



Vloga limfoscintigrafije in biopsije varovalne bezgavke pri začetnem stadiju raka zunanjega spolovila

The role of lymphoscintigraphy and groin sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer

Nina Kovačević,¹ Eva Drmota,² Sebastjan Merlo¹

Izvleček

Rak zunanjega spolovila je redka maligna ginekološka bolezen, ki v Sloveniji prizadene približno 57 žensk na leto. Zasevki v ingvinalno-femoralnih bezgavkah so najpomembnejši napovedni dejavnik pri lokalizirni in pri lokalno napredovali bolezni. V začetnem stadiju bolezni so le-ti prisotni pri 20–30 % bolnic. To pomeni, da 70–80 % žensk po kirurškem zdravljenju nima koristi od ingvinalno-femoralne limfadenektomije, ki je povezana z visoko stopnjo obolenosti med in po operaciji (okužba in dehiscenca rane, limfedem spodnjega uda).

Biopsija varovalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila je minimalno invaziven in varen poseg, ki ga je smiselno opraviti pri začetnem stadiju bolezni (FIGO stadij IB in II), pri katerem gre za enožariščni tumor, ki v premeru meri manj kot 4 cm, ni pa kliničnih/radioloških znakov za razsoj bolezni v ingvinalne bezgavke. S tem se zmanjša obolenost med operacijo in po njej pri ženskah z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila.

Abstract

Vulvar cancer is a rare gynaecological malignancy which accounts to about 57 women in Slovenia every year. The most important prognostic factor is the presence of lymph node metastases in local or locally-advanced disease. Since only 20–30% of women with early-stage vulvar cancer have groin metastases, inguinofemoral lymphadenectomy is an over-treatment in 70–80% of these patients and is often associated with intra- and postoperative complications such as wound infection, wound dehiscence and lymphoedema of the lower extremities.

The sentinel node biopsy is a minimally invasive and safe procedure in women with early stage vulvar cancer (FIGO stage IB/II), where the tumour is unilateral, less than 4 cm in diameter, and without clinical/radiological evidence of lymph node metastases. This reduces the intra- and postoperative morbidity in patients with early stage vulvar cancer.

¹ Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Sebastjan Merlo, e: smerlo@onko-i.si

Ključne besede: zunanje spolovilo; varovalna bezgavka; limfadenektomija; limfoscintigrafija; ingvinalno-femoralne bezgavke

Key words: vulva; sentinel lymph node; lymphadenectomy; lymphoscintigraphy; inguinofemoral lymph nodes

Prispelo / Received: 16. 4. 2020 | **Sprejeto / Accepted:** 29. 7. 2020

Citirajte kot/Cite as: Kovačević N, Drmota E, Merlo S. Vloga limfoscintigrafije in biopsije varovalne bezgavke pri začetnem stadiju raka zunanjega spolovila. Zdrav Vestn. 2021;90(7–8):403–9. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3061>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Rak zunanjega spolovila je redka bolezen z incidenco 1,5–3 na 100.000 žensk v Evropi (1). V Sloveniji je leta 2016 zbolelo 57 žensk (5,5/100.000 žensk) (2).

Obstajata dve poti za nastanek bolezni. Pri mlajših je bolezen pogostejše povezana z okužbo s človeškim papilomavirusom (*angl.* human papillomavirus, HPV), najpogostejše s sevoma 16 ali 18. Pri starejših pa nastanek bolezni ni odvisen od okužbe s HPV (3). Histološko je v 90 % rak zunanjega spolovila opredeljen kot ploščatocelični rak (4). Najpogostejše se širi limfogeno v ingvinalno-femoralne bezgavke. Če pa gre za tumorsko raščo v področju klitorisa ali perineja, literatura opisuje tudi neposreden razsoj v pelvične bezgavke (5).

Najpomembnejši napovedni dejavnik pri nerazsejani obliki raka zunanjega spolovila je prizadetost ingvinalnih bezgavk. Pri neprizadetih ingvinalnih bezgavkah znaša 5-letno preživetje v 95 %, v primeru zasevkov v bezgavkah pa se 5-letno preživetje zmanjša na 62 % (6).

