

Utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de vulva en estadios iniciales

José Antonio Lojo Ramírez¹, Rosa María Álvarez-Pérez¹, Irene Acevedo Báñez¹, Víctor Andrés Marín Oyaga², Maria Eugenia Jiménez Piñanes³, José Antonio Vargas Lazcano³, Isabel Borrego Dorado¹.

1 - Unidad de Diagnóstico por la Imagen, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España..

2 - Unidad de Diagnóstico por la Imagen, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. Servicio de Medicina Nuclear, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia..

3 - Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España..

Resumen

Introducción. La finalidad fue evaluar la utilidad de la técnica de localización del ganglio centinela (GC) en pacientes con cáncer de vulva en estadios iniciales. **Material y método.** Estudio retrospectivo (mayo de 2009 a junio de 2013) incluyendo 26 pacientes, con una media de edad de 66,1 años y los siguientes criterios de inclusión: Tumor menor o igual a 2 cm limitado a vulva, de hasta 3 cm en localizaciones laterales; uretra, vagina y ano respetados, ganglios linfáticos clínicamente negativos y que la localización permitiera administrar 3-4 inyecciones perilesionales. Se les realizó biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) tras la inyección peritumoral de 148MBq de nanocoloides de albúmina humana marcados con 99mTc y se obtuvieron imágenes sectoriales precoces y tardías de abdomen/pelvis, y SPECT/CT de pelvis. Se localizaron intraoperatoriamente los GC mediante sonda gammadetectora y minigammacámara portátil. Se realizó un seguimiento medio de 42,3 meses. **Resultados.** La linfogammagrafía permitió detectar GC en 25/26 pacientes (96,2%), observándose drenaje linfático unilateral en 15 (57,7%), bilateral en 10 (38,5%) y ausencia de migración en 1 (3,8%). Intraoperatoriamente se localizaron GC en todas las pacientes en las que linfogammagráficamente se habían visualizado, extirpándose una media de 2,5 GC. Presentaron GC patológicos 4 pacientes, realizándose linfadenectomía inguinal bilateral más radioterapia a 2, y sólo linfadenectomía o radioterapia a las restantes. Las pacientes con GC no patológicos, no tuvieron complicaciones postquirúrgicas ni recidiva ganglionar en una media de seguimiento de 42,3 meses. **Conclusiones.** La BSGC en el cáncer vulvar en estadios iniciales es una técnica útil, aplicable y segura, con resultados óptimos.

Palabras clave: Cáncer, Vulva, Linfogammagrafía, Ganglio centinela.

Abstract

Introduction. The aim was to assess the usefulness of the sentinel lymph node (SLN) location technique in patients with early-stage vulvar cancer. **Material and method.** A retrospective study was made between May 2009 and June 2013 including 26 patients, with mean age of 66,1 years and the following inclusion criteria: tumor equal to or less than 2 cm limited to vulva, up to 3 cm in side locations, urethra, vagina and anus preserved, lymph nodes clinically negative, and be able to administrate 3-4 perilesional injections. Sentinel lymph node biopsy were performed after the injection of 148 Mbq of 99mTc-labeled nanocolloid human albumin, and sectorial early and late images of the abdomen/pelvis and SPECT/CT of pelvis were obtained. Intraoperative SLN were located through gamma probe and mini gamma-camera. Mean follow-up was 42,3 months. **Results.** The lymphoscintigraphy allowed to detect the SLN in 25/26 patients (96.2%), with unilateral lymphatic drainage in 15 (57.7%), bilateral in 10 (38.5%), and no migration in 1 (3.8%). Intraoperatively, SLN were found in all patients in whom there had been identification through lymphoscintigraphy, removing an average of 2.5 SLN. Four patients had pathological SLN, performing bilateral inguinal lymphadenectomy and radiotherapy to two of them, only bilateral-inguinal-lymphadenectomy to one of them, and radiotherapy only to the last one. Patients with no pathological SLN, had no post-operative complications or nodal recurrence at an average of 42.3 months. **Conclusion.** The SNL biopsy in early-stage vulvar cancer is a useful, applicable and safe technique with optimal results.

Keywords: Cancer, Vulvar, Lymphoscintigraphy, Sentinel lymph-node.

