

Kirurgi og undersøkelse av vaktpostlymfeknute ved tidlig vulvacancer

Økt viten om lymfedrenasjen fra vulva og om histopatologiske prognostiske faktorer har ført til at man i de senere år har utført mindre radikal og mer organbevarende kirurgi ved tidlig vulvacancer, uten at dette har influert på prognosen.

Basert på relevant forskningslitteratur og egne erfaringer gir vi en oversikt over kirurgi og undersøkelse på vaktpostlymfeknute ved tidlig vulvacancer.

Ved primærtumorer opptil 2 cm i diameter kan man utføre lokal eksisjon og unngå total vulvektomi. Lyskeglandeltolett er ikke nødvendig ved primærtumorer opptil 2 cm i diameter og infiltrasjonsdybde opptil 1 mm. Ved tumorer med større volum er risikoen for glandelmetastaser ca. 10 % i klinisk stadium 1 og 25 % i stadium 2. Lyskeglandeltolett er tradisjonelt blitt utført hos alle disse pasientene.

Kartlegging av lymfesystemet preoperativt er en lovende metode for å kunne avgjøre hvorvidt lyskemestaser foreligger eller ikke. Vaktpostlymfeknute (sentinel node) er den første knuten som mottar lymfedrenasje fra ett bestemt tumorområde. Dersom metastaser ikke påvises i denne knuten, er også de øvrige knuter negative, og glandeltolett kan da unngås. Ved positiv vaktpostlymfeknute skal glandeltolett utføres, da også øvrige knuter kan være metastatiske. Studier tyder på at vaktpostlymfeknuten har en mer variabel lokalisasjon enn tidligere antatt, hvilket kan forklare den relativt høye frekvens av lyskeresidiv ved vulvacancer.

Man har hittil ikke store nok materialer til å kunne fastslå verdien av påvisning av vaktpostlymfeknute ved vulvacancer. Metoden bør bare benyttes i forbindelse med godkjente kliniske forsøk.

Vulvacancer er en sykdom som særlig rammer eldre kvinner. Årlig insidens fordelt på aldersgrupper viser høyest insidens fra aldersgruppen 50–59 år og oppover (1). Selv om sykdommen er årsak til bare 0,3 % av

Claes Tropé
Marit Scheistrøen

Avdeling for gynekologisk onkologi

Magne Aas
Avdeling for nukleærmedisin

Vera Abeler
Kathrine Lie
Avdeling for patologi

Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Amin Makar
Avdeling for gynekologi
Algemeen Ziekenhuis Middelheim
B-2020 Antwerpen
Belgia

Tropé C, Scheistrøen M, Aas M, Abeler V, Lie K, Makar A.

Surgery and sentinel node examination in early vulvar cancer.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2723–7.

Background. Less than radical vulvectomy for primary vulvar cancer has been controversial. Less mutilating surgery without sacrificing benefits in prognosis is warranted.

Material and methods. Based on relevant literature and our own experience, we give a review of surgery and sentinel node examination in early vulvar cancer.

Results. Regional lymph node metastasis rarely occurs when tumour thickness is less than 1 mm. Smaller lesions (< 2 cm in diameter) should therefore be treated by wide excision only and without lymph node dissection. Other T1 lesions with at least 2 cm margins and extend deep to the inferior fascia of the urogenital diaphragm. Complete inguinal-femoral lymphadenectomy should be performed in patients without groin metastases to avoid a small, but definite risk of recurrence, although the incidence of lymph node metastases for all clinical stage I patients is less than 10%. Lymphatic mapping with ^{99m}Tc-technetium and patent blue technique is a potentially valuable intraoperative tool for assuring removal of the sentinel node most likely to have metastasis, defining the extent of the superficial inguinal lymphadenectomy and identifying uncommon anatomic variations.

Interpretation. Until reliable data on the benefits of selective lymphadenectomy using intraoperative lymphoscintigraphy are available, the procedure should only be performed in an approved research setting.

alle kreftdødsfall hos kvinner, kan økende levealder føre til at vi får flere tilfeller i fremtiden (1–4).

Histologisk er 90 % av vulvacancertilfellene plateepitelkarsinomer. Gjennomsnittsalder ved diagnose er ca. 70 år. Hos de eldre kvinnene er lesjonen oftest unifokal, mens den hos yngre kvinner ikke sjelden er multifokal og kan sees sammen med vulvar intraepitelial neoplasia (VIN) og humant papillomavirus (HPV)-infeksjon (4). Mer sjeldne kreftformer i vulva er maligne melanomer, basalcellekarsinomer, bløtvevssarkomer og cancer i glandulae Bartholini (4).