Standardno kirurško zdravljenje zgodnjih stadijev raka zunanjega spolovila (FIGO klasifikacija IB in II) brez tipno povečanih ingvinalnih bezgavk je bil širok izrez tumorja z varnostnim robom, navadna vulvektomija in enostranska ali obojestranska ingvinalno-femoralna limfadenektomija. Le 20–30 % žensk z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila ima prisotne zasevke v ingvinalnih bezgavkah, zato ingvinalno-femoralna limfadenektomija pri večini bolnic ni potrebna. 70 % ali več bolnic od dodatnega posega nima koristi, močno pa se poveča obolenost in zmanjša kakovost življenja zaradi zapletov po operaciji, kot so celulitis, limfedem spodnjih udov in dehiscenca rane (7). Zaradi tega se lahko mora odložiti tudi dopolnilno obsevanje, če se načrtuje.

Biopsija varovalne bezgavke je minimalno invaziven poseg, s katerim ugotovljamo prisotnost zasevkov v bezgavkah. To si razlagamo s tem, da je varovalna bezgavka prva v verigi bezgavk, kamor se drenira primarni tumor. Negativna biopsija varovalne bezgavke je povezana z nizko incidenco ponovitve bolezni v ingvinalno-femoralnem območju (8,9), z manj zapleti med in po operaciji (8,10) ter s krajšim trajanjem operacije in hospitalizacije (11). Danes pomeni biopsija varovalne bezgavke varno zamenjavo za ingvinalno-femoralno limfadenektomijo pri izbranih ženskah z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila (12).

2 Epidemiologija

V svetu je raka zunanjega spolovila 3–5 % vseh ginekoloških primerov raka in gre za četrto najpogostejšo ginekološko maligno bolezen. Ocenjuje se, da letno zboli okrog 27.000 žensk. Najvišje incidence beležijo v Evropi, Južni in Severni Ameriki. Pojav tega raka v Aziji in Afriki pa je redek (13,14).

V Sloveniji je raka zunanjega spolovila 4 % vseh primerov ginekološkega raka in sodi med redke vrste raka, kamor uvrščamo vse vrste raka z incidenco < 6 na 100.000 prebivalcev. V letu 2016 je v Sloveniji zbolelo 57 žensk (5,5/100.000 žensk). Pri analizi časovnih trendov za zadnjih 15 let opazamo značilen porast incidence od leta 2003, umrljivost pa je za celotno obdobje opazovanja konstantna. Ta porast incidence sicer po času sovпада z uvedbo Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA (2). Lahko sklepamo, da je to povezano s staranjem prebivalstva in s pogostejšimi obiski primarnih ginekologov tudi pri starejši populaciji.

Za rakom zunanjega spolovila zbolevalo starejše ženske, najpogostejše nad starostjo 80 let. Manjši vrh pojavljanja beležimo še pri ženskah, starih okrog 55 let. Po podatkih iz leta 2016 je šlo ob postavitvi diagnoze pri 59,6 % bolnic za omejen stadij bolezni, pri 29,8 % za razširjen stadij bolezni, pri 7 % bolnic pa za razsoj bolezni. V preostalih 3,5 % pa stadij raka ni bil znan (2).

Preživetje bolnic z rakom zunanjega spolovila se s časom nekoliko izboljšuje. Opazovano 5-letno preživetje zbolelih med letoma 2004 in 2009 je bilo 43 %, medtem ko je skupina tistih, ki so za rakom zunanjega spolovila zbolele v obdobju 2010–2016, imela 5-letno preživetje v 48 % (15). Bolnice, pri katerih so odkrili lokalizirano obliko bolezni, imajo značilno daljše skupno preživetje od tistih, ki imajo ob diagnozi že lokalno razširjeno bolezen. Za zbolele med letoma 2010 in 2016 je bilo opazovano 5-letno preživetje za lokalizirano obliko bolezni 64 %, z lokalno napredovalo obliko pa 35 %. Nobena od 8 bolnic iz tega obdobja, ki so imele ob diagnozi sistemsko razširjeno bolezen oziroma jim stadij ni bil določen, ni preživel 5 let po postavitvi diagnoze (15).

Mednarodna raziskava EUROCARE-5 prikazuje relativno 5-letno preživetje za združeno skupino bolnic z rakom zunanjega spolovila in nožnice. Povprečno evropsko relativno 5-letno preživetje je bilo tako v tej raziskavi za zbolele med letoma 2000 in 2007 56 %, v Sloveniji 60 %. Najboljše preživetje je bilo na Nizozemskem, in sicer 65 % (16).

