

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXXIII
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Ganglion sentinelle : indications, technique et résultats

M. BALLESTER, C. COUTANT, S. UZAN, R. ROUZIER, E. DARAI *
(Paris)

Résumé

À l'exception des tumeurs de petite taille et d'infiltration inférieure à 1 mm, le traitement standard des cancers vulvaires repose, en plus de l'exérèse locorégionale, sur une lymphadénectomie inguinofémorale homolatérale à la tumeur ou bilatérale en cas de tumeur médiane. Cependant, avec seulement 20 % de métastases inguinales à un stade précoce de la maladie, la majorité de ces patientes ne bénéficieront pas de la lymphadénectomie, mais auront un risque considérable de développer des complications à court et à long termes. Le statut ganglionnaire reste néanmoins un critère pronostique majeur. Ainsi, la procédure du ganglion sentinelle (GS), validée dans d'autres tumeurs solides, s'est imposée comme une alternative à la lymphadénectomie inguinofémorale dans la prise en charge des cancers vulvaires à un stade précoce. Les taux d'identification décrits avec la méthode combinée sont proches de 100 % et les taux de faux négatifs restent faibles. La technique du GS, avec la réalisation de coupes sériées plus ou moins couplées à une analyse immuno-histochimique, permet de réaliser une

* Hôpital Tenon - APHP - Université Pierre et Marie Curie Paris 6 - CancerEst -
Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction - UPRES EA 4053 -
4 rue de la Chine - 75020 Paris

« ultrastadification » en augmentant la détection des micrométastases passées inaperçues en histologie conventionnelle. Bien que l'impact clinique de ces micrométastases reste controversé, de nombreuses études rapportent des cas de récurrence inguinale chez des patientes avec des micrométastases. Enfin, des études récentes comparant la procédure du GS à la lymphadénectomie standard ont montré des taux de récurrence et une survie à 3 ans après procédure du GS comparables à la lymphadénectomie. Bien qu'ayant fait la preuve de son efficacité dans le cancer vulvaire, la procédure du GS doit être pratiquée par des équipes entraînées aussi bien en amont (médecine nucléaire) qu'en aval (anatomopathologie) de la prise en charge chirurgicale.

Mots clés : ganglion sentinelle, cancer vulvaire, taux de détection, faux négatifs, récurrence, survie

INTRODUCTION

Le cancer de la vulve est une maladie rare avec une incidence annuelle de deux à trois pour 100 000 femmes et par an, avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans [1, 2]. La forme histologique la plus fréquente est le carcinome épidermoïde, présent dans 80 % à 90 % des cas [3]. Le statut ganglionnaire est le critère pronostique majeur du cancer de la vulve [4]. Il s'agit d'une tumeur lymphophile dont le traitement standard repose sur l'exérèse au large (vulvectomie partielle ou totale) associée à une lymphadénectomie inguinofémorale homolatérale à la tumeur ou bilatérale en cas de tumeur médiane. L'efficacité de ce traitement est bonne, avec des taux de récurrence inguinale variant entre 1 % et 10 % [4-7]. Toutefois, seulement 25 % à 35 % des patientes, au stade précoce de la maladie, auront des métastases ganglionnaires [5, 6, 8]. Ceci implique que le reste des patientes ne bénéficie pas de la lymphadénectomie mais est à risque de développer des complications compte tenu de l'importante morbidité de ce geste. À court terme, la cicatrisation de la plaie au niveau inguinal peut être compromise par un épisode infectieux ou un retard de cicatrisation dans 20 % à 40 % des cas. À long terme, le lymphœdème du membre inférieur survient dans 30 % à 70 % des cas, avec un risque important d'érysipèle. Malgré l'importante morbidité chirurgicale et la faible incidence des métastases ganglionnaires, la lymphadénectomie est considérée comme le « gold standard » car la méconnaissance de métastases inguinales est presque toujours fatale.

