

Tratamiento de las Regiones Inguinales con Ganglio Centinela en Estadios Iniciales de Cáncer de Vulva

AUTORES: Riegé RM, Costa J, Rosatelli SO

INSTITUCIÓN: Instituto de Ginecología – Sanatorio Los Arroyos. Rosario, Santa Fe.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la aplicabilidad de la técnica de ganglio centinela, los hallazgos y el seguimiento en el tratamiento de las regiones inguinales en los estadios iniciales de cáncer de vulva.

Material y método: Estudio prospectivo. Se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva, Estadios IA y IB, con tumor de hasta 4 cm y profundidad mayor a 1 mm. Se realizó inyección peritumoral al momento de la inducción, 2 mCi de Tecnecio (Tc99) y luego Azul Patente al 2%. Se utilizó sonda gamma probe para la detección intraoperatoria del radiotrazador. En todos los casos se efectuó resección oncológica con más de 1 cm de límites quirúrgicos.

Resultados: Se identificó al menos 1 ganglio centinela en todas las pacientes (Tasa de detección: 100%), tanto unilaterales (37.9%) como bilaterales (62.1%). Todos los ganglios centinelas fueron hallados en la zona superficial, excepto uno que se ubicó en la región profunda correspondiente a un tumor en la horquilla vulvar. Se encontraron 6 casos (20.7%) con ganglio centinela positivo a los cuales a 5 se les realizó linfadenectomía inguinal; 4 con metástasis submasivas y dos con micrometástasis. Los casos con ganglios centinelas negativos no presentaron recaídas ganglionares. El 75.9% de las pacientes se encuentra sin evidencia de enfermedad (SEE), el 10.3% falleció por progresión de la enfermedad y el 13.8% murió por otra causa.

Conclusión: La técnica de ganglio centinela es una alternativa razonable y segura para reemplazar la linfadenectomía inguino-femoral en mujeres con estadio inicial de cáncer de vulva de hasta 4 cm de diámetro.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva constituye el 3% de los cánceres ginecológicos. Con una tasa de incidencia anual de 2 a 3 casos por 100 000 mujeres en América del Norte, América del Sur y Europa. Más del 50% se diagnostica en mujeres mayores de 67 años (1,2). En nuestro medio no existen datos sobre registros que hablen de la incidencia y mortalidad en cáncer de vulva.

El tratamiento estándar consiste en la escisión radical del tumor primario y linfadenectomía inguino-femoral uni o bilateral según la ubicación del tumor y el compromiso ganglionar contralateral. Incluso con el uso de modernas técnicas quirúrgicas, más de la mitad de las mujeres que se someten a un tratamiento por cáncer vulvar van a sufrir complicaciones quirúrgicas (3). De las cuales, la dehiscencia de la herida, las infecciones agudas, y el linfocele son complicaciones frecuentes a corto plazo; mientras que el linfedema y la celulitis pueden traer inconvenientes de por vida. Desafortunadamente, en el siglo pasado, ha habido pocos avances en el tratamiento del

linfedema más allá de la prevención mediante la extirpación de menos ganglios linfáticos y la no irradiación de las cadenas inguinales en algunas mujeres (4).

La sobrevida depende principalmente del estadio tumoral. Los factores relacionados con el tumor primario que influyen en el pronóstico incluyen, la profundidad de la invasión, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, el estado de los márgenes, y compromiso del espacio linfo-vascular. Pero el factor pronóstico más importante en las pacientes con cáncer vulvar es el estado de los ganglios linfáticos inguino-femoral (5).

El ganglio centinela se define como el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el drenaje del tumor primario. La validez del concepto se refiere a la conclusión de que el ganglio centinela puede predecir con exactitud el estado de los ganglios linfáticos en el grupo correspondiente. El aumento del uso de esta técnica podría revolucionar potencialmente la calidad de vida de las pacientes con cáncer ginecológico, sin dejar de ofrecer la información necesaria que brinde seguridad oncológica para evaluar pronóstico y establecer conducta terapéuticas. Se sugiere con este enfoque que la linfadenectomía expone a las pacientes a complicaciones resultantes del procedimiento sin ningún beneficio terapéutico (6).

MATERIAL Y METODOS

Población de estudio

Entre Octubre de 2002 y Diciembre de 2012, se realizó un ensayo prospectivo para evaluar pacientes con cáncer de vulva y valorar la factibilidad en la realización de ganglio centinela (GC), se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de carcinoma de vulva, con estadio clínico inicial: IA y IB, sin ganglio sospechosos de metástasis, con tumor de hasta 4 cm y profundidad mayor a 1 mm. Las pacientes con estadios superiores, o ganglios clínicamente sospechosos fueron excluidas. Todas las pacientes firmaron *Consentimiento Informado* para la participación en el estudio. El equipo quirúrgico presentaba experiencia previa en la detección de ganglio centinela en cáncer de vulva, marcadas solamente con azul patente (dichas pacientes que no fueron incluidas en éste estudio) y en cáncer de mama con posterior linfadenectomía.