3 Etiopatogeneza

Ključno vlogo pri nastanku ploščatoceličnih vrst raka zunanjega spolovila ima okužba z onkogenim človeškim papilomavirusom, največkrat s sevoma 16 in 18. Večje tveganje za raka imajo tako ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj pričele s spolnim življenjem. Podobno kot pri raku materničnega vratu so bolj ogrožene kadilke in imunsko oslabele bolnice. Večje tveganje imajo tudi ženske, ki so že prebolele enega od anogenitalnih vrst raka, ter ženske z rakom vulve *in situ* (17,18).

Poti širjenja ploščatoceličnega raka zunanjega spolovila so tri. Najpogostejše zaseva rak z limfo v ingvinalno-femoralne bezgavke. Tako hematogeni razsoj kot tudi neposredno razraščanje sta redka (5).

4 Ocena ingvino-femoralnih bezgavk pred operacijo

Zanesljive diagnostične metode za določitev statusa ingvino-femoralnih bezgavk pred operacijo ni. Tako kot pri raku dojke je zaradi površinske lege bezgavk palpacija najosnovnejša metoda za določanje stanja ingvinalno-femoralnih bezgavk, vendar je natančnost le 9 % pred operacijo in 55 % med operacijo (19).

Oceno zajetosti bezgavk lahko opravimo z ultrazvočnim pregledom (UZ) ingvinalnih lož. Občutljivost in specifičnost UZ bezgavk pri raku zunanjega spolovila sta po nekaterih podatkih 76,3 % in 91,3 %, s pozitivno in negativno napovedno vrednostjo 82,9 % in 87,5 %. Ob sumu na zajetost bezgavk po slikovnem diagnosticiranju lahko opravimo biopsijo s tanko- ali debeloigelnno metodo. Ultrazvočno vodena tankoi- gelnna biopsija omogoča citološki pregled bezgavke in ima ocenjeno občutljivost 80 %, specifičnost 100 %, negativno in pozitivno napovedno vrednost 93 % ter 100 % (19-22). Patološke bezgavke imajo spremenjeno razmerje med dolžino in širino bezgavke, so okrogle in imajo neenakomerno zadebeljeno skorjo ali pa se ta več ne vidi. Najbolj zanesljiv znak maligne infiltracije sta periferna prekrvitev bezgavke in centralna nekroza.

Ostale slikovne metode so se v primerjavi z UZ izkazale za manj primerne. Občutljivost računalniške tomografije (*angl.* computed tomography, CT) in njegova pozitivna napovedna vrednost sta 58 % in 58 %, magnetnoresonančnega slikanja (*angl.* magnetic resonance imaging, MRI) pa le 52 % in 46 %. Podatki kažejo, da sta tako MRI kot CT neprimerni preiskavi za določanje zasevkov v ingvinalno-femoralnih bezgavkah (23-27).

5 Zakaj je biopsija varovalne bezgavke danes standard pri obravnavi začetnega stadija raka zunanjega spolovila

Kirurgija je še vedno osnovno zdravljenje začetnega stadija raka zunanjega spolovila, vendar se je radikalnost posega v zadnjih dvajsetih letih zmanjšala. Včasih je zdravljenje zajemalo vulvektomijo in ingvino-femoralno limfadenektomijo. Limfadenektomija je povezana z visoko stopnjo zapletov po operaciji: dehiscenca operacijske rane (20-40 %), limfociste in limfedem spodnjega uda (30-70 %) (7,28).

Pri zgodnjih stadijih bolezni najdemo zasevke v ingvinalno-femoralnih bezgavkah le pri 20 do 30 % bolnic. Vse ostale bolnice (70 % ali več) od posega nimajo koristi, močno pa se poveča obolenost in zmanjša kakovost življenja.

Najučinkovitejši način, kako zmanjšati obolenosti pri bolnicah, ki so se kirurško zdravile zaradi raka zunanjega spolovila, je, da odstranimo manj bezgavk in s tem čim manj poškodujemo limfne vode in limfno drenažo. S tem pa seveda ne smemo tvegati, da bi z manjšim številom odstranjenih bezgavk dobili lažno negativne histološke izvide. Smrtnost pri ponovitvi raka zunanjega spolovila je namreč kar v 75 % (10).