Kirurgisk behandling av vulvacancer

Kirurgi er den viktigste behandlingsmåte for vulvacancer. I 1912 publiserte Basset (5) kassuistikk om en pasient med clitoriscancer behandlet med kirurgisk en bloc-reseksjon, det vil si at vulva og de regionale lymfeknuter i lyskene ble fjernet i ett sammenhengende vevsstykke. Først tidlig i 1950-årene ble denne kirurgiske teknikken, eventuelt kombinert med bekkenglandeltolett, standardbehandling for vulvacancer (6, 7). Teorien bak et så radikalt inngrep var at vulvacancer er en diffust utbredt sykdom hvor kreftceller invaderer direkte i lymfekar og sprer seg til de regionale lyskeglandler. Også pasienter med tidlig vulvacancer, det vil si der primærtumor er begrenset til vulva og der det klinisk ikke er mistanke om lyskeknutemetastaser, gjennomgikk rutinemessig en bloc-reseksjon. Metoden gav svært gode resultater, med en generell langtidsoverlevelse på 70 %, og ved stadium I en femårsoverlevelse på over 90 % (4, 8).

Imidlertid var komplikasjonsfrekvensen høy. Sårruptur forekom hos opptil 85 % av pasientene, lymfødeme i underekstremitetene hos 30–70 % og genital prolaps og vaginalstriktur hos 15–20 %. I tillegg førte de betydelige anatomiske forandringene etter operasjonen til funksjonelle og psykoseksuelle problemer (1–4, 8–11). Man har derfor i de senere år i økende grad kommet frem til mindre radikale kirurgiske inngrep, og i tillegg er behandlingen blitt mer individualisert. Dette har vært mulig fordi man har fått økt kunnskap om lymfedrenasjen fra vulva, og fordi fremskritt innen tumorbiologi har gitt økt viten om prognostiske faktorer (1–4, 8–19).

Det kanskje viktigste fremskritt i den kirurgiske behandling av tidlig vulvacancer var introduksjonen av en metode hvor man be-

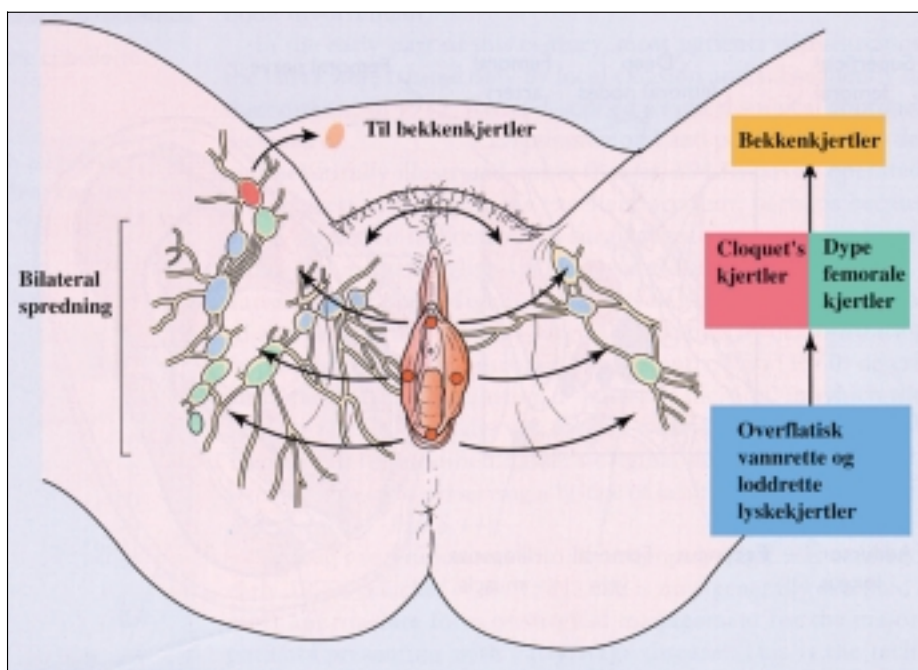
Tabell 1 Stadieinndeling av vulvacancer etter International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) fra 1994