Técnica Quirúrgica

Se realizó inyección peritumoral al momento de la inducción anestésica de 2 mCi de Tecnecio (Tc99) y luego 2 ml de Azul Patente al 2%. Se utilizó sonda gamma probe para la detección intraoperatoria del radiotrazador. En todos los casos se efectuó resección oncológica con límites de más de 1 cm del tumor vulvar. Se realizó linfadenectomía (LDT) en los casos que el GC inguinal fuera positivo en el estudio por congelación y en casos de hallazgos positivos post estudio seriado se completó el vaciamiento .

Se efectuó de manera intraoperatoria la congelación de los ganglios centinelas. El material fue incluido en parafina y se obtuvieron cortes de 2 micras de espesor que luego se colorearon con hematoxilina-eosina. Posteriormente se realizó por diferido el estudio seriado de los mismos.

Análisis Estadísticos

Se ejecutó un análisis descriptivo con cálculo de frecuencias, medidas de posición y dispersión utilizando el software SPSS 15.0

RESULTADOS

Se analizaron veintinueve mujeres con cáncer de vulva estadio clínico IA y IB. Las pacientes tenían una edad promedio de 64 años (rango 43-89). Todas fueron sometidas a detección del ganglio centinela con escisión radical del tumor vulvar; los detalles se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de las pacientes, estadios FIGO y detalles histológicos

Edad media	64 (rango 43-89)	
Estadios FIGO		
Estadio IA	14	(47%)
Estadio IB	15	(53%)
Localización del tumor		
Línea Media	18	(62%)
Lateral	11	(38%)
Profundidad de invasión		
1,1-3 mm	14	(47%)
3,1-5 mm	8	(30%)
>5 mm	7	(23%)
Histología		
Epidermoide	26	(90%)
Verrugoso de Ackerman*	3	(10%)

*Variedad poco agresiva de carcinoma epidermoide

Once pacientes tenían tumores laterales, y 18 tenían tumores centrales o a una distancia menor de 1 cm de la línea media, a estos se le realizó ganglio centinela bilateral, mientras que en los del primer grupo solamente se buscó el ganglio centinela en la región inguinal ipsilateral al tumor y en caso de marcar en forma contralateral con la sonda también se extirpo.

Se identificó al menos 1 ganglio centinela en todas las pacientes (Tasa de detección 100%). De los cuales 37,9% eran unilaterales y el resto, un 62,1% bilaterales los cuales correspondían a tumores de la línea media. Hubo un promedio de 2,72 ganglios centinelas disecados.

Todos los ganglios centinelas fueron hallados en la región inguinal superficial (por encima de la fascia cribiforme), en posición cefálica y medial con respecto al pliegue inguinal; excepto uno que se ubicó en la región profunda, el cual correspondía a un tumor de la horquilla vulvar.

Se encontraron 6 casos (20.7%) con ganglio centinela positivo a los cuales se les realizó linfadenectomía inguinal: 4 con metástasis submasivas y 2 con micrometástasis. Estas 2 últimos se descubrieron en estudio diferido, a una paciente se le completo el vaciamiento ganglionar posterior y a la otra se le indicó irradiar por su riesgo quirúrgico aumentado.

Todos los ganglios centinelas positivos tenían tumores vulvares con una profundidad de invasión de más de 0,5 cm ($p=0.022$), asimismo dichos tumores median más de 2 cm de diámetro ($p=0.023$). Ambos resultados fueron estadísticamente significativos (Tabla 2). Al completar la linfadenectomía no se encontraron ganglios metastásicos adicionales.

Tabla 2. Características tumorales en los ganglios centinelas positivos

Tamaño tumoral*		
>2cm	6	(100%)
Grado nuclear		
1	1	(15%)
2	4	(60%)
3	1	(15%)
Prof. Invasión**		
>5mm	6	(100%)

*(p=0.023): resultado estadísticamente significativo

***(p=0.022): resultado estadísticamente significativo

Se efectuaron 10 linfadenectomías con 11,8 ganglios extirpado en promedio. A 5 se le realizó técnica de GC y posterior vaciamiento como curva de aprendizaje, 4 tenían ganglio centinela positivo en la congelación, y a una paciente se le completó la linfadenectomía en un segundo tiempo quirúrgico por presentar micrometástasis en el estudio seriado.

