

Genauere histologische Untersuchung führt zu genauerer Stadieneinteilung

Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei gynäkologischen Tumoren

Die Sentinel-Lymphonodektomie hat sich beim frühen Mammakarzinom und Vulvakarzinom als Standard etabliert. Beim Zervix- und Endometriumkarzinom ist sie zum Ausschluss einer Lymphknotenmetastasierung nicht etabliert, die genauere histologische Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten führt jedoch zu einer genaueren Stadieneinteilung.

+ La biopsie d'un ganglion sentinelle s'est imposée comme un standard dans le cancer précoce du sein et de la vulve. En cas de cancer du col ou de l'endomètre, lorsqu'il s'agit d'exclure la métastatisation ganglionnaire, l'examen histologique du ganglion sentinelle permet de déterminer plus précisément le stade tumoral.

Das Vulvakarzinom ist die seltenste der gynäkologischen Neoplasien, nimmt jedoch insbesondere bei jüngeren Frauen zu. Die Inzidenz liegt bei 1.8 auf 100'000 pro Jahr, was einem Lebenszeit-Risiko von 0.3% entspricht. In 40–60% der Vulvakarzinome lässt sich ein humanes Papillomavirus nachweisen. Diese sind vom verrukösen oder basaloiden histologischen Typ. Das keratinisierende Vulvakarzinom ist hingegen nicht Papillomavirus-assoziiert und tritt bei der älteren Frau auf dem Boden einer chronischen Dermato- tose der vulvären Haut auf.

Die erweiterte radikale Vulvektomie (T-förmige Longhorn-Resektion) war bis in die 70er Jahre die etablierte Operationsmethode für alle Vulvakarzinome. Neben einer hohen perioperativen Mortalität (2%), treten nach erweiterter radikaler Vulvektomie en bloc Beinlymphödeme und Wunddehiszenzen in 64% resp. 71% der Fälle auf [1, 2, 3]. Zudem geben 75% der so operierten Frauen einen vollständigen Verlust der sexuellen Aktivität an [4]. Aus diesen Gründen ist diese Operation heute obsolet und es wird Stadium-

Häufigkeit der inguinofemorale Lymphknotenmetastasen nach Invasionstiefe			
Stromainvasion (mm)	Anzahl Patientinnen	Fälle mit Lymphknotenmetastasen	%
≤1	120	0	0%
1.1 – 2	121	8	6.6%
2.1 – 3	97	8	8.2%
3 – 4	50	11	22%
4.1 – 5	40	10	25%
> 5	32	12	37.3%



PD Dr. med. Mathias K. Fehr
Frauenfeld

und Risiko-adaptiert operiert und versucht, die vulväre Morphologie und Funktion möglichst zu erhalten. Heute erfolgt die radikale lokale Exzision, das heisst die Exzision des invasiven Karzinomes mit einem allseitigen Sicherheitsabstand von 1cm (8mm im Paraffin-fixierten Gewebe) [5].

Die radikale lokale Exzision zeigt gleiche Ueberlebens- und Rezidivraten wie die erweiterte radikale Vulvektomie. In der retrospektiven Serie von Hacker traten nach radikaler Vulvektomie Lokalrezidive in 6.3% der Fälle auf verglichen mit 7.2% nach radikaler lokaler Exzision [6]. Aufgrund der deutlich reduzierten postoperativen Morbidität kann die radikale lokale Exzision bei T1 und T2 Tumoren als Standardtherapie des Primärtumors empfohlen werden.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, kann auf jegliche Lymphknoten-evaluation bei Tumoren mit Invasionstiefe unter 1mm verzichtet werden.

Bei unifokalen Tumoren unter 4 cm Durchmesser mit einer Invasionstiefe über 1mm und mit klinisch unauffälligen Lymphknoten ist heute die Sentinel-Lymphknotenbiopsie Standard. Eine Metaanalyse der vorliegenden Studien zeigt, dass die kombinierte Methode, das heisst die peritumorale Injektion von Farbstoff und Radionuklid, die niedrigste falsch-negative Rate aufweist sowie die höchste Detektionsrate hat [7]. Mit der kombinierten Methode der Sentinel-Lymphknoten Markierung beträgt die falsch-negative Rate 1%. Eine möglichst zuverlässige Detektion von Lymphknoten-



Abb. 1: Blau gefärbter Sentinellymphknoten in der rechten Inguina nach peritumorale Injektion von Radionuklid und Isosulfanblau

TAB. 3 Befall weiterer Lymphknoten

bei befallenen Sentinel-Lymphknoten nach Grösse der Sentinel-Metastasen und krankheitsspezifisches Überleben

Grösse der SLN Metastase	% Non-SLN Metastasen	krankheitsspezifisches Überleben
Einzelne Tumorzellen	1/24	4%
<2mm	2/19	11%
2.1–5mm	2/15	13%
>5mm	10/2	48%

nach: [8]

metastasen ist beim Vulvakarzinom äusserst wichtig, da die Mortalität von inguinofemorale Lymphknotenmetastasen sehr hoch ist (89%) und bei nicht diagnostizierten Lymphknotenmetastasen keine adjuvante Therapie erfolgt.