Stadium 0	Carcinoma in situ
Stadium I	Tumor lokalisert til vulva og/eller perineum Største diameter 2 cm eller mindre Ikke palpable lymfeknuter i lyskene <i>Stadium Ia</i> Infiltrasjonsdybde lik 1 mm eller mindre <i>Stadium Ib</i> Infiltrasjonsdybde over 1 mm
Stadium II	Tumor lokalisert til vulva og/eller perineum Største diameter over 2 cm Ikke palpable lymfeknuter i lyskene
Stadium III	Tumor uansett størrelse med spredning til ytre urethra og/eller vagina eller anus og/eller ensidige regionale lymfeknutemetastaser
Stadium IV	<i>Stadium IVa</i> Spredning av tumor til tilgrensende organer <i>Stadium IVb</i> Fjernmetastaser

nyttet tre separate incisjoner, en i vulva og en i hver lyske. Dette førte til redusert morbiditet samtidig som man oppnådde de samme gode resultater som ved en bloc-reseksjon (2–4, 16–19). Ved Det Norske Radiumhospital ble teknikken med tre separate incisjoner innført i begynnelsen av 1980-årene. I perioden 1977–91 ble 89 pasienter med tidlig vulvacancer behandlet med en bloc-reseksjon, og hos 60 pasienter ble tre separate incisjoner benyttet. Komplikasjonsfrekvensen var signifikant høyere i en bloc-gruppen enn i gruppen som var operert med tre separate incisjoner, 51% versus

30% ($p = 0,018$). Det var ingen forskjell i femårsoverlevelse mellom de to gruppene, henholdsvis 76% og 73% (20).

Etter hvert er det kirurgiske inngrepet i vulva blitt ytterligere modifisert. Ved primærtumorer opptil 3 cm i diameter er det tilstrekkelig å gjøre en radikal lokal eksisjon, og således unngå radikal vulvektomi (4, 12, 18, 19, 21–24). Dette har spesielt betydning i de tilfeller hvor tumor er lokalisert nær clitoris, urethra eller anus. For å oppnå lokal kontroll må imidlertid avstanden fra tumor til reseksjonsrendene være minst 2 cm (25, 26).



Figur 1 Diagram over lymfatisk spredning fra vulvacancer. Etter Griffiths og medarbeidere (44)

Metastaser til lyskeglandler er den viktigste prognostiske faktor ved vulvacancer (4, 25, 27–31). Mikrometastaser finnes hos 25–30% av pasientene hvor lyskene er palpatorisk negative (20, 25). Risikoen for lyskeglandelmetastaser øker fra ca. 18% i klinisk stadium 1 til 44% i klinisk stadium 4 (4, 25, 28, 31). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) vedtok derfor i 1988 et kirurgisk stadieinndelings-system for vulvacancer, og i 1994 ble det modifisert ved å innføre substadier ved stadium 1 (tab 1). Her ble den histologiske undersøkelse av lyskeglandlene lagt til grunn (4, 28, 29). Primærtumors diameter og infiltrasjonsdybde er de to viktigste risikofaktorer for glandelmetastaser (4, 25, 30). De fleste studier har vist at risikoen for glandelmetastaser øker med økende tumordiameter (32) og økende infiltrasjonsdybde (25, 33). Kun når tumordiameter er ≤ 2 cm og infiltrasjonsdybden ≤ 1 mm, dvs. FIGO-stadium IA (tab 1) ansees risikoen for lyskeglandelmetastaser å være så liten at det ikke er nødvendig å utføre glandeltoalett (12, 34–38).

Iversen og medarbeidere (8, 12–14) viste at laterale svulster sjelden eller aldri metastaserte til kontralaterale lyskekjertler dersom ipsilaterale kjertler var negative. De fant at lymfedrenasjen fra laterale deler av vulva vesentlig gikk til lyskekjertlene på samme side, mens lymfedrenasjen fra midtlinjestrukturer og fra fremre del av labia minora gikk til begge siders lyskekjertler. De konkluderte med at ipsilateralt lyskeglandeltoalett er tilstrekkelig ved laterale svulster, og bare dersom det påvises metastaser i disse kjertlene er kontralateralt glandeltoalett nødvendig. Ved midtlinjesvulster eller svulster i fremre del av labia minora bør det utføres bilateralt lyskeglandeltoalett.

Metastaser til bekkenglandlene sees svært sjelden i tilfeller hvor lyskeglandlene er negative, og bekkenglandeltoalett synes ikke å bedre prognosen (14, 39). Homesley og medarbeidere viste i en randomisert studie at pasienter med lyskeglandelmetastaser som fikk strålebehandling mot lyske/bekkenfelt postoperativt, hadde signifikant bedre prognose enn pasienter som gjennomgikk bekkenglandeltoalett (15).