El tamaño tumoral promedio fue de 2,4 cm, con un rango 0,7-4,0 cm. 14 pacientes se clasificaron clínicamente como estadio IA y 15 como estadio IB.

En el seguimiento de las pacientes, los casos con ganglios centinelas negativos no presentaron recaídas ganglionares.

Con respecto a la evolución, el 75.9% de las pacientes se encuentra sin evidencia de enfermedad (SEE), el 10.3% falleció por progresión de la enfermedad, y el 13.8% murió por otra causa. Todos los casos que fallecieron por progresión de la enfermedad habían tenido ganglio centinela positivo en la cirugía y poseían macrometástasis en la anatomía patológica.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, el mismo equipo quirúrgico que realizó ganglio centinela en cáncer de vulva, presentaba experiencia previa en cáncer de mama, con más de 30 casos para detección de GC y 10 casos de cáncer de vulva, marcadas solamente con azul patente realizándoles posteriormente linfadenectomía tanto axilar como inguinofemoral (dichas pacientes no fueron incluidas en el presente estudio). En un metaanálisis publicado en The American Journal of Surgery, en el que evaluaron 110 experiencias de distintos cirujanos, se concluye que la curva de aprendizaje necesaria para la realización de ganglio centinela en mama no es fija para todos los especialistas, y dependiendo del centro donde trabajen esta puede variar entre 20-60 casos para considerarse capaz de dominar la técnica (7).

El carcinoma verrugoso es una variedad infrecuente de carcinoma epidermoide. La lesión crece lentamente y tiene límites regulares que más que invadir los bordes, los empujan. Rara vez hace metástasis a los ganglios linfáticos, pero puede ser localmente destructivo. De manera característica, existe un acuerdo general que el tratamiento principal, es la resección con márgenes libres (8). En el caso de nuestras 3 pacientes, se decidió realizar técnica de ganglio centinela porque el diagnóstico definitivo se obtuvo con la pieza

quirúrgica completa, ya que en la biopsia incisional previa el diagnóstico fue de un carcinoma epidermoide clásico.

Nuestro estudio prospectivo demostró que la técnica combinada con azul patente y Tc99 es un método válido y seguro para la detección de ganglio centinela en las pacientes con estadios iniciales de cáncer de vulva. La técnica del ganglio centinela tiene una buena sensibilidad y especificidad para detectar la afectación ganglionar y reducir al mínimo la morbilidad postoperatoria (9). Nuestro porcentaje de detección de ganglios metastásicos fue del 20,7% de los casos, los cuales son resultados similares a otros estudios, los que demuestran que en los estadios clínicos iniciales de cáncer vulvar (IA y IB) la probabilidad de afectación ganglionar inguinofemoral es sólo del 10 al 26% (10,11). Estos datos sugieren que más del 70% de las pacientes son sometidas a un tratamiento excesivo cuando se realiza linfadenectomía inguinal electiva, la cual se asocia a frecuentes complicaciones, como la dehiscencia de colgajos, infección, y linfocelos, que alargan el postoperatorio, aumentan el riesgo de trombosis, y como complicación tardía presentan linfedemas, ocasionando así una notable disminución de la calidad de vida y afectando el bienestar psicológico y sexual de estas mujeres, además dejando secuelas que obligan a rehabilitaciones prolongadas (12).

Al igual que en nuestro estudio, la mayoría de los trabajos publicados indican una tasa de detección satisfactoria cercana al 100% usando ambos métodos, el de tinción y el de radiomarcación (13,14); mientras que en trabajos como los Levenback y Ansink et al. que usan solamente colorante vital, las tasas de detección oscilan entre el 56 y 86% (15-17). En base a esta experiencia consideramos que la aplicación combinada del azul patente y el Tc99, no agrega complicaciones adicionales y facilita la individualización ganglionar ya que aumenta la tasa de detección.

La idea de ganglio centinela (GC) como primer ganglio al que drena un tumor maligno y cuyo estado es indicativo del resto de ganglios de dicha región, ya ha sido validada en pacientes con melanoma cutáneo y cáncer de mama. Si es negativo, la posibilidad de afectación del resto de los ganglios es mínima, al igual que el índice de recaídas locales (18,19). Si bien, en el cáncer de mama la mayoría de los pacientes reciben tratamiento adyuvante, ya sea esta, radioterapia, hormonoterapia y/o quimioterapia, que puede al menos en parte compensar la enfermedad residual mínima, todo lo contrario ocurre en el cáncer de vulva, en el que la terapia adyuvante no ha sido bien establecida, y la enfermedad residual o recaída inguinal termina siendo fatal en la mayoría de los casos (20).

