Lymphadenektomie angeschlossen.

Als frühe Komplikationen wurden Wunddehiszenzen und Wundinfektionen gewertet. Zu den späten Komplikationen wurden Lymphödeme der Beine (> ein Jahr nach der Operation) und / oder wiederkehrende Erysipele (> ein wiederkehrendes Erysipel nach Antibiotikabehandlung) gezählt. Die Patientinnen wurden alle 2-3 Monate mittels ärztlichem Gespräch, gynäkologischer Untersuchung und Palpation der Leisten über mindestens 2 Jahre nachkontrolliert

7.3 Histopathologie

Der Sentinel Lymphknoten wurde am Grazer Institut für Pathologie aufgearbeitet. Für den Gefrierschnitt wurde er in zwei Hälften geteilt. Diese wurden, für die Routine Untersuchung mittels Haematoxylin- Eosin Färbung, in jeweils vier Teile geschnitten. Erwiesen sich die Sentinel Lymphknoten bei dieser histopathologischen Routineuntersuchung als negativ, wurden zusätzliche Serienschnitte (je 200 µm) durchgeführt. Die Serienschnitte wurden abwechselnd mit HE Färbung und Immunhistochemie aufgearbeitet. Für die Immunhistochemie wurde eine 1% AE1:AE3 Antikeratinlösung (Boehringer Mannheim, Mannheim Deutschland) verwendet. Die Lymphknoten der Lymphadenektomie wurden ebenfalls einzeln aufgearbeitet (mittels HE Färbung und einer Schnittführung alle 0,5cm).

7.4 Literaturrecherche

Neben elektronischen Datenbanken wie Pubmed, Cochrane Library und Ovid Medline, wurden zur Literaturrecherche auch Fachzeitschriften, Internetseiten und Kongressbände sowie gynäkologische Fachliteratur aus der Universitätsbibliothek verwendet.

7.5 Auswertung

Für die Auswertung wurden Krankengeschichten und Nachsorgedaten von Patientinnen der Univ.-Frauenklinik Graz, Klinische Abteilung für Gynäkologie, mit behandeltem Vulvakarzinom verwendet. Das Follow-up wurde vom Datum der Erstoperation bis zum Datum der letzten Untersuchung oder bis zum Tod der Patientin durchgeführt. Die Daten wurden in einer Excel Tabelle verwaltet. Zum Berechnen der Falsch Negativen Rate (FNR) in Prozent wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Falsch Negativen Rate (FNR): } \frac{\text{Falsch Negative}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Negative}}$$

8 Ergebnisse

8.1 Eigene Ergebnisse

In unserer Studie wurden 52 Patientinnen zwischen 2000 bis 2007 eingebracht. Alle Patientinnen erfüllten die notwendigen Einchlusskriterien. Insgesamt waren 24 von 86 Leisten positiv (28%) und 19 von 52 Patientinnen (37%) hatten positive Leisten (14 Patientinnen hatten einseitig positive und 5 Patientinnen beidseitig positive Leisten).

Das mittlere Alter betrug 70 Jahre (35-93). 43/52 Patientinnen (83%) hatten ein Plattenepithelkarzinom (14 im Stadium I, 26 im Stadium II, 3 im Stadium III) der Rest entfiel auf 4 maligne Melanome, 3 Morbus Bowen, 1 Leiomyosarkom und 1 Morbus Rosai Dorfmann.

24 (46%) Patientinnen hatten einen lateral gelegenen Primärtumor, 20 (38%) einen medial gelegenen Tumor. 8 (15%) Patientinnen hatten einen multifokalen Tumor und 44 (85%) einen unifokalen Tumor (Tabelle 8)

Merkmale	Patienten	%
Lokalisation		
Lateral	24	46%
Medial	20	38%
Multifokal/Unifokal		
Unifokal	44	85%
Multifokal	8	15%

Tab.8: Tumorklassifikation

Der mittlere Tumordurchmesser betrug 3cm und die mittlere Invasionstiefe war 10mm. Die mittlere Invasionstiefe des Primärtumors war mit 15,2mm bei Patientinnen mit positiven Sentinel Lymphknoten deutlich größer als mit 7,1mm bei Patientinnen mit Sentinel negativen Lymphknoten. Patientinnen mit positiven Sentinel zeigten auch in der Differenzierung des Primärtumors häufiger weniger differenzierte Tumore. Bei Sentinel-positiven Patientinnen hatten 69% einen G3 differenzierten Tumor, bei den Sentinel negativen Patientinnen nur 32% (Tab 9). Auch im Durchmesser des Primärtumors fand sich ein Unterschied; 3,5cm bei Sentinel positiven Patientinnen versus 2,6cm bei Sentinel negativen Patientinnen.

Tumorcharakteristika

	Sentinel pos	Sentinel neg
Tumordurchmesser	3,5 cm	2,6 cm
Invasionstiefe	15,2 mm	7,1 mm
G3	69% (11/16*)	32% (11/34)

*plus 2 Patientinnen mit Malignen Melanom Clark Level V nicht gewertet

Tab.9: Tumoreigenschaften

Keine Patientin mit lateral gelegenem Primärtumor wies eine Metastasierung in die kontralaterale Seite auf. 21 Patientinnen (40%) zeigten Lichen sclerosus und 11 (21%) wiesen in der Histologie HPV-assoziierte Zellveränderungen auf. In allen 86 Leisten der 52 Patientinnen (100%) konnte mit Hilfe der kombinierten Technik der Sentinel Lymphknoten identifiziert werden; Bei 44 Leisten (51%) war der Sentinel blau gefärbt. Zum Aufsuchen des Sentinel Lymphknotens wurden durchschnittlich 10-20 Minuten benötigt. 27 Leisten (31%) wiesen mehr als einen Sentinel Lymphknoten auf. Eine systematische Lymphadenektomie wurde in 37 Leisten durchgeführt, eine reine Sentinel Lymphadenektomie in 49 Leisten (57%). Bei 29 Patientinnen wurde nur der Sentinel entfernt, bei 19 Patientinnen wurde eine komplette Lymphadenektomie durchgeführt, und vier Patientinnen hatten eine gemischte Vorgehensweise (eine Seite Sentinelenfernung, eine Seite Lymphadenektomie) (Tab.10).