Bis weitere Resultate vorliegen, sollte bei metastatischem Befall der Sentinel Lymphknoten unabhängig von der Grösse derselben die inguinofemorale Lymphonodektomie erfolgen. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, kommen weitere Metastasen in den Non-Sentinel Lymphknoten auch bei Mikrometastasen in den Sentinel-Lymphknoten vor.

Von der GROINSS-V Studie, welche der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Vulvakarzinom zum Durchbruch verhalf, wurden am diesjährigen Kongress der European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) die 5-Jahres-Nachkontrolldaten präsentiert.

Die Beinlymphoedemrate bei Patientinnen, die eine inguinofemorale Lymphonodektomie erhalten hatten, betrug 21% versus 1,9% bei den Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Die Häufigkeit von Erysipelen betrug 16,2% versus 0,2%. Von 268 Patientinnen mit initial negativem Sentinel Lymphknoten entwickelten innert 5 Jahren 3,2% ein inguinales Lymphknotenrezidiv. Von den Patientinnen mit positivem Sentinel Lymphknoten gefolgt von inguinofemorale Lymphonodektomie entwickelten 8,3% ein Lymphknotenrezidiv. Das 5-Jahres krankheitsspezifische Überleben für die Patientinnen mit negativem Sentinel Lymphknoten betrug 93,8%. Diese Daten bekräftigen die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als Standardvorgehen beim frühen Vulvakarzinom.

Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Zervixkarzinom

Erste Studien zeigten eine zu hohe Rate an falsch negativen Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom, welche über 10% betrug. Dabei wurde radioaktiv markiertes Nanocoll und Patentblau peritumoral in die Zervix uteri gespritzt. Da bei einem falsch negativen Sentinel-Lymphknoten beim Zervixkarzinom keine adjuvante Therapie erfolgt, hat eine solche Fehldiagnose fatale Konsequenzen.

Am diesjährigen ESGO Kongress wurden die Resultate einer französischen Multizenterstudie vorgestellt. Eingeschlossen waren 128 Patientinnen mit den Stadien FIGO IA1 mit Lymphangiome bis IB1. Nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie erfolgte die bilaterale, systematische pelvine Lymphonodektomie. Die Detektionsrate eines Sentinel-Lymphknotens betrug 98,4% und in 85,6% der Patientinnen wurden bilaterale Sentinel-Lymphknoten gefunden. 83% der Sentinel Lymphknoten befanden sich im Bereich der iliaca ex-

terna Gefässe, jedoch 14% an unerwarteten Lokalisationen: 1,4% paraaortal, 0,7% präasacral, 1,9% in den Parametrien und 3,7% im Bereich der iliaca communis Gefässe. Bei 14,6% der Patientinnen fanden sich befallene Sentinel Lymphknoten. In 10 der 26 tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten fanden sich Makrometastasen, in 8 Mikrometastasen und in weiteren 8 immunhistochemisch nachgewiesene Tumorzellverbände.

Zwei frühere Studien haben eine deutliche Prognoseverschlechterung beim Vorliegen solcher Mikrometastasen beim Zervixkarzinom aufgezeigt, sodass die Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen relevant ist. In 21 Patientinnen fand sich ein tumorbefallener Sentinel-Lymphknoten, bei 3 Patientinnen fanden sich Metastasen in Non-Sentinel-Lymphknoten bei tumorfreiem Sentinel-Lymphknoten, sodass die falsch negativ Rate 12,5% betrug.

Zusammenfassend ist die Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Zervixkarzinom als alleinige Lymphknotenevaluation in dieser Patientinnengruppe zu unverlässlich, liefert jedoch zusätzlich zur systematischen Lymphonodektomie wertvolle Information betreffend Lokalisation des Lymphabflusses (paraaortal, präasacral) und ermöglicht ein Ultrastaging der Sentinel-Lymphknoten mit Diagnose von prognostisch wichtigen Mikrometastasen. Somit bringt die Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Zervixkarzinom wertvolle Zusatzinformation. Zudem kann die Schnellschnittuntersuchung des Sentinel-Lymphknotens bei Metastasen-Nachweis die operative Strategie ändern, indem bei Metastasen eine weniger radikale Operation erfolgt, dafür eine adjuvante Chemo-Radiotherapie. Aus diesen Gründen wird die Sentinel-Lymphknotenbiopsie zusätzlich zur systematischen Lymphonodektomie bei uns routinemässig durchgeführt.