Introducción

El cáncer de vulva es un tumor maligno femenino poco frecuente, con una incidencia de 3000 casos nuevos por año en Europa. Representa del 3 al 5% de todos los cánceres ginecológicos ⁽¹⁾. La afectación linfática regional es uno de los factores pronósticos más importantes en la evolución clínica de los pacientes con tumores sólidos ⁽²⁾; de hecho, se ha observado una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 97,9% en pacientes intervenidas de cáncer de vulva con tumores menores de 2 cm y ganglios linfáticos inguinales negativos, y del 87,4% con tumores de entre 2,1 y 8 cm y ganglios linfáticos inguinales negativos ⁽³⁾. Sin embargo, la supervivencia en caso de afectación ganglionar en estadios I y II se reduce a una tercera parte ⁽⁴⁾.

El tratamiento clásico del cáncer vulvar en estadios iniciales, consiste en la escisión radical del tumor con linfadenectomía selectiva inguinofemoral. La eficacia de este tratamiento quirúrgico es aceptable, con una tasa de recurrencia linfática inguinal de entre 1 y 10% ^(3,5). De cualquier forma, sólo del 25 al 35% de pacientes con enfermedad en estadios iniciales presentan metástasis linfáticas, estando las pacientes restantes libres de enfermedad linfática a distancia ⁽⁶⁾. Estos valores son relevantes, dada la elevada tasa de complicaciones y morbilidad que presenta esta técnica, tanto en la etapa precoz (primeros 30 días) como tardía (a partir del primer mes), siendo las más importantes la celulitis (57,6%), la dehiscencia de suturas (23,6%), el linfedema (34,4%) y el linfocele (18,1%) ⁽⁷⁾.

El cáncer de vulva preferentemente metastatiza de manera bien definida a los ganglios linfáticos inguinales, por lo que es un tumor idóneo para la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ⁽⁸⁾. Los principales beneficios de esta técnica no solo se limitan a la reducción de la morbilidad y de las posibles complicaciones postquirúrgicas, sino que también presenta otros potenciales beneficios, como la selección más adecuada de la vía de acceso quirúrgica para la exéresis ganglionar, o la decisión intraoperatoria acerca de si realizar o no linfadenectomía ^(9,10).

El concepto de BSGC fue desarrollado por Cabañas y colaboradores en 1977 aplicado al cáncer de pene, y desde entonces se ha adoptado como procedimiento diagnóstico rutinario tanto en el melanoma como en el cáncer de mama en estadios iniciales ^(11,13). Desde 1994 se han realizado múltiples estudios sobre BSGC en cáncer de vulva, evidenciándose un valor predictivo negativo con radiocoloide mayor del 95% ⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Recientemente se han publicado las recomendaciones de la European Association of Nuclear Medicine para la realización de la BSGC en tumores ginecológicos, incluyendo las recomendaciones para la BSGC en el cáncer de vulva en estadios iniciales ⁽¹⁷⁾.

El objetivo del presente estudio fue evaluar en nuestro centro la utilidad de la técnica de localización del GC en pacientes con cáncer de vulva en estadios iniciales y el pronóstico de las pacientes en relación a las complicaciones postquirúrgicas y la tasa de recurrencia linfática inguinal.

Material y Método

Se ha realizado un estudio retrospectivo entre mayo de 2009 y junio de 2013, en el que se han incluido consecutivamente un total de 26 pacientes diagnosticadas de cáncer de vulva en estadios iniciales (FIGO Ia, Ib y II) a las que se les realizó BSGC. Los criterios de inclusión al estudio fueron: Tumor igual o menor a 2 cm limitado a la vulva, tumor de hasta 3 cm en localizaciones laterales; uretra, vagina y ano respetados; ganglios linfáticos clínicamente negativos (no engrosados y menores de 1,5 cm en otras técnicas morfológicas) y no sospechosos; y por último, que la localización permitiera al menos la administración de 3-4 inyecciones perilesionales. Se excluyeron a todas las pacientes que no presentaran estas características. Las pacientes presentaban una edad media de 66,1 años (rango: 41-82). El tumor se localizó en los labios mayores en 13 pacientes (50%), en los labios menores en 6 (23,1%), periclitorideo en 6 (23,1%) y bifocal en 1 (3,8%). Basándonos en el tipo histológico, la distribución fue de 25 (96,2%) escamoso y 1 (3,8%), basocelular metatípico. De las 26 pacientes, 4 se encuadraban en el estadio IA, 17 en el estadio IB, y 5 en el estadio II. El seguimiento medio fué de 42,3 meses (rango: 15-66). Las características de las pacientes se resumen en la Tabla 1. La validación de la técnica se hizo previamente a este estudio en 5 casos, abandonando la linfadenectomía inguinofemoral bilateral debido a la gran morbilidad que presentaron estas pacientes y los buenos resultados que obtuvimos en cuanto a la detección de GC.