Selve omfanget av lyskeglandeltoalett har vært omdiskutert. Enkelte forfattere har hevdet at dersom overflatiske lymfeknuter er negative, er det ikke nødvendig å fjerne de dype, femorale lymfeknutene (23, 40). Andre har funnet at risikoen for residiv i lyskene er signifikant høyere hos pasienter hvor kun de overflatiske lymfeknutene er fjernet enn hos dem hvor det er utført et komplett inguinofemoralt glandeltoalett (41). Residiv i lyskene er nesten alltid fatalt, og det er nå stort sett enighet om at dersom det er indikasjon for lyskeglandeltoalett, skal både overflatiske og dype lymfeknuter fjernes (7, 25). Ettersom mikrometastaser påvises hos ca. 25% av pasientene med klinisk negative lyskeglandler, vil et stort antall

pasienter måtte få utført komplett lyskeglandeltolett for å unngå en liten, men sikker risiko for lyskeresidiv. Ingen radiologiske metoder, inklusive positronemisjonstomografi (PET-skann) (42) og ultralyd (43), gir sikker informasjon om metastasestatus i lyskeglandlene.

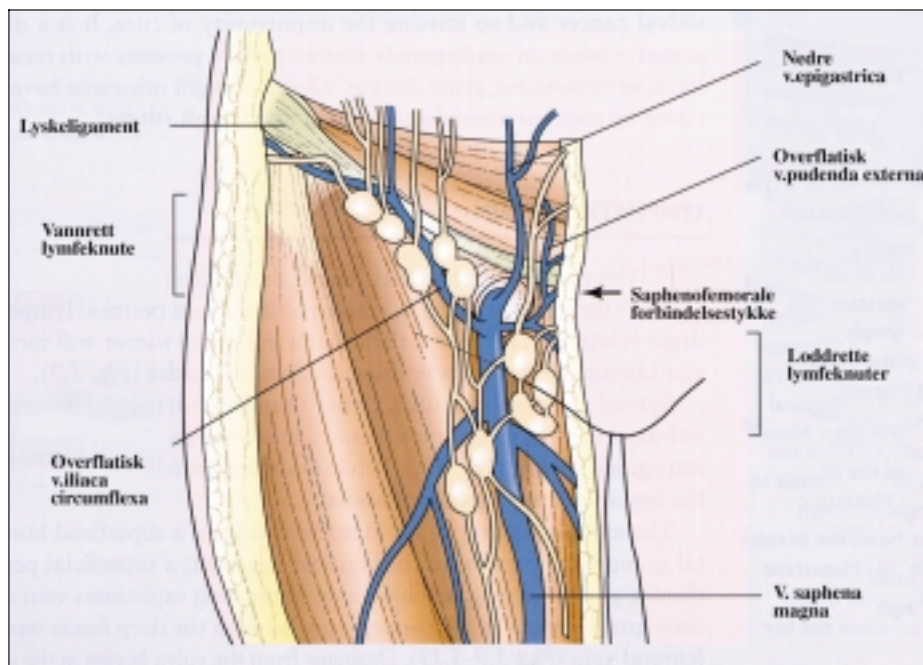
Undersøkelse på vaktpostlymfeknute

Vaktpostlymfeknute (sentinel node) er definert som den første lymfeknuten som mottar lymfedrenasje fra ett bestemt område (fig 1, fig 2) (44). Teorien er at histologisk status i denne knuten er representativ for status i de øvrige lymfeknuter som drenerer det samme området. Det vil si at dersom det ikke påvises metastaser i vaktpostlymfeknuten, vil også de øvrige lymfeknutene være negative, og man kan unnlate å gjøre lymfeknutetolett. Metoden ble først beskrevet av Cabanas (45) ved kirurgisk behandling av peniscancer. Vaktpostlymfeknuten ble visualisert ved at det ble utført lymfangiografi av de dorsale lymfebaner på penis. I 1992 beskrev Morton og medarbeidere (46, 47) bruk av blåfarge (isosulfan blue) for å visualisere lymfedrenasjen fra kutane maligne melanomer. Senere studier har bekreftet betydningen av undersøkelse av vaktpostlymfeknute ved behandling av maligne melanomer (48), og metoden er senere blitt benyttet ved mammacancer (49–52) og vulvacancer (fig 3) (53–64).