	Leiste (%)	Patienten (%)
Sentinelidentifizierung	86 (100)	52 (100)
Blaufärbung	44 (51)	31 (60)
Lymphadenektomie	37 (43)	19* (37)
Sentinellymphadenektomie	49 (57)	29* (56)

*plus 4 Patientinnen mit gemischter Vorgehensweise

Tab 10: Sentinelidentifizierung

Insgesamt hatten wir 24 positive Leisten bei 19 Patientinnen (14 einseitig positiv, 5 beidseitig positiv). 22 von 24 positiven Leisten hatten einen positiven Sentinel Lymphknoten. Davon wurden 15 bereits im Schnellschnitt erkannt. Vier weitere konnten in der Stufenaufarbeitung und der HE Färbung identifiziert werden, und drei wurden mittels Immunhistochemie identifiziert.

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse unserer Studie. Wir hatten zwei falsch negative Ergebnisse (FNR = 8%, 2/24); 2/52 Patientinnen (3,8%) entwickelten nach (falsch) negativer Sentinel Biopsie Rezidive in der jeweiligen Leiste (2/52 Patientinnen, 2/86 Leisten). Die Immunhistochemie des Sentinel Lymphknotens der ersten Patientin zeigte zytokeratinpositive Elemente, die aber nicht als Zellen interpretiert wurden und somit nicht als Mikrometastasen gewertet wurden. Die Patientin entwickelte nach 14 Monaten ein Leistenrezidiv. Bei der zweiten Patientin war die Tumorexstirpation auswärts und die peritumorale Injektion ohne Gynäkologen durchgeführt worden.

Ergebnisse

	Gesamt (%)	Pos. SLN (%)	Neg. SLN (%)
Pos. Patienten	19 (37)	17 (89)	2 (11)
Neg. Patienten	33 (64)	-	33 (100)
Pos. Leisten	24 (28)	22(92)	2 (8)
Neg. Leisten	62 (72)	-	62 (100)

Tab. 11.: Ergebnisse

Insgesamt entwickelten 14 Frauen (27%) ein Rezidiv (vier an der Vulva, vier an der Leiste, vier sowohl an Vulva und Leiste und zwei entwickelten Fernmetastasen). 32 Frauen (62%) sind rezidivfrei. 11 Frauen sind verstorben: 6 an der Grunderkrankung (alle hatten einen positiven Sentinel) und 5 interkurrent.

8.1.1 Postoperative Komplikationen

Ingesamt wiesen 20/52 (38%) Patientinnen postoperative Komplikationen auf. Wobei hier Unterschiede zwischen der systematischen und der Sentinel Lymphadenektomie zu sehen waren. 14/23 (61%) der Patientinnen beziehungsweise 21/37 (58%) der Leisten zeigten nach inguinofemorale Lymphadenektomie postoperative Komplikationen, während nach der Sentinel Lymphadenektomie 5/33**(15%) Patientinnen beziehungsweise 6/49 (12%) Leisten postoperative Morbiditäten aufwiesen. Vor allem die Häufigkeit an Lymphödemen war nach der Sentinel Exstirpation deutlich geringer; Während 14 Beinödeme in 9 Patientinnen nach systematischer Lymphadenektomie auftraten

(38%), war dies nach der Sentinel Lymphadenektomie in einer der Patientinnen der Fall (Tab 12).

Morbidität der Leiste (Pat)	Sentinel LA*	%	Inguinofemorale LA	%
Wunddehiszenz	2 (2)	4	4 (3)	8
Lymphödem	2 (1)	4	14 (9)	38
Erysipel	2 (2)	4	4 (4)	11

*LA=Lymphadenektomie

Tab.12.: postoperative Komplikationen

8.2 Ergebnisse anderer Studien

Die erste große klinische Studie zum Sentinel Lymphknotenkonzept publizierten de Hullu et al. im Jahr 2000. In einer Serie von 59 Patientinnen mit Vulvakarzinom führten sie das Sentinel Lymphknotenkonzept durch. In allen Fällen konnte ein Sentinel identifiziert werden. Es gab keine falsch negativen Ergebnisse [89]. Hauspy et al. führten das Sentinel Lymphknotenkonzept von 2004 bis 2006 bei 41 Patienten durchgeführt. In 16 von 41 Patienten (39%) und 18 von 68 Leisten (26%) waren die Sentinel Lymphknoten positiv. Es gab keine falsch negativen Ergebnisse. Für die Zeit der Studie wurde jedoch konsequent bei allen Patientinnen eine komplette Lymphadenektomie durchgeführt. Die Schnellschnitte wurden in 5 µm Intervalle geschnitten. Bei der Immunhistochemie wurde zusätzlich zu den Cytokeratin Antikörpern (AE1: AE3) , S-100 und Melan-A bei malignen Melanomen verwendet [100].

Nyberg et al. konnten in einer Serie von 47 Patientinnen (Stadium I-IV) in 98% (46/47) einen Sentinel identifizieren, wobei sich die Patientin mit unidentifiziertem Sentinel im FIGO Stadium IV befand. Ein falsch negativer Sentinel kam bei einer Patientin mit palpablen Lymphknoten FIGO III vor. Bei jenen 25 Patientinnen, die sich im Stadium I und II befanden gab es kein falsch negatives Ergebnis (0/4) [101]. Vidal-Sicart et al. wandten das Sentinel Konzept bei 20 Patientinnen an (13 Plattenepithelkarzinome, 7 Maligne Melanome) und konnten in 19/20 Patientinnen einen Sentinel identifizieren. Ein Sentinel bei einer Frau mit malignen Melanom (Breslow Dicke 3,9mm) konnte nicht identifiziert werden und es wurde eine

komplette Lymphadenektomie durchgeführt, die drei positive Lymphknoten ergab. Insgesamt gab es 7 Patientinnen mit positiven Sentinel Lymphknoten (37%). Fünf Patientinnen zeigten eine Mikrometastase, eine Patientin wies eine Makrometastase auf und bei einer weiteren wurden nur isolierte Tumorzellen gefunden. Die Patientin mit isolierten Tumorzellen wurde konsequent nicht lymphadenektomiert sondern radiotherapiert und zeigte kein Rezidiv im Follow Up. Es gab keine falsch negativen Ergebnisse [102].