Tabla 1. Características demográficas y datos básicos de localización, estadificación y clasificación histológica.

Edad media (rango)	66,1 (41-82)
Localización	Nº (%)
Labios mayores	13 (50)
Labios menores	6 (23,1)
Periclitórideo	6 (23,1)
Bifocal	1 (3,8)
Estadio FIGO	Nº (%)
I-A	4 (15,4)
I-B	17 (65,4)
II	5 (19,2)
Histopatología	Nº (%)
Escamoso	25 (96,2)
Basocelular metastático	<1 (3,8)

Se inyectó a todas las pacientes una dosis 148 MBq de nanocoloides de albúmina humana marcados con 99mTc (Nanocoll®, Gipharm, Italia), con un tamaño de partícula entre 5 y 80 nm, distribuidas en 4 jeringas (0,2 ml en cada jeringa). Las inyecciones se realizaron alrededor de la lesión primaria en la posición 0º, 90º, 180º y 270º respecto al centro de la lesión y con la paciente colocada en decúbito supino en posición de litotomía. Se les administró una dosis variable de anestésico tópico en crema (lidocaína 25 mg/g + prilocaína 25 mg/g) 30 minutos antes de la inyección del radiotrazador.

Se realizaron imágenes estáticas planares a los 30 minutos y a las 2 horas tras la inyección del radiotrazador, en proyección anterior y posterior del abdomen y pelvis de 180 segundos cada una, y se realizó una adquisición SPECT/CT de la pelvis a las 2 horas. Posteriormente se marcó con tinta indeleble sobre la piel el lugar donde se localizaba el/los ganglio/s centinela/s, considerándose como tales aquellos que se visualizaron tanto en las imágenes planares precoces como en las tardías, y en el caso de no observarse en las imágenes precoces, aquellos que se visualizaron en la imagen tardía más próximos a la región tumoral (fig. 1). El equipo utilizado fue una gammacámara híbrida de doble cabezal Symbia-T6 (Siemens, Alemania), con colimador de baja energía y alta resolución. Las imágenes estáticas se adquirieron utilizando una matriz de 256×256. Para el estudio tomogammagráfico se utilizó una matriz de 128×128 y se adquirieron 32 imágenes de 20 segundos cada una. La TC se adquirió con una matriz de 128×128, zoom de 1,0, intensidad de 50 mA, energía potencial eléctrica de 110 Kv y un espesor de corte de 5 mm. El procesamiento se realizó mediante retroproyección filtrada con filtro Butterworth (corte 0,5; orden 5) con un tamaño de píxel de 4,8 × 4,8 mm (fig. 2). Las imágenes fueron interpretadas por 2 médicos nucleares con amplia experiencia en la técnica de la BSGC.