Identifikasjon av vaktpostlymfeknute ved vulvacancer ble først beskrevet av Levenback og medarbeidere i 1994 (54, 55), som injiserte isosulfan blue perilesjonalt ved starten av det kirurgiske inngrepet. De fant at histologisk status av vaktpostlymfeknuten var representativ for metastasestatus i lyske-regionene. Imidlertid var blåfargeteknikken lite sensitiv, idet vaktpostlymfeknuteidentifikasjon ikke lyktes i 34 % av tilfellene, og i 24 % var det ingen visualisering av lymfebaner. Tabell 2 gir en oversikt over resultatene av vaktpostlymfeknuteidentifikasjon ved bruk av blåfargeteknikk.

Lymfescintigrafi kombinert med gamma-probeledet kirurgi har vist seg å gi bedre resultater for identifikasjon av vaktpostlymfeknuten enn blåfargeteknikk ved maligne melanomer og ved mammacancer (48–52). Denne metoden er velegnet for identifikasjon av vaktpostlymfeknuten ved vulvacancer.

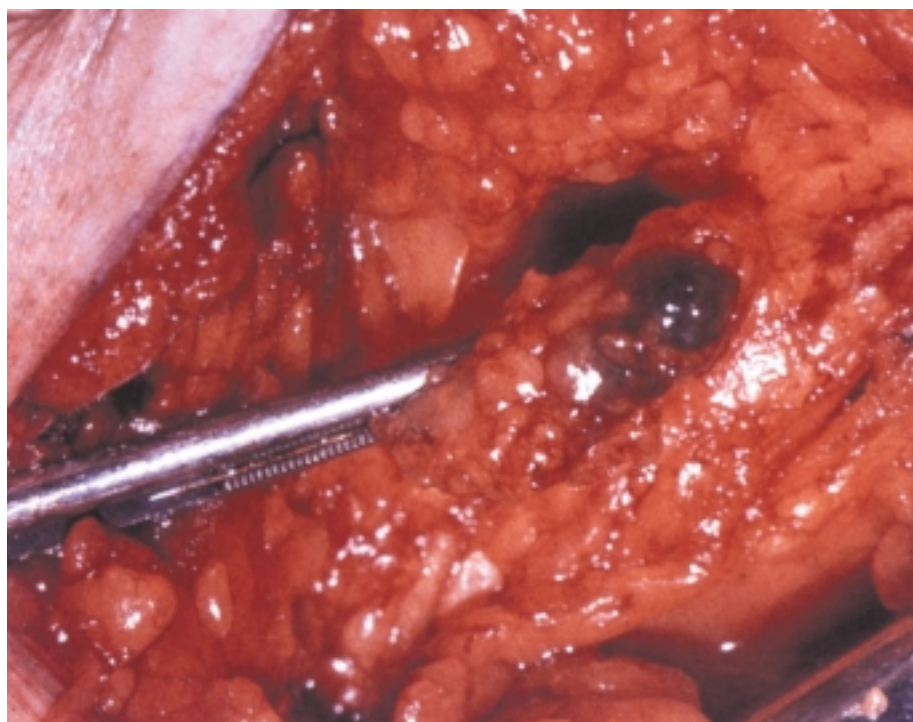
Så langt er de største materialene på henholdsvis 59 og 37 kasuistikker publisert av de Hullu og medarbeidere (58) og De Cicco og medarbeidere (62). De injiserte technetium 99 m (^{99m}Tc) preoperativt og benyttet gammaprobe peroperativt. Den samme teknikken har vært benyttet ved behandling av henholdsvis fem og seks pasienter ved våre institusjoner (fig 4) Av 133 pasienter med vulvacancer der denne radioaktive teknikken er benyttet for identifikasjon av vaktpostlymfeknuten, er den blitt identifisert hos alle (56, 57, 59, 60, 62, upubliserte data).



Figur 2 Høyre lyskes overflatiske lymfeknutestasjoner. Etter Griffiths og medarbeidere (44)

Den radioaktive teknikken synes således å være bedre enn blåfargeteknikken når det gjelder å identifisere vaktpostlymfeknuten (100 % versus 83 %). Dette ble også bekreftet i en studie av de Hullu og medarbeidere, som benyttet både radioaktiv teknikk og blåfargeteknikk (57, 58). Vaktpostlymfeknuten ble identifisert hos alle pasientene. Gamma-probe var viktigst i identifiseringen, ettersom bare 60 % av vaktpostlymfeknutene var blåfarget.

Ved avdeling for gynekologisk onkologi, Det Norske Radiumhospital, har vi brukt kombinasjonsteknikken hos seks pasienter med primær vulvacancer. Vaktpostlymfeknuten ble identifisert hos alle seks. Tre pasienter hadde positive vaktpostlymfeknuter. Hos to av disse var vaktpostlymfeknuten den eneste positive knuten, mens metastaser til øvrige lyskeknuter ble påvist hos den tredje pasienten. En av disse tre pasientene hadde falskt negativ knute ved frysesnitt.