Rak zunanjega spolovila ima predvidljiv potek limfnih vodov in limfne drenaže. Zato in zaradi prej opisanih dejstev so manj invazivno tehniko biopsije varovalne bezgavke obsežno in natančno raziskali. Raziskave so dokazale, da je biopsija varovalne bezgavke pri izbranih ženskah z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila varna zamenjava za ingvinalno-femoralno limfadenektomijo, s čimer je postala standardna preiskava (29-32).

Rak zunanjega spolovila redka bolezen in zdravljenje je v veliki meri odvisno od rezultata biopsije varovalne bezgavke. Zato je pomembno, da se operacije izvajajo centralizirano v vseh usposobljenih centrih (32,33).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo prve biopsije varovalne bezgavke pri skrbno izbranih bolnicah z rakom zunanjega spolovila opravili leta 2003. V letih 2003-2006 je bil v procesu učenja poseg opravljen pri 35 bolnicah, pri 10 (28,6 %) bolnicah pa je bila varovalna bezgavka pozitivna, kar je skladno z objavami v literaturi. 5-letno preživetje pri bolnicah, pri katerih je bila biopsija varovalne bezgavke negativna, je bilo 88 %. Pri bolnicah s pozitivno biopsijo varovalne bezgavke in nato napravljeno ingvino-femoralno limfadenektomijo je bilo 5-letno preživetje nižje, in sicer 40 %. Podatki so primerljivi z raziskavami, ki opisujejo 5-letno preživetje pri začetnem stadiju raka zunanjega spolovila 70-93 % pri negativni varovalni bezgavki in 25-41 % pri pozitivni

varovalni bezgavki (6,34,35). Od leta 2007 do 2019 se je na Onkološkem inštitutu v Ljubljani biopsija varovalne bezgavke izvajala še pri 181 bolnicah z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila. Pri 48 bolnicah (26,5 %) je bila varovalna bezgavka pozitivna in pri 133 (73,5 %) negativna. Pri nobenih bolnici ni prišlo po operaciji do zapletov v področju ingvinalne rane (limfociste, limfedem spodnjega uda ali dehiscence rane).

6 Indikacije in kontraindikacije za biopsijo varovalne bezgavke

Varovalna bezgavka je kot prva bezgavka v limfnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke je reprezentativna za vse ostale bezgavke v tem področju. Histološko negativna varovalna bezgavka napove odsotnost zasevkov v drugih bezgavkah, ki niso varovalne.

Na osnovi rezultatov raziskav GROINSS-V in GOG-173 je postala biopsija varovalne bezgavke standardna diagnostična metoda pri obravnavi žensk z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila (9,34).

Za biopsijo varovalne bezgavke so primerne ženske, pri katerih je histološko potrjen enožariščni rak zunanjega spolovila premera manj kot 4 cm, z globino razrasta več kot 1 mm in kjer klinično niso prisotni zasevki v ingvinalno-femoralnih bezgavkah. Prav tako mora biti tehnično izvedljivo vbrizganje potrebnih substanc v okolico tumorja (33).

Tumor, ki se nahaja 1 cm ali več od središčnice zunanjega spolovila, se praviloma drenira v istostranski limfni sistem, na isti strani pa se naredi tudi biopsija varovalne bezgavke. Obojestransko dreniranje je potrebno pri tumorjih, ki ležijo centralno ali manj kot 1 cm od sredine. Biopsijo varovalne bezgavke je v takšnem primeru potrebno napraviti obojestransko. Če se na limfoscintigrafiji zazna bezgavka le enostransko, se na nasprotni strani svetuje ingvinalno-femoralna limfadenektomija, da se izognemo lažno negativnemu izvidu (12,33).

Bolnice z večžariščnim tumorjem niso primerne kandidatke za biopsijo varovalne bezgavke, ker je pri njih incidenca ponovitve višja (10,5 %) v primerjavi z bolnicami, ki imajo enožariščni tumor (2,3 %) (10). Prejšnje operacije in ekscizije zunanjega spolovila, ki bi lahko vplivale na limfni pretok v ingvinalni regiji, so relativne kontraindikacije za biopsijo varovalne bezgavke. Odločitev o posegu v teh primerih se sprejmea za vsako bolnico posebej (3,35,36). Pri bolnicah s ponovitvijo bolezni ali pri tistih, ki so že opravile biopsijo varovalne bezgavke ingvino-femoralno, se limfadenektomija priporoča kot standardno zdravljenje (33,37).