À l'heure actuelle, les techniques d'imagerie non invasives telles que le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie avec émission de positrons (TEP) n'ont pas montré leur supériorité sur l'examen clinique dans le diagnostic des métastases ganglionnaires [9-12]. Le concept du ganglion sentinelle (GS) a été décrit pour la première fois par Cabanas en 1976 dans le cancer du pénis [13]. Il repose sur la mise en évidence du ganglion correspondant au premier relais lymphatique du drainage tumoral, et donc au premier ganglion potentiellement métastatique. La procédure du GS est donc apparue comme une alternative à la lymphadénectomie systématique dans le but de réduire la morbidité sans compromettre la survie globale [14]. Cette technique a d'abord été évaluée dans d'autres tumeurs solides et a été validée dans la prise en charge des mélanomes et du cancer du sein [15, 16]. Dans ces indications, le taux de faux négatifs de la procédure du GS est faible (7,3 % en moyenne) [17, 18]. Dans le cancer du sein, la procédure du GS a également été associée à une plus faible morbidité et à une amélioration de la qualité de la vie par rapport au curage axillaire [19-21]. L'application de la technique du GS aux cancers de la vulve à un stade précoce pourrait permettre de réaliser une cartographie précise du drainage lymphatique tout en évitant la réalisation d'une lymphadénectomie systématique, et donc de réduire la morbidité.

Les études menées sur le cancer de la vulve, au cours desquelles la procédure du GS était systématiquement complétée d'une lymphadénectomie, retrouvent des résultats intéressants avec des taux d'identification et des valeurs prédictives négatives proches de 100 % [22-28]. De plus, des études plus récentes ont permis de valider la technique en retrouvant de faibles taux de récurrence et une survie globale comparable aux patientes ayant bénéficié d'une lymphadénectomie [29]. Nous avons évalué, dans cette mise au point, la faisabilité et la validité de la technique du GS.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE LA PROCÉDURE DU GS

Dans la plupart des études, les critères d'inclusion pour la réalisation d'une procédure du GS sont [29, 30] :

- l'existence d'une lésion infiltrante de plus d'1 mm (la probabilité d'envahissement ganglionnaire pour les tumeurs infiltrantes sur moins d'1 mm est très faible),
- les tumeurs à un stade précoce (T1 et T2). Certaines équipes ont appliqué la technique pour des tumeurs classées T3 et T4 [31],
- l'absence d'adénopathies inguinales fixées à l'examen clinique (augmentation du taux de faux négatifs en raison du caractère métastatique),
- l'absence d'adénopathies suspectes (> 15 mm) en imagerie (IRM ou scanner),
- en cas de tumeur médiane (clitoridienne, péri-méatique, fourchette vulvaire) ou de tumeur située à moins d'1 cm de la ligne médiane, il est recommandé de réaliser une procédure du GS bilatérale en raison du risque accru de drainage bilatéral de la tumeur [32],
- enfin, un antécédent de chirurgie vulvaire peut représenter une contre-indication à la procédure en raison de la modification du drainage lymphatique engendré par la chirurgie,
- l'absence d'identification du GS doit impliquer la réalisation d'une lymphadénectomie.

TECHNIQUE DU GS

La technique du GS appliquée au cancer de la vulve repose sur les mêmes principes que pour les autres tumeurs solides telles que le cancer du sein ou le mélanome à l'exception du caractère bilatéral en cas de tumeur médiane. La méthode combinée (colorimétrique et isotopique) a montré sa supériorité sur la méthode colorimétrique seule [33]. Elle représente donc la méthode de référence utilisée par la plupart des équipes.

La veille de l'intervention, dans le service de médecine nucléaire, une injection de Technétium 99 m est réalisée en péri-tumoral (2 ou 4 sites). Cette injection est suivie d'une lymphoscintigraphie qui permet de déterminer le nombre de GS, leur localisation ainsi que le caractère uni- ou bilatéral du drainage. Le jour de la chirurgie, la patiente est installée en position gynécologique. Un sondage vésical est réalisé afin de diminuer le « hot spot » vésical pouvant gêner la détection peropératoire. Après l'induction, on réalise l'injection du colorant (bleu patenté) en péri-tumoral, puis la patiente est réinstallée jambes non

fléchies. En général, la procédure du GS est réalisée avant le geste d'exérèse vulvaire. Une courte incision cutanée est réalisée en regard de la « zone chaude » détectée à l'aide d'une sonde de détection de rayons gamma. Dans le cancer de la vulve, la localisation la plus fréquente du GS est la partie interne du creux inguinal, proche du mont de Vénus. La dissection est poursuivie, à la recherche de vaisseaux lymphatiques bleutés et orientée par la sonde de détection, jusqu'à la mise en évidence d'un ganglion bleu et/ou chaud. Le ou les ganglions sont adressés en anatomopathologie pour un examen extemporané. On vérifiera de façon systématique à l'aide de la sonde de détection l'absence de spot résiduel dans le creux inguinal signant la fin de la procédure. L'anatomopathologiste doit, au terme de l'examen extemporané, informer le chirurgien sur le nombre de ganglions prélevés ainsi que sur leur caractère métastatique. En cas de GS métastatique, une lymphadénectomie inguinofémorale sera réalisée.