El concepto de micrometástasis (MM) se define como un foco de enfermedad metastásica de entre 0,2 y 2mm de diámetro. Para diagnosticar las mismas, se requiere un estudio con cortes seriados y tinciones inmunohistoquímicas, lo que permite detectar MM en 10 a 30% de ganglios negativos con el estudio convencional (21). En nuestro estudio, a pesar de no haber realizado técnica de inmunohistoquímica, igualmente se detectaron dos casos de MM con el estudio seriado de los ganglios. Aunque no sabemos si hubiésemos encontrado más casos, datos recientes han demostrado que el aditamento de inmunohistoquímica a la ultraestadificación con H-E para la evaluación del ganglio centinela, no aumenta la tasa de detección de micrometástasis (22).

Otros, como De Hullu et al. detectaron por estudio seriado e inmunohistoquímica, cuatro metástasis adicionales de 102 GCs negativos (4/102, 4%); mientras que Terada et al. reportó un porcentaje mayor en su estudio (2/14, 14%) (23,24).

Los falsos negativos del GC dependen de la minuciosidad del estudio histológico ya que la simple bisección de los ganglios y estudio microscópico convencional no es adecuado

para la identificación de MM (21). El valor pronóstico de las micrometástasis debería ser confirmado con estudios adicionales.

En nuestro estudio todos los GC fueron hallados en la región inguinal superficial, excepto uno que se ubicó en la región profunda por debajo de la fascia cribiforme, el mismo correspondía a un tumor en la horquilla vulvar. Esto es poco común, ya que numerosas publicaciones hablan de la diseminación ordenada de los ganglios linfáticos, recorriendo los ganglios inguinales superficiales, profundos y finalmente los pelvianos. Esto puede ser homolateral para los tumores laterales, y bilateral para los tumores de la línea media, debido al entrecruzamiento de los vasos linfáticos; solamente el clítoris posee algunos linfáticos, de escasa relevancia clínica, que drenan directamente a la región inguinal profunda. (8,25-27). El caso de nuestra paciente podría deberse a alguna alteración anatómica no descrita en la literatura.

Una preocupación persistente acerca del ganglio centinela en el cáncer de vulva, es la frecuencia de recurrencias del tumor inguinal en pacientes con ganglio centinela negativo. En un estudio observacional multicéntrico, realizado en Europa y con base en Holanda, el GROINS V (Gronigen International Sentinel Nodes Vulva), Van Der Zee y col. realizaron un seguimiento de 35 meses a 259 pacientes, las cuales tenían tumores <4cm de diámetro, GC negativo, y no habían recibido terapia adyuvante. Observaron solamente 6 recurrencias (2,3%) y una sobrevida a 3 años del 97%. Estos autores concluyeron que la disección del ganglio centinela se debe ofrecer a pacientes seleccionadas con cáncer de vulva en estadios iniciales, como un medio para evitar la morbilidad postoperatoria asociada con linfadenectomía inguinofemoral (28). Coincidiendo con la tendencia actual de limitar al máximo la frecuencia de complicaciones post operatorias invalidantes en pacientes portadoras de un carcinoma vulvar, sin por ello afectar su pronóstico. Nosotros de la misma manera, no presentamos recurrencias inguinales en las pacientes con GC negativo, obviamente nuestro volumen de pacientes es mucho menor, pero la tendencia se mantiene semejante a este grupo.

El GOG (Gynecologic Oncology Group) en el pasado realizó dos intentos para reemplazar la linfadenectomía inguinofemoral completa con una técnica quirúrgica menos radical o mediante radioterapia inguinal, pero ambas fueron un fracaso (29,30).

Recientemente, se publicó un estudio Fase III, el GOG 173, donde Levenback y col. realizaron un ensayo prospectivo multicéntrico, para determinar si la técnica de GC podría reemplazar a la linfadenectomía inguinofemoral y convertirse en el tratamiento estándar en mujeres con cáncer de vulva. Obtuvieron resultados similares al grupo europeo y afirmaron que tanto el GROINS V como el GOG 173 proporcionan evidencia suficiente para determinar que el GC debe ofrecerse a pacientes bien seleccionadas las que deben ser tratadas por los ginecólogos oncólogos bien formados y entrenados (31).