Sylvestre et al. wandten in einer Serie von 38 Patientinnen mit T1, T2 Tumor das Sentinel Lymphknotenkonzept an. Es wurde jedoch in allen Fällen, unabhängig von der Histopathologie des Sentinel Lymphknoten, eine anschließende Lymphadenektomie durchgeführt [103]. Martinez-Palones et al. konnten in 28 Patientinnen das Sentinel Lymphknotenkonzept anwenden, wobei auch hier, unabhängig von der Histopathologie der Sentinel Lymphknoten, eine anschließende komplette Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Es gab ein falsch negatives Ergebnis. Der Sentinel in einer Patientin erwies sich als negativ, während ein anderer Lymphknoten, der bei der kompletten Lymphadenektomie entfernt worden war, positiv war [104]. Terada et al. führten das Sentinel Konzept an 21 Patientinnen durch. Es gab ein falsch negatives Ergebnis. Bei jener Patientin wurden bilateral Sentinel Lymphknoten identifiziert, einer war negativ, der andere positiv. Eine Lymphadenektomie wurde anschließend an jener Leiste mit positiven Sentinel durchgeführt. Die Patientin entwickelte ein Rezidiv in der Leiste mit negativen Sentinel. Dieser wurde folglich mittels Immunhistochemie aufgearbeitet und zeigte eine Mikrometastase [48]. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über Auswertungen des Sentinel Lymphknotenkonzepts von unterschiedlicher Studien.

Studienergebnisse

Autor	Leisten(Pat)	Positive	Negative	Falsch neg (%)	FNR %
Sideri, 2000[105] *	77(44)	(13)	(31)	0	
Sliutz, 2002[106] *	32(26)	(9)	(17)	0	
Moore, 2003[107] *	31(21)	9	22	0	
Puig Tintore, 2003[108] *	46(26)	9(8)	37(18)	0	
Carcopino, 2005 [109]	19(15)	6(4)	13(11)	0	
M.- Palones, 2006[104] *	40(28)	9(7)	31(21)	1(3,2)	10
Terada, 2006 [48]	27(21)	4(3)	(19)	1***	20
Hauspy, 2007[100] *	68(41)	18(16)	50(25)	0	
Nyberg, 2007[101] *	25(25)	21(21)	4(4)	1**	4,5
Graz, 2007	86(52)	26(19)	55(31)	2(3,6)	8,3
Gesamt					3,9 %

Tab.13.: Überblick anderer Studienergebnisse (Graz)

*eine komplette Dissektion wurde in allen Fällen durchgeführt , ** Patientin mit FIGO III, ***palpabler Lymphknoten

Vor Kurzem wurde auch die Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (= GROINSS-V I) geschlossen, an der insgesamt über 15 Institute teilgenommen haben [24]. Die Partizipation an dieser grossen Studie, in die wir unsere Patientinnen ab 2002 eingebracht haben, war erst nach Absolvierung der Lernkurve möglich. Von 2000 bis 2006 wurden 457 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Das Sentinel Lymphknotenkonzept wurde in 623 Leisten an 403 Patientinnen mit T1 und T2 Plattenepithelkarzinomen (<4cm) angewandt. Die systematische Lymphadenektomie wurde nur im Falle eines positiven Sentinel Lymphknotens durchgeführt. Bei negativen Sentinel Lymphknoten erfolgte die Observation der Patientinnen. Die Kurz- und Langzeitkomplikationen waren im Vergleich zur kompletten Lymphadenektomie wesentlich geringer. 6/259 Patientinnen (2,3%) bekamen ein Leistenrezidiv nach negativem Sentinel Lymphknoten. Die Ergebnisse dieser großen Studie sprechen für die Anwendung des Sentinel Lymphknotenkonzepts [110, 111].

9 Diskussion

Das Sentinel Lymphknotenkonzept ist ein grosser Fortschritt in der chirurgischen Onkologie [112]. Beim Vulvakarzinom führt die radikale Vulvektomie und inguinofemorale Lymphadenektomie zu einer guten lokoregionalen Kontrolle, die operationsbedingte Morbidität ist jedoch gravierend. Aus diesem Grund hat sich die chirurgische Therapie des Vulvakarzinoms in eine ähnliche Richtung bewegt, wie die des Mammakarzinoms, mit der schrittweisen Rücknahme der Radikalität der Operation [61]. Das Sentinel Konzept basiert darauf, dass die Metastasierung des Vulvakarzinoms lymphogen zum Sentinel Lymphknoten, dem ersten Lymphknoten im Abflussgebiet des Tumors, erfolgt. Die Mehrzahl der Patientinnen mit Vulvakarzinom (ca. 70%) weisen im frühen Stadium keinen Befall der Lymphknoten auf. Sie sind also den Risiken und Morbiditäten einer inguinofemorale Lymphadenektomie ausgesetzt, ohne davon zu profitieren. Die Entfernung des Sentinels kann bei diesen Patientinnen das Risiko von Wundinfektionen, Wunddehiszenzen und chronischen Lymphödemen deutlich reduzieren. Ein anderer Benefit der Sentinel Lymphadenektomie liegt darin, dass eine genauere histopathologische Auswertung dieser entfernten Lymphknoten möglich ist, da die Anzahl geringer ist. Mit Hilfe der Immunhistochemie (Antikörper gegen Cytokeratin Antigene) können nicht nur Mikrometastasen, sondern auch einzelne Tumorzellen oder Fragmente identifiziert werden. Das Sentinel Lymphknotenkonzept bietet den Patientinnen in frühen Stadien somit die Möglichkeit eine genaue Information über den regionären Lymphknotenstatus, ohne große postoperativ Morbidität, zu bekommen. [48]. Sowohl die Kurzzeit- als auch die Langzeitkomplikationen scheinen in Patientinnen mit Sentinel Lymphadenektomie wesentlich geringer zu sein als nach kompletter Dissektion [26].