ÉVALUATION DE LA TECHNIQUE (Tableau 1)

Taux d'identification

Selon les séries, le taux d'identification est exprimé en pourcentage de patientes avec au moins un GS détecté ou au pourcentage de creux inguinaux avec au moins un GS détecté. Il s'agit d'un critère d'évaluation majeur de la technique avant de pouvoir envisager sa validation et donc son application en pratique courante. Les premières études ont été menées en utilisant un traceur colorant seul (bleu patenté) rapportant des taux d'identification assez faibles de 56 % à 75 % de GS détectés par creux inguinaux [22, 34]. Des études plus récentes utilisant également la méthode colorimétrique seule retrouvent des taux d'identification de 86 à 88 % de GS détectés par patiente [24]. Bien que cette technique présente comme principal intérêt son faible coût, ses taux d'identification restent insuffisants pour pouvoir valider la technique. Ainsi, la méthode colorimétrique a été complétée par l'injection d'un second traceur, radioactif (Technetium 99m), en préopératoire. L'injection d'un radiocolloïd présente un avantage double. En effet, elle permet une détection préopératoire grâce à la lymphoscintigraphie en réalisant une cartographie du drainage

Tableau 1 - Taux de détection et de faux négatifs des principales séries de la littérature

	Nombre de patientes	Nombre de creux inguinaux	Méthode de détection	Taux de détection par patiente	Taux de détection par creux	Faux négatifs
De Hullu <i>et al.</i> 2000 [55]	59	107	Bleu + Tc-99m	100	89	0
Levenback <i>et al.</i> 2001 [24]	52	76	Bleu	88	75	0
Sliutz <i>et al.</i> 2002 [27]	26	46	Tc-99m	100	70	0
Moore <i>et al.</i> 2003 [25]	21	31	Bleu + Tc-99m	100	100	0
Puig-Tintore <i>et al.</i> 2003 [26]	26	37	Bleu + Tc-99m	96	84	0
Merisio <i>et al.</i> 2005 [56]	20	30	Tc-99m	100	84	1
Louis-Sylvestre <i>et al.</i> 2005 [39]	17	34	Tc-99m +/- Bleu	100	62	0
Louis-Sylvestre <i>et al.</i> 2006 [57]	38	64	Tc-99m +/- Bleu	95	70	1 (adénopathie palpable en préopératoire)
Terada <i>et al.</i> 2006 [54]	21	27	Bleu + Tc-99m	100	NR	NR
Martinez-Palones <i>et al.</i> 2006 [58]	28	40	Bleu + Tc-99m	96	NR	1
Vidal-Sicart <i>et al.</i> 2007 [28]	50	NR	Bleu + Tc-99m	98	NR	0
Rob <i>et al.</i> 2007 [59]	59	NR	Bleu + Tc-99m : 73 % Bleu : 27 %	100 68,8	NR	0 1
Hauspy <i>et al.</i> 2007 [30]	41	68	Tc-99m +/- Bleu	100	85	0
Hampl <i>et al.</i> 2008 [51]	127	NR	Tc-99m + Bleu : 57 % Tc-99m : 41,5 % Bleu : 1,5 %	98	NR	3 (lésions médianes)

lymphatique de la tumeur ainsi qu'une évaluation du nombre de GS. Enfin elle permet de réaliser une détection peropératoire à l'aide de la sonde de détection. Les études utilisant la méthode combinée rapportent des taux de détection de 88 % à 100 % de GS détectés par patiente, ce qui en fait la méthode de référence [29, 30]. Enfin, les études ayant évalué les sites différents d'injection (intratumoral, sous-dermique, intradermique) retrouvent des taux d'identification équivalents [35-37].

La localisation de la tumeur primitive sur la vulve est un critère majeur à prendre en compte lors de la réalisation d'une procédure du GS. En effet, le drainage lymphatique d'une tumeur vulvaire se fait du côté homolatéral à la lésion primitive, à l'exception des lésions médianes comme les lésions clitoridiennes ou périnéales où un drainage lymphatique bilatéral a été démontré [32, 38]. Louis-Sylvestre *et al.*, sur une série de 17 patientes avec une lésion médiane, ont montré que sur les 13 patientes avec une lymphoscintigraphie et une détection peropératoire montrant un drainage unilatéral, 3 avaient des métastases controlatérales [39]. De plus, dans la série rapportée par Moore *et al.*, les 2 patientes avec une récurrence inguinale après une procédure du GS

négative avaient une lésion médiane [31]. La plupart des équipes ne considèrent pas ces échecs de détection de GS controlatéraux comme des faux négatifs mais comme des échecs de la procédure.

Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux de faux négatifs. Ainsi, Levenback *et al.*, sur plusieurs études avec un nombre croissant de patientes, montrent une diminution du taux d'échec de 16 % à 7 % [24, 34, 40]. La courbe d'apprentissage dans le cancer du sein est clairement établie. Pour valider cette courbe, le chirurgien doit réaliser un certain nombre de procédures du GS qui sont complétées dans le même temps opératoire d'une lymphadénectomie, afin de pouvoir évaluer le taux de faux négatifs. Dans l'essai ALMANAC, un minimum de 40 procédures était requis avant de participer à l'étude [19]. Cependant, compte tenu de la faible incidence du cancer de la vulve, une telle condition semble difficilement envisageable, même dans les pays où la prise en charge est centralisée. Ainsi, de Hullu *et al.* recommandent un nombre minimum de dix cas (15 à 20 creux inguinaux) pour que la courbe d'apprentissage soit satisfaisante [41].

Taux de faux négatifs

Il s'agit du second critère d'évaluation de la technique, l'objectif étant d'avoir un taux de faux négatifs le plus faible possible. Il se définit par le nombre de procédures négatives avec au définitif un creux inguinal métastatique. La seule façon de l'évaluer est de compléter la procédure du GS par une lymphadénectomie.

En dehors d'une réduction de la morbidité à court et à long termes, l'un des principaux intérêts de la technique du GS est le diagnostic des métastases « occultes » (micrométastases ou cellules isolées) non diagnostiquées par l'histologie conventionnelle. La réalisation de coupes sériées complétée d'une étude immuno-histo-chimique permettrait théoriquement une « ultrastadification » et donc une diminution du taux de faux négatifs. L'impact des micrométastases sur la survie a été montré dans les cancers du sein et du col [42-44]. Leur impact dans le cancer de la vulve n'a pas encore été démontré. Cependant, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a inclus les micrométastases dans sa classification, les définissant comme des métastases dont la taille est comprise entre 0,2 mm et 2 mm (pN1mi). Les cellules isolées sont classées pN0(i⁺) et les ganglions présentant des cellules isolées en immuno-histo-chimie sont considérés comme non métastatiques [44, 45]. Aucune technique ne permet actuellement de

dire si la présence de ces cellules tumorales impacte sur le pronostic. Plusieurs études ont, par ailleurs, décrit des cas de récurrence inguinale après GS micrométastatique [46-48].

Dans le cancer du sein, Cote *et al.* ont montré que la réalisation de coupes sériées permettait de mettre en évidence 7 % de « métastases occultes » et que ce taux augmente à 20 % après la réalisation d'une étude immuno-histochimique [49]. Dans le cancer de la vulve, l'apport de l'immuno-histochimie reste encore un sujet de débat. Moore *et al.* ont montré dans leur série de 21 patientes que l'ensemble des micrométastases avait été diagnostiqué à l'aide de coupes sériées couplées à une technique standard HES, sans apport de l'immuno-histochimie [25]. De plus, dans une série plus récente, les mêmes auteurs décrivent 2 cas de récurrence inguinale pour des patientes classées N- après réalisation de coupes sériées et HES. Une étude immuno-histochimique réalisée a posteriori n'a pas permis de mettre en évidence de micrométastases [31]. À l'inverse, Terada *et al.* décrivent une récurrence inguinale pour laquelle le GS initialement considéré comme négatif a montré a posteriori une micrométastase en immuno-histochimie [48]. De même, dans la série de Van der Zee *et al.* où 2 patientes avaient des micrométastases, l'immuno-histochimie seule a permis le diagnostic dans un cas [29]. Contrairement au cancer du sein, du mélanome, du col et du corps utérin, l'apport de l'immuno-histochimie dans l'ultrastadification reste encore controversée.

La présence d'adénopathies inguinales palpables et suspectes représente une contre-indication à la procédure du ganglion sentinelle. En effet, ces adénopathies, si elles sont métastatiques, peuvent entraîner une perturbation du drainage avec une stase lymphatique et une mauvaise diffusion des traceurs augmentant le risque de faux négatif [50].