Si los métodos no invasivos lograrían predecir la afectación ganglionar en carcinoma vulvar, se podría abolir la necesidad de la estadificación quirúrgica. Sin embargo, la estadificación clínica y la ecografía fueron decepcionantes, teniendo una baja sensibilidad y especificidad (32,33). La Resonancia Magnética Nuclear no mejoró estos valores y mostró una sensibilidad de 50-89% (34). Lo mismo ocurrió con el PET scan, que presenta una sensibilidad del 62 al 67% (35). Por lo tanto, la estadificación quirúrgica actualmente sigue siendo el estándar en el cáncer de vulva. En este contexto, GC proporciona una técnica precisa y segura con una morbilidad significativamente menor en comparación con la linfadenectomía convencional.

CONCLUSIÓN

La técnica de ganglio centinela es una alternativa razonable y segura para reemplazar la linfadenectomía inguino-femoral en mujeres con estadio inicial de cáncer de vulva de hasta 4 cm de diámetro, es importante que el equipo quirúrgico posea experiencia y conocimiento previo en ginecología oncológica y en cáncer de mama para una correcta selección de las pacientes y adecuada realización de la técnica de ganglio centinela.

REFERENCIAS

1. Canlorbe G, Rouzier R, Bendifallah S, Che´reau E. Impact sur la survie de la proce´dure du ganglion sentinelle dans le cancer de la vulve : analyse de la SEER database. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité* 40 (2012) 647–651
2. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2003 Incidence and Mortality. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2006
3. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, et al: Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 13:522-527, 2003
4. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3786-91
5. 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;164:997–1003.
6. Zivanovic O, Khoury-Collado F, Nadeem R, Abu-Rustum M, Gemignani L. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma, Cervical Cancer, and Endometrial Cancer. *The Oncologist* 2009;14:695–705
7. Sanidas EE, de Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *The American Journal of Surgery* 185 (2003) 202–210.
8. Rock JA. *Te Linde Ginecología Quirúrgica*. 9° edición. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2006. Tomo 2, pag. 1389-1426.
9. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60:277-300, 2010
10. 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.
11. de Hullu JA, Oonk MH, van der Zee AG. Modern management of vulvar cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:65–72.
12. Oonk MH, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, Van der Zee AG. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009;113:301–5.

13. Rob L, Robova H, Pluta M, et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. In J Gynecol Cancer. 2007;17:147Y153.
14. Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al. Sentinel lymph node in vulvar cancer. Cancer. 2007;110:1015Y1023.
15. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative Lymphatic Mapping for Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84:163-7.
16. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas K, Gershenson D: Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 59:216- 220, 1995.
17. 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;86:652–656.
18. Morton DL, Wen DR, 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.
19. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negativelymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864–7
20. Gonzalez Bosquet J, Margrinal JF, Gaffey TA, Hernandez JL, Webb MJ, Cliby WA, Podratz KC. Long term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2005;97:823–33.
21. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group: Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastasis from breast cancer. *Lancet* 335:1565-1668, 1990
22. Moore RG, Granai CO, Gajewski W, Gordinier M, Steinhoff MM (2003) Pathologic evaluation of inguinal lymph nodes in vulvar cancer patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining. *Gynecol Oncol* 91:378–382
23. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ et al (2000) Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 18:2811–2816
24. Terada KY, et al.: Sentinel Node Dissection and Ultrastaging in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Gynecol Oncol* 76:40-44, 2000
25. Plentl AA and Friedman E, *Lymphatic System of the Female Genitalia: The Morphologic Basis of Oncologic Diagnosis and Therapy*, Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 1971.
26. D. C. Figge, H. K. Tamimi, and B. E. Greer, "Lymphatic spread in carcinoma of the vulva," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 152, no. 4, pp. 387–394, 1985.
27. Rouvière H; Delamas A. *Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional*. 10° edición. Barcelona: Masson, 1999. Tomo II, pag. 558-564.
28. Van Der Zee AGJ, Oonk M H, De Hullu J A et al., "Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 6, pp. 884–889, 2008
29. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, et al: 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* 79:490-497, 1992

30. Stehman FB, Bundy BN, 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* 24:389-396, 1992
31. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ, Linda Van Le, Trimble CL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 30:3786-3791.
32. Hall TB, Barton DP, Trott PA, Nasiri N, Shepherd JH, Thomas JM, et al. The role of ultrasound-guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: 5-year experience in 44 patients. *Clin Radiol*. 2003;58:367–71.
33. Oonk MHM, Holleman H, de Hullu JA, van der Zee AGJ. Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:936–71.
34. Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM, van der Velden J, Bossuyt PMM, Zwindermann AH, Stoker J. Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva varcinoma? *Gynecol Oncol*. 2006;106:1001–6.
35. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegal BA, et al. Prospective evalutation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;85:179–84.