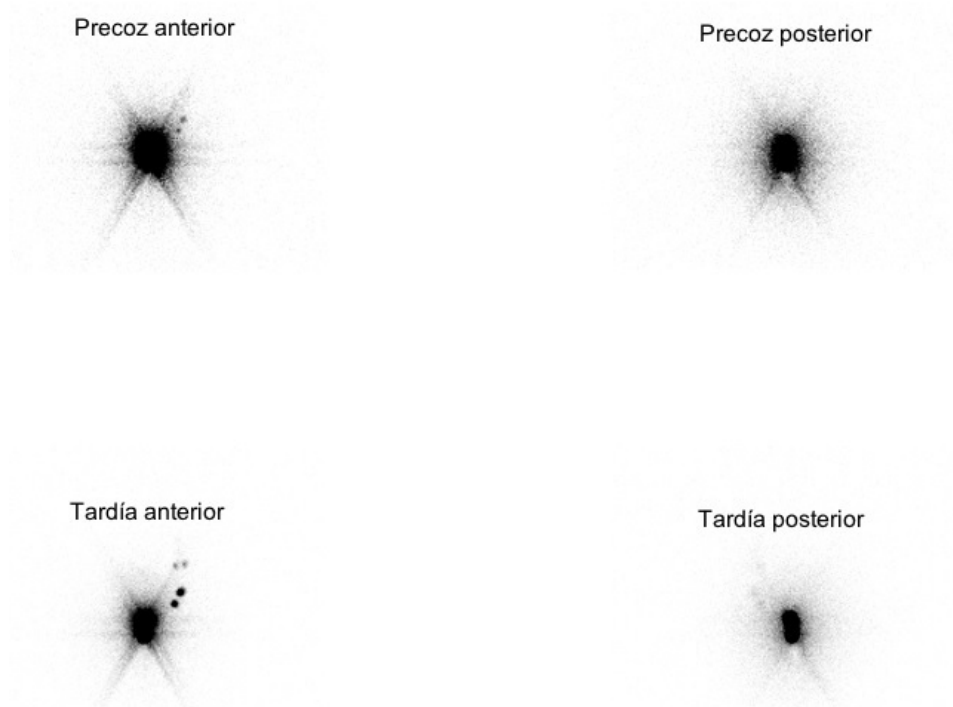


Figura 1. Imágenes planares precoces (30 minutos postinyección) y tardías (2 horas postinyección) en proyecciones anterior y posterior de la región pélvica. En las imágenes precoces se aprecian dos focos de captación del radiotrazador en situación superior y lateral izquierda a los puntos de inyección, considerándose como GC. En las imágenes tardías se continúan observando ambos focos de captación del radiotrazador, empezando también a observarse otros dos focos de captación en situación superior a los anteriores, que se consideraron como ganglios secundarios

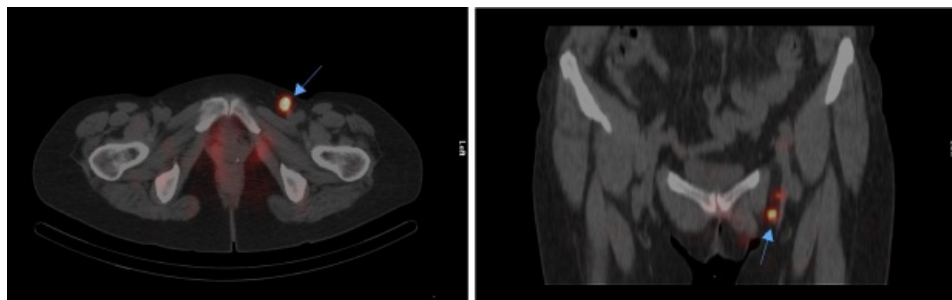


Figura 2. SPECT/CT de pelvis realizado a las 2 horas postinyección. En el corte axial se aprecia el ganglio linfático inguinal izquierdo con mayor captación, considerándose como GC (flecha). En el corte sagital se aprecia el mismo GC y otro con menor intensidad de captación inmediatamente superior, también considerado como GC. Se extirparon ambos GC, dando un resultado anatomopatológico negativo.

A las 20-24 horas de la inyección del trazador, se procedió a la localización intraoperatoria del GC. Para determinar el lugar exacto de la incisión quirúrgica, se utilizó como guía la marca realizada con tinta indeleble, la sonda de detección gamma (Navigator, Dillon Diagnostics, EE.UU.) y la minigammacámara portátil (Sentinella, Oncovision, España). A todas las pacientes se les administró 2 ml de colorante vital (azul de metileno al 10%) peritumoral, 20 minutos antes del inicio de la intervención quirúrgica. Se extirpó el ganglio de mayor actividad y en aquellos casos en los que existía más de un ganglio en la región de drenaje, también se extirparon aquellos con una actividad superior al 10% de la captación de fondo.

Resultados

El estudio linfogammagráfico permitió detectar GC en 25 de las 26 pacientes (94%). Asimismo, se observó drenaje linfático unilateral izquierdo en 10 pacientes (38,5%), unilateral derecho en 11 (42,3%) y bilateral en 4 (15,4%), y ausencia de drenaje linfático en 1 (3,8%) (Tabla 2).