In der grossen Multicenterstudie GROINS-V wurde das Sentinel Lymphknotenkonzept von 2000-2006 an 623 Leisten bei 403 Patientinnen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen dass die Rate an Leistenrezidiven bei Patientinnen im frühen Stadium gering ist (2,3%), und die operationsbedingten Morbiditäten minimal sind. Van der Zee et al. schlagen das Sentinel

Lymphknotenkonzept bei selektierten Patientinnen und einem gutkoordiniertem multidisziplinären Team als integralen Bestandteil der Standardtherapie vor [111].

Das Hauptziel des Sentinel Lymphknotenkonzepts beim Vulvakarzinom ist die Reduktion der operationsbedingten Morbidität. Unsere und die in der Literatur angeführten Ergebnisse zeigen einen deutlichen Rückgang der Morbidität bei Patientinnen mit Sentinel Lymphadenektomie. Ein Vergleich der Lebensqualität zwischen Patientinnen nach systematischer Lymphadenektomie und Sentinel Lymphadenektomie beim Vulvakarzinom wurde bisher jedoch noch nicht durchgeführt. Mansel et al. konnten bei Patientinnen mit Brustkrebs jedoch zeigen, dass das Sentinel Konzept neben einer Reduktion der postoperativen Morbidität auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einherzugehen scheint. Das Angstbefinden scheint bei Patientinnen mit negativen Sentinel auch nicht erhöht zu sein [113].

Unsere Ergebnisse, und die anderer Arbeitsgruppen, sprechen für die Validität des Sentinel Lymphknotenkonzepts bei Frauen mit Vulvakarzinom. Der Titel der richtungsweisenden Studie aus dem Jahr 2000 „The Sentinel procedure is highly accurate in vulvar cancer.“ hat sich bestätigt [89]. Falsch negative Ergebnisse führen zu Leistenrezidiven, die mit einer schlechten Prognose einhergehen [78]. Die Rate an falsch negativen Ergebnissen dürfte sich aber auch in der GROINS Studie nicht wesentlich von der Rate an Leistenrezidiven nach systematischer Dissektion unterscheiden (Tabelle 6).

Um die falsch negative Rate beim Sentinel Lymphknotenkonzept gering zu halten, gibt es einige wichtige Punkte, die beachtet werden müssen;

- Eine gute Koordination zwischen Gynäkologen, Nuklearmedizinern, Pathologen und gegebenenfalls der Dermatologie muss gegeben sein. Die Injektion muss präzise intradermal um den Tumor erfolgen. Eine mögliche Fehlerquelle ist, wenn in der bildlichen Darstellung zwei Sentinel Lymphknoten zu sehen sind, intraoperativ aber nur ein Sentinel entfernt wird. Dies kann zu falsch negativen Ergebnissen führen. Gynäkologen und Radiologen müssen sich daher gut koordinieren, gemeinsam injizieren und die Ergebnisse der Szintigraphie besprechen [97].

- Eine Lymphoszintigraphie und Technetium sind obligat. 1994 publizierten Levenback et al. die erste Studie über das Sentinel Lymphknotenkonzept und verwendeten zum Aufsuchen Isosulfanblau allein. Es konnten nur 7 von 14 Sentinel Lymphknoten mit Isosulfanblau allein identifiziert werden (58%) [91]. Große Studien über das Sentinel Lymphknotenkonzept bei malignen Melanomen und Mammakarzinomen zeigten ebenfalls, dass Technetium besser zur Detektion des Sentinels geeignet ist als Isosulfanblau allein [114, 115]. Kapteijn et al. verglichen beide Techniken bei Patienten mit malignen Melanomen miteinander und konnte mit Hilfe von Technetium 99,5% der Sentinel Lymphknoten und mit Isosulfanblau nur 84% der Sentinel lymphknoten identifizieren [116]. Ansink et al. wiesen in einer Multicenter Studie bei 51 Patientinnen mit Vulvakarzinom eine Identifikationsrate durch Blaumarkierung von 56% auf [117]. Rob et al. verglichen die beiden Techniken und untersuchte 59 Frauen von 2001 bis 2005. Bei 16 Frauen wurde Isosulfanblau allein (Gruppe A) zur Detektion des Sentinel Lymphknotens angewandt, bei 43 Frauen eine Kombination mit Technetium 99 verwendet (Gruppe B). Die Identifikationsrate und falsch negativen Rate war 68,8% (11/16) und 6,3%(1/16) in der Gruppe A und 100% und 0% in der Gruppe B. Die Ergebnisse sprechen für die kombinierte Technik zum Aufsuchen des Sentinel Lymphknotens und zeigen, dass Technetium besser als Blau ist [118].

Mit Hilfe der kombinierten Technik konnten wir 100% der Sentinel Lymphknoten identifizieren, während mit Hilfe von Isosulfanblau nur 50% der Sentinel Lymphknoten identifiziert werden konnten. Auch bei Brustkrebspatientinnen und malignen Melanomen scheint die kombinierte Technik die besten Ergebnisse für die Identifikationsrate zu bergen [115]. Dies scheint auch beim Vulvakarzinom der Fall zu sein. De Hullu et al. wies in der größten Serie an Patientinnen eine 100% Detektionsrate der Sentinel Lymphknoten mit Hilfe der Lymphoszintigraphie auf. Nur 60% der Lymphknoten färbten sich auch blau an. Auch andere Ergebnisse sprechen für das Aufsuchen der Sentinel Lymphknoten mit Hilfe der Gammakamera [89].

- Die Immunhistochemie scheint ebenfalls obligat zu sein. In Graz konnten 3 weitere positive Lymphknoten mit Immunhistochemie identifiziert werden. Terada [119] konnte im Jahr 2000 zwei weitere positive Lymphknoten und in seiner letzten Studie [48] einen weiteren positiven Lymphknoten mittels Immunhistochemie

identifizieren, die zuvor in der HE Färbung negativ gewesen waren. Auch de Hullu konnte 4 weitere Sentinel Lymphknoten mittels Immunhistochemie identifizieren [89]. Es scheint auch so zu sein, dass Patientinnen mit immunhistochemisch positiven Sentinellymphknoten weiter behandelt werden müssen [120].