Enfin, pour les tumeurs médianes, certains auteurs ont considéré comme de vrais « faux négatifs » les patientes ayant des métastases ganglionnaires non diagnostiquées par la procédure du GS après mise en évidence d'un GS unilatéral. C'est le cas de Hampl *et al.* qui rapportent dans leur série de 127 patientes 3 cas de faux négatifs (2,3 %). Les 3 patientes avaient des tumeurs médianes [51]. Ces résultats confirment les résultats d'études préliminaires en soulignant l'importance d'une détection bilatérale en cas de tumeurs médianes [39]. Bien qu'en théorie la possibilité d'un drainage bilatéral ait été démontrée, en pratique la lymphoscintigraphie ne retrouve pas forcément ce drainage. Dans ce cas, il est impératif de réaliser une lymphadénectomie du côté où le GS n'a pas été détecté.

MORBIDITÉ

Peu d'études ont évalué la morbidité de la technique du GS car dans la plupart des séries, la procédure du GS était complétée d'une lymphadénectomie. Récemment, dans une étude multicentrique sur 259 patientes comparant la procédure du GS isolée à la procédure du GS complétée d'une lymphadénectomie, Van der Zee *et al.* ont montré une augmentation de la morbidité à court terme dans le groupe lymphadénectomie (lâchage de suture : 11,7 % *versus* 34 %, $p < 0,0001$; infection du site : 4,5 % *versus* 21,3 %, $p < 0,0001$). Par ailleurs, les auteurs ont également mis en évidence une diminution de la morbidité à long terme dans le groupe procédure du GS isolée (érysipèles : 0,4 % *versus* 16,2 %, $p < 0,0001$; lymphœdème : 1,9 % *versus* 25,2 %, $p < 0,0001$) [29].

Récidive et survie

L'un des principaux critères d'évaluation de la procédure du ganglion sentinelle est le taux de récurrence inguinale, critère pronostique majeur compte tenu de son caractère souvent fatal [8]. Dans les études rétrospectives, les taux de récurrence inguinale varient de 0 % à 5,8 % pour les patientes classées initialement N- [7, 52, 53]. Jusqu'à présent, la majorité des équipes ont complété la procédure du GS par une lymphadénectomie. Ceci ne permet d'avoir qu'une interprétation hypothétique en termes d'impact pronostique de la procédure du GS. En 2006, Terada *et al.* ont publié une série de 21 patientes ayant un cancer de la vulve classé T1 et ayant bénéficié d'une procédure du GS sans complément de lymphadénectomie. Les auteurs ne rapportent aucune récurrence avec un suivi médian de 4,6 ans [54]. En 2008, Moore *et al.* ont rapporté, sur une série de 35 patientes ayant un cancer vulvaire, un taux de récurrence par creux inguinal de 4,3 % et un taux de récurrence par patiente de 6,4 % avec un suivi médian de 29 mois. Les deux patientes ayant récidivé après une procédure du GS sans lymphadénectomie avaient une tumeur médiane de plus de 20 mm [31]. Plus récemment, une étude multicentrique incluant 259 patientes atteintes d'un cancer de la vulve classé T1/2 (< 4 cm) a comparé la procédure du GS seule à la lymphadénectomie. Les auteurs retrouvent un faible taux de récurrence inguinale (3 % des cancers multifocaux ; 2,3 % des tumeurs unifocales) et un taux de survie globale de 97 % à 3 ans pour les patientes ayant bénéficié d'une procédure du GS isolée et

classées N- [29]. Ces résultats montrent que la procédure du ganglion sentinelle est une alternative sûre à la lymphadénectomie inguinofémorale sans compromettre le taux de récurrence et la survie globale.

En termes de récurrence, ces résultats semblent moins encourageants que ceux rapportés dans le traitement des cancers du sein (0,1 % à 0,3 %) [50]. Ceci pourrait en partie s'expliquer par le fait que la majorité des patientes traitées pour un cancer du sein et ayant bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle auront un traitement adjuvant même en cas de GS négatif, ce qui n'est pas le cas pour le cancer de la vulve. Cependant, dans le cancer du sein, les taux de faux négatifs rapportés dans la littérature (0 % à 27 % ; 6,7 % en moyenne) sont plus importants que ceux rapportés dans le cancer de la vulve (0 % à 2 %) [17].