Tabla 2. Comportamiento del GC según la detección preoperatoria, intraoperatoria y su localización.

Detección linfogammagráfica	Nº (%)
Pacientes	25 (96,2)
Drenaje linfático	Nº (%)
Bilateral	4 (15,4)
Unilateral izquierdo	10 (38,5)
Unilateral derecho	11 (42,3)
No drenaje	1 (3,8)
Detección intraoperatoria	Nº (%)
Pacientes	25 (96,2)

Intraoperatoriamente, se localizaron GC en las 25 pacientes en las que se observaron GC linfogammagráficamente, extirpándose un total de 63 ganglios linfáticos, que suponen una media de 2,5 GC por paciente (rango: 1-7). En el estudio anatomopatológico, que se realizó con hematoxilina eosina e inmunohistoquímica, se observó infiltración metastásica en 4 pacientes (16%), a las que se les extirparon 13 de los 63 ganglios linfáticos totales (20,6%). Dos de las 4 pacientes presentaron un estadio I-B y otras 2, un estadio II.

A la única paciente que no presentó drenaje linfático se le realizó linfadenectomía inguinal bilateral, observándose en el estudio anatomopatológico metástasis ganglionares en la cadena linfática inguinal derecha. A tres de las 4 pacientes que presentaron metástasis linfáticas se les realizó linfadenectomía inguinal bilateral; además, a dos de éstas se les administró posteriormente radioterapia local. A la última paciente no se le realizó la linfadenectomía radical bilateral, debido a la importante comorbilidad que presentaba, administrándosele únicamente radioterapia local posterior.

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas, 2 de las 4 pacientes presentaron dehiscencia de sutura y linfedema precoz (antes de los primeros 30 días), otra de ellas sólo dehiscencia de sutura precoz, y la última sólo linfedema precoz. Todas las pacientes que presentaron GC anatomopatológicamente negativos, presentaron una evolución favorable, sin complicaciones postquirúrgicas y sin recidiva ganglionar, en una media de 42,3 meses de seguimiento (rango:15-66).

Discusión

Existe consenso en la afirmación de que el estado de los ganglios linfáticos regionales es el factor pronóstico más importante en el cáncer de vulva. Para realizar una correcta estadificación todavía se realiza, en algunos casos, linfadenectomía inguinofemoral uni o bilateral junto con la vulvectomía radical. Los resultados oncológicos de este procedimiento son buenos, pero implican una cirugía más larga y un aumento del daño intraoperatorio, hospitalizaciones más prolongadas y un incremento de la morbilidad a corto y largo plazo. Además, existe evidencia de que es innecesario y un tanto excesivo en al menos el 70% de las pacientes con cáncer de vulva en estadios iniciales^(18,19).

Esta elevada morbilidad de la cirugía, principalmente debida al linfedema, hace la técnica de la BSGC aún más interesante en esta patología. Además, existe evidencia de que la supervivencia a 5 años disminuye del 94,7% si el GC es negativo, al 62% si este es positivo, y al menos un 24% cuando la infiltración metastásica afecta a los ganglios linfáticos pélvicos^(4,20).

Vidal-Sicart et al. refieren que la aplicación de la BSGC en el cáncer de vulva disminuye la morbilidad quirúrgica por dos razones. La primera es que evitaría la linfadenectomía inguinal o pélvica si el GC fuera negativo, y la segunda, que la linfogammagrafía preoperatoria podría obviar la disección de los ganglios linfáticos de algunas cadenas linfáticas cuando sólo se apreciara drenaje linfático unilateral⁽⁶⁾. En nuestro estudio, localizamos el GC preoperatoriamente en 25 de las 26 pacientes reclutadas. Se detectaron de forma intraoperatoria el 100% de esos GC, haciendo posible la éxeresis de los mismos y el posterior análisis anatomopatológico. Para la identificación de los GC se utilizaron conjuntamente colorante vital al 10% (azul de metileno) y radiotrazador con nanocoloides de albúmina, analizando en este estudio únicamente los datos referentes a la BSGC con el radiotrazador.