- Die Definition von Mikrometastase beim Vulvakarzinom ist noch Gegenstand von Diskussionen. Mit Hilfe der Immunhistochemie werden bei unterschiedlichen Krebserkrankungen vermehrt okkulte Mikrometastasen gefunden. Bei Brustkrebspatientinnen wird eine Metastase $< 2\text{mm}$ und $> 0,2\text{mm}$ als Mikrometastase definiert. Isolierte Tumorzellen $< 0,2\text{mm}$ werden als Zelldetritus oder Nanometastasen bezeichnet, wobei noch nicht restlich geklärt ist, ob diese einzelnen Krebszellen auch maligne Aktivitäten aufweisen können. Werden solche Zellen in der Immunhistochemie entdeckt, so wird der Lymphknoten beim Mammakarzinom, auf Grund des unklaren therapeutischen Benefit, als negativ gewertet [121, 122]. Die Rezidivrate scheint beim Mammakarzinom nach einer Sentinel Lymphadenektomie mit Mikrometastase nicht höher als bei der Sentinel Exstirpation mit negativen Sentinel Lymphknoten zu sein [123].

Anders als beim Mammakarzinom, wo im Falle von Mikrometastasen keine weitere Behandlung (komplette axilläre Lymphadenektomie) notwendig zu sein scheint, da sich dadurch kein Prognoseunterschied ergibt [123], sollte bei Mikrometastasen beim Vulvakarzinom eine weitere Behandlung erfolgen [120]. In der Literatur gibt es einige Fälle über Leistenrezidive nach unbehandelten Mikrometastasen [120].

- Unklar scheint, wie mit einzelnen Tumorzellen oder immunhistochemisch positiven Elementen umgegangen werden sollte, und ob einzelne Tumorzellen beim Vulvakarzinom auch schon als Mikrometastase bezeichnet werden sollten. Eine unserer Patientinnen entwickelte nach negativ gewertetem Lymphknoten (IHC positiven Elementen) ein Rezidiv (siehe eigene Daten). Vidal-Sicart et al. hatten ebenfalls eine Patientin, bei der nur einzelne Tumorzellen im Sentinel gefunden wurden. Die Patientin wurde anschließend jedoch weiter behandelt, an der Leiste betraht und entwickelte kein Rezidiv [102]. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass beim Vulvakarzinom auch Leisten mit Sentinel Lymphknoten, die

immunhistochemisch nur einzelne Tumorzellen oder Tumorelemente aufweisen, weiter behandelt werden sollten.

- De Hullu wies darauf hin, dass Makrometastasen zu falsch negativen Ergebnissen führen können, da sie Lymphknoten obliterieren können und in Folge so aus dem Lymphabfluss ausgeschlossen werden [97]. Durch den Lymphstau und Veränderungen des Lymphabflusses kann der Tracer den Sentinel über den Lymphabfluss nicht mehr erreichen und wird zu einem anderen Lymphknoten geschwemmt [48]. Auch bei Brustkrebspatientinnen wurde dokumentiert, dass Makrometastasen zu falsch negativen Ergebnissen führen können, indem sie den Lymphknoten obliterieren und so den Lymphfluß zu einem anderen Knoten umleiten [124]. Nyberg et al. beschrieben einen falsch negativen Sentinel Lymphknoten bei einer Patientin mit palpablen inguinalen Lymphknoten im Stadium FIGO III. Durch die Obliteration des Sentinel Lymphknoten durch eine Makrometastase, wurde ein neuer negativer Lymphknoten zum falsch negativen Sentinel [101]. Auch Sylvestre et al. wiesen auf die Fehlerquelle der Identifikation des Sentinels durch Makrometastasen hin. In 5 von 6 vergrößerten Lymphknoten konnte kein Sentinel identifiziert werden und in einem Fall war der Sentinel falsch negativ [103]. Die Resulte unterstreichen die Ausschlusskriterien des Sentinel Lymphknotenkonzepts und zeigen, dass das Sentinel Lymphknotenkonzept bei klinisch suspekten Lymphknoten nicht durchzuführen ist.

- Die Frage nach der möglichen Anwendung des Sentinel-Lymphknoten Konzepts bei Patientinnen mit malignen Melanom der Vulva scheint noch nicht ganz geklärt. Es gibt Daten, die zeigen, dass das Sentinel Konzept eine geeignete Methode zu sein scheint, um Patientinnen mit okkulten Metastasen zu identifizieren, die von einer inguinofemorale Lymphadenektomie profitieren. Die Studienergebnisse zeigen jedoch, dass das Risiko für eine lokoregionäre Rezidivbildung vor allem bei dicken Melanomen erhöht zu sein scheint. Die Rolle des Sentinel Lymphknotenkonzept beim malignen Melanom der Vulva muss daher erst weiter untersucht werden, und sollte derzeit nur bis zu einer Schichtdicke von 1-4mm angewandt werden [125].

- Die Lage des Primärtumors scheint auch einen Einfluß auf die Identifikationsrate zu haben und scheint bei lateral gelegenen Tumoren höher als bei medial gelegenen zu sein. Wobei es hierzu nur eine durchgeführte Studie gibt [126].

Sylvestre et al. konnte in 19 von 26 zentralen Primärläsionen nur unilateret al.inen Sentinel Lymphknoten identifizieren. 5 von 19 Patientinnen wiesen aber einen Befall der Lymphknoten auf der kontralateralen Seite auf [103]. Entsprechend des Lymphabflusses sollten bei medial gelegenen Tumoren beide Seiten Sentinel Lymphknoten aufweisen und bei Bestätigung einews positiven Lymphknotens entsprechend weiter behandelt werden. Multifokale Läsionen sind umstritten.

Cox et al. zeigten, dass ein hoher Body Mass Index (BMI) bei Mammakarzinompatienten mit einer erhöhten Fehlerquote beim Aufsuchen des Sentinels einhergeht [127]. Beim Vulvakarzinom konnte dieser Zusammenhang noch nicht nachgewiesen werden [97].