CONCLUSION

L'introduction de la procédure du GS, en évitant la réalisation d'une lymphadénectomie systématique, a permis une réduction considérable de la morbidité à court et à long termes pour les patientes porteuses d'un cancer vulvaire à un stade précoce sans compromettre le taux de récurrence et la survie globale. L'utilisation de la méthode combinée permet d'obtenir des taux d'identification élevés proches de 100 %. Par ailleurs, grâce à l'ultrastadification, les taux de faux négatifs rapportés dans la littérature sont faibles. L'apport de l'immunohistochimie reste cependant encore à démontrer. Enfin, la présence d'une lésion médiane ou proche de la ligne médiane doit pousser les cliniciens à rechercher un GS bilatéral et, en cas d'échec, à réaliser un lymphadénectomie.

Bibliographie

- [1] Douay-Hauser N et al. Sentinel node biopsy in vulvar cancer. *Bull Cancer* 2008; 95(7):701-6.
- [2] Hemminki K, Li X, P. Vaittinen. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(1):64-9.
- [3] Hording U et al. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies. *Gynecol Oncol* 1994; 52(2):241-6.
- [4] Homesley HD 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(4):997-1003; discussion 1003-4.
- [5] Burger MP et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57(3):327-34.
- [6] De Hullu JA et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; 95(11):2331-8.
- [7] Kirby TO et al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):309-12.
- [8] Katz A et al. The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):409-18.
- [9] Bipat S et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma? *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1001-6.
- [10] Cohn DE et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):179-84.
- [11] De Hullu JA et al. Noninvasive detection of inguino-femoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(2):141-146.
- [12] Land R et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):312-7.
- [13] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2):456-66.
- [14] Delpéch Y et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol* 2007;18(11):1799-803.
- [15] Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
- [16] Morton DL et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307-17.
- [17] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
- [18] Thompson JF, Shaw HM. Sentinel node mapping for melanoma: results of trials and current applications. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16(1):35-54.
- [19] Mansel RE et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy *versus* standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599-609.
- [20] Purushotham AD et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4312-21.
- [21] Veronesi U et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7(12):983-90.
- [22] Ansink AC et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer* 1999;86(4):652-6.
- [23] De Cicco C et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(2):295-9.
- [24] Levenback C et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):276-81.

- [25] Moore RG et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2003; 89(3):475-9.
- [26] Puig-Tintore LM et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88(1):29-34.
- [27] Sliutz G et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84(3):449-52.
- [28] Vidal-Sicart S et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(3):384-91.
- [29] Van der Zee AG et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884-9.
- [30] Hauspy J et al. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer* 2007;110(5):1015-23.
- [31] Moore RG et al. Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a prospective trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):65-70.
- [32] Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16(2):179-89.
- [33] Knopp S, Nesland JM, Trope C. SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma. *Surg Oncol* 2008; 17(3):219-25.
- [34] Levenback C et al. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):163-7.
- [35] Borgstein PJ et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186(3):275-83.
- [36] Nieweg OE et al. Identification of the sentinel node in patients with breast carcinoma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(45):2235-9.
- [37] Veronesi U et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7.
- [38] Parry-Jones E. Lymphatics of the Vulva. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1963;70:751-65.
- [39] Louis-Sylvestre C et al. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):151-4.
- [40] Levenback C et al. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;59(2):216-20.
- [41] De Hullu JA et al. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(8):825-31.
- [42] Delpech Y, Barranger E. Management of cervical cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(2):F51-6.
- [43] Delpech Y et al. Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. *Surg Oncol* 2008;17(3):237-45.
- [44] Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J* 2006;12(5 Suppl 2):S143-51.
- [45] Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer* 2003;98(12):2740-1.
- [46] Gershenwald JE et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2253-60.
- [47] Tamussino KF et al. Groin recurrence after micrometastasis in a sentinel lymph node in a patient with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86(1):99-101.
- [48] Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):40-4.
- [49] Cote RJ et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *International Breast Cancer Study Group. Lancet* 1999; 354(9182):896-900.
- [50] De Hullu JA et al. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):10-5.
- [51] Hampl M et al. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):282-8.
- [52] Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77(2):314-8.
- [53] Stehman FB 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* 1992;79(4):490-7.

[54] Terada KY et al. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):200-3.

[55] de Hullu JA et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 2000; 18(15):2811-6.

[56] Merisio C et al. Radioguided sentinel lymph node detection in vulvar cancer. *Int J*

Gynecol Cancer 2005;15(3):493-7.

[57] Louis-Sylvestre C et al. Interpretation of sentinel node identification in vulvar cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(9):706-10.

[58] Martinez-Palones JM et al. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):865-70.

[59] Rob L et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):147-53.