En 1994, Levenback et al. realizaron la primera biopsia de ganglio centinela en al cáncer de vulva, utilizando sólo colorante vital azul de metileno y usando la técnica descrita por Morton et al. en el melanoma cutáneo^(12,23,24). Ellos reportaron su experiencia en dos series de considerable tamaño, de 21 y 52 pacientes, con una identificación de los GC del 86 y el 88% respectivamente⁽²²⁾. Desde entonces se han publicado un número no despreciable de publicaciones sobre la BSGC en el cáncer vulvar, describiendo la técnica como segura y factible, y con una baja tasa de falsos negativos, usando tanto trazadores radiactivos como colorante vital intraoperatorio^(23-28,14).

Aunque no se ha comparado en el presente estudio, hay que tener en cuenta la mejora de las técnicas de detección de los GC con la aplicación de nuevas metodologías diagnósticas híbridas como el SPECT/CT y los nuevos dispositivos de detección intraoperatorios, como la gammacámara portátil, que aumenta la tasa de identificación de los GC y reduce la posibilidad de falsos negativos. Se han publicado estudios en referencia a la mejora añadida con la aplicación de estas nuevas técnicas, sobre todo en el campo del melanoma cutáneo⁽²⁹⁾ y el cáncer de mama, aunque también en aquellos tumores que suelen presentar drenajes profundos y complicados, como es el caso de los cánceres de cérvix y de endometrio⁽³⁰⁾.

En nuestro estudio, obtuvimos excelentes resultados probablemente debido a los estrictos criterios de inclusión de las pacientes, que se seleccionaron en el comité de tumores de ginecología constituido por un equipo multidisciplinar de facultativos, y por haber utilizado los últimos avances disponibles en la actualidad para la correcta detección del GC en estas pacientes (colorante vital, radionúclido, sonda de detección gamma portátil, técnica de imagen híbrida y minigammacámara).

Conclusiones

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que la BSGC en el cáncer de vulva en estadios iniciales es una técnica útil, aplicable, segura y que ofrece resultados óptimos. Sin embargo, aún sigue siendo necesario un mayor número de estudios relacionados con la BSGC en esta patología.

Referencias

01. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42.
02. Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, et al. Outcomes of stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2005;98:309-12.
03. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, et al. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2001;82:329-32.
04. Vidal-Sicart S, Doménech B, Luján B, et al. Sentinel node in gynaecological cancers. Our experience. *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:221-8.
05. Cavanagh D, Fiórica J, Hoffman MS. Invasive carcinoma of the vulva: Changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1007-15.
06. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis 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.
07. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-34.
08. Tanis PJ, van Rijk MC, Nieweg OE. The posterior lymphatic network of the breast rediscovered. *J Surg Oncol* 2005;91:195-8.
09. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179-89.
10. Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:53-65.
11. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-66.
12. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the 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.
13. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7:983-90.
14. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000;82:295-9.
15. 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;26:884-9.
16. Merisio C, Berretta R, Gualdi M, et al. Radioguided sentinel lymph node detection in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:493-7.
17. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1663-77.
18. Hefler LA, Grimm C, Six L, et al. Inguinal sentinel lymph node dissection vs. complete inguinal lymph node dissection in patients with vulvar cancer. *Anticancer Res* 2008;28:515-7.
19. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbois JB, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:522-7.

20. Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994;74:2491-6.
21. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. 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.
22. Levenback C. Status of sentinel lymph node biopsy in gynecological cancers. *Ann Surg Oncol* 2007;15:18-20.
23. 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;86:652-6.
24. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:276-81.
25. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000;18:2811-6.
26. Moore RG, DePasquale S, Steinhoff MM, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in vulvar malignancies. *Gynecol Oncol* 2003;89:475-9.
27. Sliutz G, Reinthaller A, Lantzsch T, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:449-52.
28. Oonk MH, van de Nieuwenhof HP, de Hullu JA, van der Zee AG. The role of sentinel node biopsy in gynecological cancer: a review. *Curr Opin Oncol* 2009;21:425-32.
29. Martínez-Castillo R, Fernández-López R, Acevedo-Báñez I, et al. Utilidad de la tomografía de emisión de fotón único-tomografía computarizada en la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con melanoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:129-35.
30. Valdés Olmos RA, Vidal Sicart S, Nieweg OE. SPECT-CT and real-time intraoperative imaging: new tools for sentinel node localisation and radioguided surgery? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1-5.