- Die Lernkurve ist ein wichtiger Punkt bei der Einführung des Sentinel Lymphknotenkonzepts. Dies gilt nicht nur für die Chirurgen, sondern scheint auch für die Nuklearmedzinier wichtig, die mit dem jeweiligen Chirurgen zusammenarbeiten. Bei Malignen Melanomen beträgt die Lernkurve 30 Fälle [128]. Bei Brustkrebspatientinnen scheint die Lernkurve bei 30-60 Fällen zu liegen [129]. Bei Vulvakarzinompatientinnen scheint die Lernkurve wegen der geringeren Variation des Lymphabflusses zu den inguinalen Leistenlymphknoten, steiler zu sein. Die Lernkurve für das Sentinel Lymphknotenkonzept beim Vulvakarzinom beträgt mindestens 10 Patientinnen mit 15 bis 20 Leisten [24, 89].

- Das Sentinel Konzept eignet sich nur für T1 und T2 Tumoren. Terada et al. schlagen sogar eine Restriktion des Sentinel Lmyphknotenkonzeptes auf T1 Karzinome alleine vor, da es in höheren Stadien, durch Zunahme der Lymphknotenbeteiligung, zu Obstruktionen der Sentinel Lymphknoten durch Makrometastasen kommen kann, und falsch negative Ergebnisse häufiger vorkommen können [48].

Wenn bilateral Sentinel Lymphknoten aufgefunden werden, und nur einer der beiden einen positiven Befund ergibt, sollte dann anschließend trotzdem eine bilaterale Lymphadenektomie durchgeführt werden? Terada et al. führten eine ipsilaterale Lymphadenektomie nach einseitig positiven Sentinel Lymphknoten durch. Die Patientin entwickelte ein Rezidiv auf der anderen falsch negativen Leiste nach negativem Sentinel [48]. Tamussino et al. führten ebenfalls eine ipsilaterale Lymphadenektomie nach positivem Sentinel durch. Auch diese

Patientin entwickelte ein Rezidiv in der anderen Leiste nach falsch negativem Sentinel in der H/E Färbung. Bei beiden Patientinnen wurde anschließend in der Immunhistochemie eine Mikrometastase identifiziert [48, 120].

Das Sentinel Konzept beim Vulvakarzinom scheint zu funktionieren. Die Einschlusskriterien zur Durchführung des Konzepts müssen jedoch streng eingehalten werden, und auch eine koordinierte interdisziplinäre Zusammenarbeit ist Voraussetzung, um einen sicheren Ablauf zu gewährleisten.

10 Literatur

1. Reiffenstuhl G, Platzer W. Die vaginalen Operationen: Anatomische Voraussetzungen: Urban & Schwarzenberg, 1974.
2. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F. Waldeyer Anatomie des Menschen. New York: De Gruyter, 2003.
3. Stauber M WT-. Gynäkologische Anatomie. Gynäkologie und Geburtshilfe: Thieme, 2005.
4. Sappey P. Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques consideres chez l'homme et les vertebres. Paris: A. Delahaye et E. Lecrosnier, 1885.
5. Plentl F, Friedman E. Lymphatic system of the female genitalia Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1971.
6. Parry -Jones E. Lymphatics of the vulva. J Obstet Gynaec Brit Emp 1960;67:919.
7. de Hullu J, van der Zee A. Groin surgery and the sentinel lymph node. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:571 – 89.
8. Reiffenstuhl G. Das Lymphsystem des weiblichen Genitale. Wien: Urban & Schwarzenberg, 1957.
9. Platzer W. Taschenatlas der Anatomie: Bewegungsapparat 1999.
10. Pecorelli S, Ngan H, Hacker N, al e. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. Gynecologic oncology 2000;70:207-312.
11. Hacker N, Berek J. Practical Gynecologic Oncology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
12. Gerstner G, Gredler B, Friedl H. Epidemiologie des Vulvakarzinoms in Österreich. Archives of Gynecology and Obstetrics 1989;245(1-4):528-9.
13. www.statistik.at. Statistik Austria. Krebsinzidenz.
14. Judson P, Habermann E, Baxter N, et al. Trends of the invasive and in situ vulvar carcinoma. Obstet Gynecol 2006;107(5):1018-22.
15. Stehman F, Look K. Carcinoma of the vulva. American Coll of Obstetricians and Gynecologists 2006;107(3):719-31
16. Hemminki K, Li X, Vaittinen P. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;101: 64-9.
17. Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. Am J Surg Pathol 1993;17(2):133-45.
18. Basta A, Adamek K, Pitynski K. Intraepithelial neoplasia and early stage vulvar cancer. Epidemiological, clinical and virological observations. Eur J Gynaecol Oncol 1999;20(2):111-4.
19. Sherman K, Daling J, Chu J, al e. Genital warts, other sexually transmitted disease, and vulvar cancer. Sex Transm Dis 1991;2(4):257-62.
20. Kagie M. Aspects of malignant progression of vulvar epithelial disorders. Thesis Leiden 1997 1997.
21. Van der Velden J. Some aspects of the management of squamous cell carcinoma of the vulva. Thesis 1996, Amsterdam 1996.

22. Joura E, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler C, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high- grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
23. Podratz K, Symmonds R, Taylor W, Williams T. Carcinoma of the vulva:analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61:63-74.
24. de Hullu J, van der Zee A. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Oncol Hematol* 2006;60(1):38- 58.
25. Peters R, Mack T, Bemstein L. Parallels in the epidemiology of selected anogenital carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:609-15.
26. de Hullu J. Innovations in treatment of vulvar cancer. Groningen: C. Regenboog, 2002.
27. Arango H, Hoffman M, Roberts W, De Cesare S, et al. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 2000;95:553-6.
28. Mäkelä P, Leminen A, Kääriäinen M, Lehtovirta P. Pretreatment sonographic evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *J Ultrasound Med* 1993;5:255-8.
29. Moskovic E, Sheperd J, Barton D, Trott P, Nasiri N, et al. The role of high resolution ultrasound with guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva : a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106::863-7.
30. Abang Mohammed D, Uberoi R, de B Lopes A, Monaghan J. Inguinal node status by ultrasound in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 2000;77:93-6.
31. Krempien R, Daeuber S, Hensley F, Wannemacher M, Harms W. Image fusion of CT and MRI data enables improved target volume definition in 3D-brachytherapy treatment planning *Brachytherapy* 2003;2(3):164-71.
32. Land R, Herod J, Moskovic E, King M, 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(1):312-7.
33. Sohaib S, Richards P, Ind T, Jeyarajah A, Sheperd J, et al. MR imaging of carcinoma of the vulva *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(2):373-7.
34. Lai C, Yen T, Chang T. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet* 2007;19(1):37-41.
35. Strauss L. Sensitivity and specificity of positron emission tomography (PET) for the diagnosis of lymph node metastases. *Recent Result Cancer Res* 2000;157:12-9.
36. Khan N, Oriuchi N, Yoshizaki A, T K, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET imaging for the detection of recurrent metastatic gynecologic cancer. *Ann Nucl Med* 2005;19(2):137-45.
37. Johnson G, Mannel R, Khalifa M, Walker J, et al. Epidermal growth factor receptor in vulvar malignancies and its relationship to metastasis and patient survival. *Gynecologic oncology* 1997;65:425-29.
38. Olawaiye A, Lee L, Horowitz N. Treatment of squamous cell vulvar cancer with the anti- EGFR tyrosine kinase inhibitor Tarceva. *Gynecologic oncology* 2007;!