Figur 3 Vaktpostlymfekjertler i venstre lyske identifisert med blåfargeteknikk

Tre pasienter hadde negativ vaktpostlymfeknute og ingen metastaser påvist i de øvrige knutene.

Kombinasjonsteknikken går i korthet ut på at det dagen før operasjonen blir injisert ^{99m}Tc-merket kolloidalt humant serumalbumin (Nanocoll, Nycomed Amersham Sorin, Soluggia, Italia) intradermalt rundt tumor, fordelt på fire injeksjonssteder, 15 MBq i 0,05 ml på hvert sted. Dette gjøres med pasienten i gynekologisk leie. Lokalanestetisk krem påføres området en halv time før prosedyren. Med pasienten i ryggleie og gammakamerahodet plassert parallelt med kroppsoverflaten startes lymfescintigrafien innen fem minutter etter injeksjonen. Det tas først ti ettminutts scintigrammer, deretter treminutters scintigrammer med intervaller til 35 minutter etter injeksjonen, eventuelt lenger inntil vaktpostlymfeknuten visualiseres. Lokaliseringen av vaktpostlymfeknuten markeres på overliggende hud. Operasjonsdagen injiseres 0,5–1,0 ml Patent Blue fargevæske intradermalt i de samme fire lokaliseringsjoner 5–10 minutter før inngrepet starter. Vulvareksjon eller vulvektomi gjøres så etter vanlige retningslinjer. Det legges deretter en incisjon i lysken(e) der vaktpostlymfeknuten er markert. Vaktpostlymfeknuten lokaliseres ved hjelp av en håndholdt gammaprobe (Neoprobe Control Unit Rigs Model 1001) og blåfarging av knutene (fig 3), den fjernes og sendes separat til histologisk frysesnittundersøkelse. Lyskeregiønen undersøkes så for ytterligere radioaktivitet, og eventuelle andre vaktpostlymfeknuter fjernes separat. Deretter gjøres lyskeglandeltolett etter vanlige retningslinjer. Den radioaktive strålingen ved denne prosedyren er meget lav og innebærer ingen risiko for pasienten, avdelingspersonalet eller operasjonsteamet (57).

Lymfeknutemetastaser ble påvist hos 51 av 149 pasienter (34%) hvor vaktpostlymfeknuten var identifisert med blåfargeteknikk, radioaktiv teknikk eller en kombinasjon av disse to teknikker (55–57, 59, 60, 62, upubliserte data). I 15 av 26 tilfeller (57%) var vaktpostlymfeknuten den eneste metastatiske knuten. Lymfeknutemetastaser ble ikke påvist hos noen av pasientene hvor vaktpostlymfeknuten var negativ.

Levenback og medarbeidere (54, 55) identifiserte vaktpostlymfeknuten i forskjellige lokaliseringsjoner superfisielt i lyskeregiønen, f.eks. lateralt for arteria femoralis og medialt nær opptil mons pubis. Hos én pasient var vaktpostlymfeknuten beliggende under den kribriorme fascie lateralt for v. femoralis. Terada og medarbeidere (60, 61) rapporterte liknende funn, med stor variabilitet i lokaliseringsjonen av vaktpostlymfeknuten. De postulerte at denne anatomiske variabiliteten kan forklare at risikoen for tilbakefall i lyskene etter superfisielt glandeltolett er relativt stor.

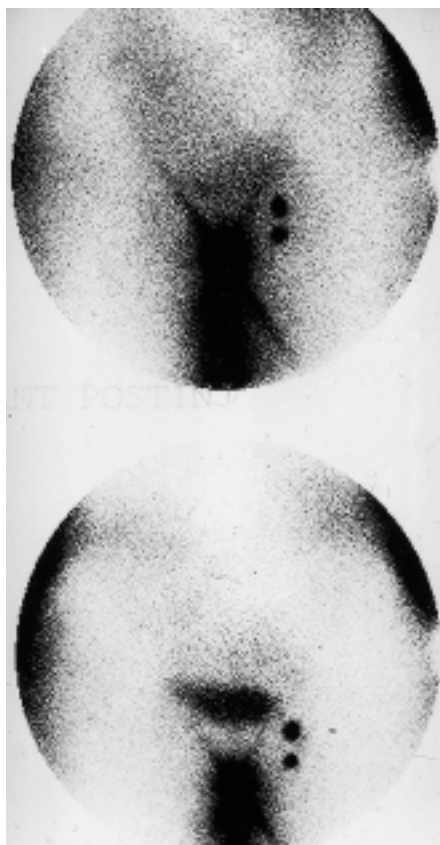
Vaktpostlymfeknuteteknikken innbefatter også en «utvidet» histologisk undersø-