Endometriumkarzinom

Bisher berichteten kleinere Fallserien über die Machbarkeit der Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom, wobei das Radionuklid und der Farbstoff von abdominal her ins Myometrium des Corpus uteri, hysteroskopisch in die Uteruswand oder von vaginal in die Zervix uteri gespritzt wurden. Die Detektionsraten in diesen kleinen Studien betrug 45–95% und die falsch-negativ Rate 0-33%.

Neulich wurde die erste grössere Studie mit 133 Patientinnen im FIGO Stadium I und II publiziert, wobei das Radiokolloid und der Farbstoff in die Zervix uteri gespritzt wurde (9). Die Sentinel-Detektionsrate betrug 89%, wobei dieser in 5% im paraaortalen Bereich gefunden wurde. 19 Patientinnen hatten tumorbefallene Lymphknoten, wobei 3 dieser Patientinnen tumorfreie Sentinel Lymphknoten hatten. Somit identifizierte die Sentinel-Lymphknotenbiopsie nur 84% der nodalpositiven Patientinnen. Eine alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie scheint somit mit dieser Methodik zu wenig sensitiv. Problematisch an dieser Studie ist zudem, dass lediglich in 14% der Patientinnen eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde, obwohl dieser Bereich ein wichtiges Lymphabflussgebiet des Corpus uteri ist. Zudem entspricht das Lymphabflussgebiet der Zervix, dem Injektionsort des Radionuklids und des Farbstoffs, nicht dem des Corpus uteri.

Dennoch zeigte diese Studie interessante Resultate indem 10% der Patientinnen in der Gruppe mit niedrigem Risiko, welche definitionsgemäss keine adjuvante Therapie erhalten, durch das Ultrastaging des Sentinel-Lymphknotens Metastasen zeigten, wodurch eine adjuvante Therapie indiziert werden müsste. Somit könnte die

Sentinel-Lymphknotenbiopsie durch das histologische Ultrastaging zu einer genaueren Risikoeinteilung der Patientinnengruppe mit vermeintlich niedrigem Risiko führen. Die Relevanz dieser Zusatzinformation muss jedoch in weiteren Studien definiert werden.

PD Dr. med. Mathias K. Fehr

Chefarzt Frauenklinik Kantonsspital Frauenfeld
8501 Frauenfeld
Mathias.Fehr@stgag.ch

Literatur:

1. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T. Gynecologic Oncology: Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. 2001; 82: 329-32.
2. Peterit DG, Mehta MP, Buchler DA, Kinsella TJ. American Journal of Clinical Oncology: A retrospective review of nodal treatment for vulvar cancer. 1993; 16: 38-42.
3. Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, et al. Gynecologic Oncology: Gynecologic Oncology Group: A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: a Gynecologic Oncology Group study. 2008; 110: 76-82.
4. Corney RH, Crowther ME, Everett H, Howells A, Shepherd JH. British Journal of Obstetrics and Gynaecology: Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery. 1993; 100: 73-8.
5. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Gynecologic Oncology: Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. 1990; 38(3): 309-14.
6. Hacker NF, Van der Velden J. Cancer: Conservative management of early vulvar cancer. 1993; 71: 1673-7.
7. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Cancer: Sentinel lymph node in vulvar cancer. Vol. 1. 2007; 110(5): 1015-23.
8. Onk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. The Lancet Oncology: Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. 2010; 11(7): 646-52.
9. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Goffier F, Leblanc E, Rouzier R, Darai E. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicenter study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol 2011;12:469-76.

Take-Home Message

- ◆ Das Vulvakarzinom ist mit einer Inzidenz von 1.8 pro 100'000 pro Jahr die seltenste der gynäkologischen Neoplasien, nimmt jedoch bei jungen Frauen zu.
- ◆ Die erweiterte radikale Vulvektomie ist heute obsolet. Es wird Stadium- und Risiko-adaptiert operiert.
- ◆ Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie hat sich beim frühen Vulvakarzinom als Standard etabliert
- ◆ Beim Zervix- und beim Endometriumkarzinom ist die Sentinel-Lymphknotenbiopsie als alleinige Lymphknotenevaluation zu unzuverlässig. Sie ermöglicht jedoch einen zuverlässigeren intraoperativen Schnellschnitt und ein genaueres Lymphknotenstaging.

Messages clé

- ◆ Le cancer de la vulve est le plus rare des cancers gynécologiques. Son incidence se chiffre à 1,8 par 100'000 personnes par an, avec une tendance qui augmente chez les femmes jeunes
- ◆ La vulvectomie radicale élargie est devenue obsolète. Le traitement chirurgical est adapté au stade tumoral et au risque
- ◆ La biopsie d'un ganglion sentinelle s'est imposée comme standard en présence des cancers de la vulve précoces
- ◆ En cas de cancer du col utérin et de l'endomètre, la biopsie d'un ganglion sentinelle comme seule évaluation du ganglion lymphatique n'est pas fiable. Cependant, elle facilite une coupe rapide intraopératoire et un staging des ganglions lymphatiques plus précis.