39. Oonk M, de Bock G, van der Veen D, ten Hoor K, et al. EGFR expression is associated with groin node metastases in vulvar cancer, but does not improve their prediction. *Gynecologic oncology* 2007;104:109-13.
40. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1998.
41. Hantschmann P, Sterzer S, Jeschke U, Friese K. p53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosus. *Anticancer Res* 2005;25(3A):1739-45.
42. Kagie M, Kenter G, Tollenaar R, Hermans J, Trimbos J, Fleuren G. p53 protein overexpression is common and independent of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1997;80:1228-33.
43. Santos M, Landolfi S, Olivella A, Lloveras B, et al. P16 overexpression identifies HPV- positive vulvar squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006;30(11):1347-56.
44. Knopp S, Nesland J, Tropé C, Holm R. p14ARF, a prognostic predictor in HPV- negative vulvar carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;126(2):266-76.
45. Harold S. Obstetrical-gynecological eponyms: cloquet's node, Basset's operation, and cancer of the vulva. *Cancer* 1955;8(6):1083-86.
46. Taussig F. Cancer of the vulva: an analysis of 155 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1940;40:764-79.
47. Way S. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1960;79:692-7.
48. Terada KY, Shimizu DM, Jiang CS, Wong JH. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecologic oncology* 2006;102(2):200-3.
49. Heaps J, Fu Y, Montz F, Hacker N, Berek J. Surgical- pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 1990;38:309 –14.
50. de Hullu J, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-8.
51. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecologic oncology* 1983;16:179-89.
52. Burger M, Hollema H, Bouma J. The side of groin node metastases in unilateral vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:318 – 22.
53. Byron S, Lamb E, Yonemoto R, Kase S. Radical inguinal node dissection in the treatment of cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1962;114:401 -8.
54. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva (Cochrane Review). *Cochrane library* Oxford 2002(1).
55. Curry S, Wharton J, Rutledge F. Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecologic oncology* 1980;9: 63-7.
56. Homesley H, Bundy B, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733-40.
57. Klemm P, Marnitz S, Kohler C, Braig U, Schneider A. Clinical implication of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients with vulvar cancer and positive groin nodes. *Gynecologic oncology* 2005;99(1):101-5.
58. Zhang X, Sheng X, Niu J, Li H, Li D, Tang L. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies. *Gynecologic oncology* 2007;105(3):722-6.

59. Dardarian T, Gray H, Morgan M, Rubin S, Randall T. Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. *Gynecologic oncology* 2006;101(1):140-2.
60. Levenback C, Morris N, Burke T, et al. Groin dissection practices among gynecologic oncologists treating early vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 1996;62:73-7.
61. DiSaia P, Creasman W, Rich W. An alternate approach to early cancer of the vulvar. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:825-32.
62. Berman M, Soper J, Creasman W, Olt G, DiSaia P. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecologic oncology* 1989;35: 352-7.
63. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(4):997-1003; discussion -4.
64. Stehman F, Bundy B, Dvoretzky P, Creasman W. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992;79:490-7.
65. Lataifeh I, Nascimento M, Nicklin L, Perrin L, Crandon A, Obermair A. Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 2004;95:701-5.
66. Hoffman M. Squamous-cell carcinoma of the Vulva: locally advanced disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:635-47.
67. Barnhill D, Hoskins W, Metz P. Use of the rhomboid flap after partial vulvectomy. *Obstet Gynecol* 1983;62:444-7.
68. Weikel W, Schmidt M, Steiner E, Knapstein P, Koelbl H. Reconstructive plastic surgery in the treatment off vulvar carcinomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006.
69. Santanelli F, Paolini G, Renzi L, Persechino S. Preliminary experience in reconstruction of the vulva using the pedicled vertical deep inferior epigastric perforator flap. *Plastic and Reconstructive Surg* 2007;120(1):182-6.
70. Podratz K, Symmonds R, Taylor W, et al. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61:63- 74.
71. Barton D. The prevention and management of treatment related morbidity in vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:683-701.
72. Gaarenstroom K, Kenter G, Trimbos J, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:522-7.
73. Andersen B, Hacker N. Psychosexual adjustment after vulvar surgery. *Obstet Gynecol* 1983;62(4):452-62.
74. Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt G, et al. Long- term survival from gynecologic cancer: Psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecologic oncology* 2007;104:381- 89.
75. Blake P. Radiotherapy and chemotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:649-61.