Tabell 2 Vaktpostlymfeknuter identifisert med blåfargeteknikk hos pasienter med vulvacancer (plateepitelkarsinom)

Førsteforfatter	Antall pasienter	Identifikasjon av vaktpostlymfeknuter (%)	
Levenback (55)	21	18	(86)
de Hullu (57)	10	7	(70)
Rodier (59)	6	4	(66)
Terada (60)	9	8	(89)
Scheistrøen ¹	6	6	(100)
Totalt	52	43	(82)

¹Upubliserte data

kelse av den eller de aktuelle knutene. I tillegg til seriesnitt gjennom knuten blir det gjort spesielle immunhistokjemiske farginger med henblikk på tumorantigener. Standard histologisk undersøkelse av lymfeknuter, dvs. hematoksilin/eosinfarging av en «dobbeltknute» (bivalved), vil si at bare en



Figur 4 Pasient med T1 (< 2 cm) plateepitelcancer i venstre labium major med vaktpostlymfekjertler langs venstre vena saphena magna, visualisert en time etter peritumoral instillasjon av radioaktiv ^{99m}Tc. Ingen metastatisk sykdom identifisert i vaktpostlymfekjertelen eller i andre overflatiske eller dype lyskekjertler

liten del av vevet blir undersøkt. Dermed kan mikrometastaser bli oversett. Mikrometastaser er definert som enkeltceller eller små klynger av kreftceller. Disse finnes oftest i en subkapsulær sinus, men kan også sees i den kortikale og i den medullære del av knuten (61, 65). I en studie av Terada og medarbeidere med ti pasienter, ble mikrometastaser i to vaktpostlymfeknuter konstatert først etter seriesnitning (15–20 snitt per knute) og immunhistokjemisk farging for cytokeratinantigen (60, 61). De fant også at oversett mikrometastase i vaktpostlymfeknuten førte til senere residiv i lysken (61). Identifisering av vaktpostlymfeknuten i uvanlige lokaliseringsjoner og utvidet histologisk undersøkelse av vaktpostlymfeknuten for å påvise mikrometastaser vil forhåpentligvis redusere hyppigheten av lyskeresidiv etter kirurgisk behandling av vulvacancer.

Litteratur

1. Tropé CG, Makar AP. Epidemiology, etiology, screening, prevention and diagnosis in female genital cancer. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 908–19.
2. Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SC, Osborne R, DePetrillo AD. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 9–21.
3. Cavangh D, Fiorica JV, Hoffman MS, Roberts W, Bryson P, LaPolla J et al. Invasive carcinoma of vulva. Changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1007–15.
4. Morgan MK, Mikuta JJ. Surgical management of vulvar cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 168–72.
5. Bassett T. Traitement chirurgical operatoire de l'epithelioma primitif du clitoris. *Rev Chir* 1912; 46: 546–70.
6. Taussing FJ. Cancer of the vulva: an analysis of 155 cases (1911–1940). *Am J Obstet Gynecol* 1949; 40: 764–79.
7. Way S. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 692–7.
8. Iversen T, Aalders JG, Christensen A, Kolstad P. Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of 424 patients, 1956–1974. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 271–9.
9. Green MS, Naumann RW, Elliot M, Hall JB, Higgins RV, Grigsby JH. Sexual dysfunction following vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 73–7.
10. Sutton GP, Miser MR, Stehman FB, Look KY, Ehrlich CE. Trends in the operative management of invasive squamous carcinoma of the vulva at Indiana University, 1974 to 1988. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1472–81.
11. Malfetano JH. Current management and treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 354–8.
12. Iversen T, Abeler V, Aalders J. Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 85–9.
13. Iversen T, Aas M. The lymph drainage of the vulva. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 179–89.
14. Iversen T. Squamous cell carcinoma of the vulva. Localization of the primary tumor and lymph node metastases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 211–14.
15. 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; 86: 733–40.
16. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Casraldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 574–9.