76. Van der Velden J, Ansink A. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer (Cochrane Review). *The Cochrane library* 2002(1).
77. Stehman F, Bundy B, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:389-96.
78. Katz A, Eifel P, Jhingran A, Levenback C. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:409-18.
79. Van Doorn H, Ansink A, Verhaar- Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3):CD003752.
80. Thomas G, Dembo A, Bryson S, Osborne R, DePetrillo A. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 1991;42:9-21.
81. Jackson K, Fankam E, Das N, Naik R, et al. Unilateral groin and pelvic irradiation for unilaterally node- positive woman with vulval carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):283-7.
82. Remmenga S, Barnhill D, Nash J, et al. Radical vulvectomy with partial rectal resection and temporary colostomy as primary therapy for selected patients with vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991;77:577-9.
83. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1996;15:1472-8.
84. Rodel C, Grabenbauer G, Kuhn R, et al. Combined- modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061-71.
85. Rouzier R, Haddad B, Dubernad G, Dubois P, Paniel B. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg* 2003;196:442-50.
86. Hyde W, Valmader S, Hacker N, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive nodes- nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;17(1):154-8.
87. Stehman F, Bundy B, Ball H, Clarke- Pearson D. Sites of failure and times to failure in carcinomy of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1128-32.
88. Morton D, Wen D, Wong J, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early – stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
89. De Hullu J, Hollema H, Piers D, Verheijen R, van Diest P, Mourits M. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811-6.
90. Cabanas R. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer* 1977;39:456-66.
91. Levenback C, Burke T, Gershenson D, Morris M, Malpica A, Ross M. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:163-7.
92. Levenback C, Burke T, Morris M, Malpica A, Lucas K, Gershenson D. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 1995;59:216-20.

93. Alex J, Weaver D, Fairbank J, et al. Gamma – probe- guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2(5):303-8.
94. DeCesare S, Fiorica J, Roberts W, Reintgen D, Arango H, Hoffman M, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 1997;66:425-8.
95. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecologic oncology* 1998;70(1):65-9.
96. De Hullu J, Doting M, Piers D, Hollema H, Aalders J, Schraffordt, H K, et al. Sentinel lymph node identification with Technetium –99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39:1381-5.
97. De Hullu J, Oonk M, Ansink A, Hollema H, Jager P, van der Zee A. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 2004;94:10-5.
98. Yu L, Flotte T, Tanabe K, Gadd M, Cosimi A, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-27.
99. Van Diest P, Peterse H, Borgstein P, Hoekstra O, Meijer C. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999;26(S43-S49).
100. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007.
101. Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Maenpaa JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(5):615-9.
102. Vidal-Sicart S, Puig-Tintore LM, Lejarcegui JA, et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(3):384-91.
103. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. [Interpretation of sentinel node identification in vulvar cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(9):706-10.
104. Martinez-Palones JM, Perez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Garcia-Jimenez A, Aguilar-Martinez I, Xercavins J. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 2006;103(3):865-70.
105. Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, et al. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. *Tumori* 2000;86(4):359-63.
106. Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, Koelbl H. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 2002;84(3):449-52.
107. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, Falkenberry S. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecologic oncology* 2003;89(3):475-9.
108. Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, Iglesias X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic oncology* 2003;88(1):29-34.

109. Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Charaffe-Jauffret E, Gonzague L, Rossi I. [Feasibility and morbidity of sentinel lymph node detection in patients with vulvar carcinoma]. *Bull Cancer* 2005;92(5):489-97.
110. Van der Zee A, Oonk M, De Hullu JA, Ansink A, Vergote I, Verheijen R, Maggioni A, Tamussino K. Sentinel node detection in standard treatment for early stage vulvar cancer. 2007.
111. 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.
112. Dhar KK, Woolas RP. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Bjog* 2005;112(6):696-702.
113. Mansel R, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
114. Krag D, Meijer S, Weaver J, Economou J, Cagle L, Storm F, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995;127:392-9.
115. Albertini J, Lyman G, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
116. Kapteijn B, Nieweg O, Liem I, Mooi W, Balm A, Muller S, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997;4:156-60.
117. Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J, et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 1999;86(4):652-6.
118. Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, Taborska K. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):147-53.
119. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecologic oncology* 2000;76(1):40-4.
120. Tamussino K, Bader A, Lax S, Aigner R, Winter R. Groin recurrence after micrometastasis in a sentinel lymph node in a patient with vulvar cancer. *Gynecologic oncology* 2003;89(1):189-90.
121. Singletary S, Allred C, Ashley P, Bassett L, Berry D, Bland K, et al. Revision of the american joint committee on cancer staging system for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(17):3628-36.
122. Kahn HJ, Hanna W, Chapman J, Trudeau ML, HL, Mobbs B, Murray D, et al. Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Breast J* 2006;12(4):291-3.
123. Langer I, Marti W, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241(1):152-8.
124. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of

- lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186(3):275-83.
125. De Hullu J, Hollema H, Hoekstra H, Piers D, Mourits M, Aalders J, Van der Zee A. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy. *Cancer* 2002;94(2):486-91.
 126. 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. *Gynecologic oncology* 2001;83(2):276-81.
 127. Cox C, Dupont E, Whitehead G, Ebert M, Ngyen K, Peltz E, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002;8:88-91.
 128. Morton D, Thompson J, Essner R. Validation of accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter selective lymphadenectomy trial group. *Ann Surg* 1999;230:453-63.
 129. Sandidas E, Daskalakis M, Sbyrakis N, Tsiftis D. Modifications of learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy *EJSO* 2003;31:357-63.

11 Lebenslauf

Marion Rottensteiner

Geburtsdatum: 18.04.1982, Graz

Nationalität: Österreich

Kontakt: Marion.Rottensteiner@gmx.net

Ausbildung

- | | |
|--------------|--|
| Seit 09/2002 | Humanmedizinstudium an der Medizinischen Universität Graz |
| 09/2007 | 2. Diplomprüfung |
| Seit 09/2001 | Molekularbiologiestudium an der Karl Franzens Universität Graz |
| 2000-2001 | Englisch und Französischstudium an der KF- Universität Graz |
| 06/2000 | Matura am Akademischen Gymnasium in Graz |
| 1998/1999 | Absolvierung der siebten Schulstufe in San Diego/Kalifornien |

Klinische Praxis

- | | |
|---------|--|
| 09/2007 | Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Graz (Nephrologie, Thoraxchirurgie) |
| 09/2006 | Gynäkologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz |
| 07/2006 | Gynäkologie und Geburtshilfe, CHU (Centre Hospitalier Universitaire) Dijon/ Frankreich |
| 02/2005 | Neurologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz |
| 09/2004 | Pädiatrie am LKH Graz |