→

17. Hopkins MP, Reid G, Morley GW. The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1001–4.
18. Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 328–32.
19. Hacker NF. Current treatment of small vulvar cancers. *Oncology (Huntingt)* 1990; 4: 21–5.
20. Scheistrøen M, Nesland JM, Tropé C. Surgery in early vulvar cancer. The Norwegian experience 1977–1991. *Eur J Gynaecol Oncol*, accepted for publishing.
21. Wharton JT, Gallager S, Rutledge FN. Microinvasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 159–62.
22. Parker RT, Duncan I, Rampone J, Creasman W. Operative management of early invasive epidermoid carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 349–55.
23. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 825–32.
24. Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell MF, Atkinson EN, Bass S, McGuffee et al. Prognostic indicators for invasive carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 239–44.
25. Van der Velden K. Some aspects of the management of squamous cell carcinoma of the vulva. *Doktoravhandling*. Utrecht: University of Utrecht, 1996.
26. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek J. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 309–14.
27. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 157–8.
28. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A et al. 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: 997–1004.
29. AJCC cancer staging manual, American Joint Committee on Cancer. 5. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 181–4.
30. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LK, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 408–12.
31. Hacker NF. Surgery for gynecologic cancer: results since the introduction of radical operations. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1990; 30: 24–8.
32. Podczaski E, Sexton M, Kaminski P, Singapur K, Sorosky J, Larson J et al. Recurrent carcinoma of the vulva after conservative treatment for «microinvasive» disease. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 65–8.
33. Franklin EW, Rutledge FW. Prognostic factors in epidermoid carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 892–7.
34. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 155–62.
35. Homesley HD. Management of vulvar cancer. *Cancer* 1995; 76 (suppl 10): 2159–70.
36. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1993; 49: 279–83.
37. Binder SW, Huang I. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 9–16.
38. Kelley JL, Burke TW, Tornos C, Morris M, Gershenson DM, Silva EG et al. Minimally invasive vulvar carcinoma: an indication for conservative surgical therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 240–4.
39. Morley GW. Infiltrative carcinoma of the vulva: results of surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 874.
40. Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, Di Saia PT. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 352–7.
41. Stehman FB, Bundy BN, Ball H, Clarke-Pearson DL. Sites of failure and times to failure in carcinoma of the vulva treated conservatively: a Gynecologic Oncologic Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1128–33.
42. de Hullu JA, Pruijm J, Que TH, Aalders JG, Boonstra H, Vaalburg W et al. Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L-[1-(11)c]-tyrosine positron emission tomography. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 141–6.
43. Abang-Mohammed DK, Uberoi R, Lopes A, Monaghan JM. Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 93–6.
44. Griffiths CT. Carcinoma of the vulva. I: Griffiths CT, Silverstone A, Tobias J, Benjamin E, red. *Gynecologic oncology*. London: Mosby-Wolfe, 1997: 79–95.
45. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–66.
46. Morton D, Wen D, Cochran A. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: an alternative to routine elective lymphadenectomy or «watch and wait». *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 247–59.
47. Morton D, Wen D, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392–9.
48. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localisation in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303–8.
49. Veronesi U, Paganelli G, Balimberti V, Viale G, De Cicco C, Luini A et al. Sentinel node biopsy can avoid axillary dissection in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864–7.
50. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klinberg VS, Shriver C et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941–6.
51. Pijpers R. Sentinel node imaging and detection in melanoma and breast cancer. *Doktoravhandling*. Amsterdam: Free University of Amsterdam, 1999.
52. Koops HS, Doting MH, de Vries J, Tiebosch AT, Plukker JT, Hoekstra HJ et al. Sentinel node biopsy as a surgical staging method for solid tumors. *Radiother Oncol* 1999; 51: 1–7.
53. Barton DP, Breman C, Cavanagh D, Roberts WS, Hoffman MS, Fiorica JV et al. Lymphoscintigraphy in vulvar cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 341–4.
54. Levenback C, Burke TW, Gershenson D, Morris M, Malpica A, Merrick IR. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 163–7.
55. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas K, Gershenson D. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 216–20.
56. DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 425–8.
57. de Hullu JA, Doting E, Piers DA, Hollema H, Aalders JG, Koops HS 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.
58. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RHM, van Diest PJ, Maurits MJE et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2811–6.
59. Rodier JF, Routiot T, David A, Ott G, Schneegans O, Ghnassia JP. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study. *Oncol Rep* 1999; 6: 1249–52.
60. 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. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 65–9.
61. Terada K, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 40–4.
62. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremones M, Fiorenza M et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 295–9.
63. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 215–20.
64. Cady B. Sentinel node procedure in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2795–7.
65. Kuhn JA, McCarty TM. Malignant melanoma and the sentinel lymph node biopsy. *Cancer Invest* 1999; 17: 39–46.

○