7 Vloga limfoscintigrafije pred biopsijo varovalne bezgavke

Varovalno bezgavko praviloma označujemo na dva načina, z na ^{99m}Tc (tehneций) vezanim nanokoloidom in s patentnim modrilom. Takšen način je najzanesljivejši, saj varovalno bezgavko najdemo v 97,7 %. Samo z vbrizgavanjem modrila prepoznamo varovalno bezgavko le v 68,7 %, samo s tehneцийem vezanim nanokoloidom pa v 94 % (39-41).

Na tehneций (^{99m}Tc) vezani koloid je limfni radio-sledilec, ki ga najpogosteje uporabljamo pri biopsiji varovalne bezgavke. Tehneций je radionukleotid, ki oddaja žarke gama, ima kratko razpolovno dobo in predstavlja majhno radiacijsko breme tako za bolnico kot za medicinsko osebje. V Evropi najpogosteje uporabljeni koloid je nanokoloid albumin (40,41).

Najsodobnejši sledilci dandanes so hibridi, indokain (ICG-) in na ^{99m}Tc vezan nanokoloid, ki omogočajo hkratno apliciranje tako radiofarmaka kot fluorescenčnega barvila. S tem je mogoča predoperativna limfoscintigrafija in medoperativna vizualizacija varovalne bezgavke (39).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo z leti tehniko nekoliko spreminjali in izpopolnjevali. Optimalni rezultati se dosežejo, če modrilo vnesemo intradermalno v volumnu 2 mL. Zjutraj na dan operacije vbrizgamo s tanko iglo v kožo na štirih mestih tik ob zunanjem robu tumorja 0,5 mL 30–100 MBq s tehneцийem označenega nanokoloida. Sledi limfoscintigrafija s kamero gama. Prva aktivna točka o kopičenju radiofarmaka je varovalna bezgavka, zato njen položaj označimo na koži. Včasih se pokaže več mest z visoko aktivnostjo. V takem primeru označimo vsa mesta. Tik pred začetkom operacije vbrizgamo v kožo 2 mL modrila na ista mesta, kot smo prej vbrizgali radiofarmak. Na koži na označenem mestu naredimo 3 do 4 cm dolg rez, pazljivo razmikamo tkiva, dokler ne najdemo modro obarvane bezgavke. Njeno aktivnost preverjamo z ročnim detektorjem gama. Če najdemo naslednjo modro obarvano bezgavko z nižjo aktivnostjo, odstranimo tudi to. Sledi odstranitev tumorja na zunanjem spolovilu s širokim varnostnim robom.

8 Ultrastaging varovalne bezgavke

Natančen pregled varovalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila je ključnega pomena, kajti od tega je odvisno nadaljnje zdravljenje. Lažno negativen histopatološki izvid biopsije varovalne bezgavke vodi v opustitev nadaljnega kirurškega posega – limfadenektomije, kar

sproži hiter razrast prisotnih zasevkov v bezgavkah (44).

Ultrastaging je postopek, ki ga uporabljajo patologi pri natančnem pregledu majhnega števila bezgavk. Pri klasični ingvinalno-femoralni limfadenektomiji v povprečju odstranimo 9–10 bezgavk, zato je *ultrastaging* nepraktičen in se redko izvede. Pri biopsiji varovalne bezgavke pa odstranimo 1 ali 2 bezgavki in *ultrastaging* je standardni postopek. Parafinski bloki debeline 400–500 mikrom (pri klasični preiskavi 2–3 mm) se barvajo s hematoksilinom-eozinom in imunohistokemično s citokeratinom, kar omogoča prepoznavanje mikrozasevkov.

V bezgavkah, ki so pri rutinskem histo-patološkem pregledu negativne, pa najdemo pri *ultrastagingu* mikrozasevke v 12–42 % (43,44).

Pregled bezgavke po metodi zaledenelega reza ni primeren, ker uniči bezgavko in onemogoči njen nadaljnji pregled (npr. *ultrastaging*).

9 Ponovitev bolezni ingvinalno po biopsiji varovalne bezgavke

Pri popolni ingvinalno-femoralni limfadenektomiji, ki vključuje disekcijo velikih žil in po potrebi transpozicijo mišice sartorius, se ponovi bolezen v ingvinalni loži v 1 % ali manj. Število zapletov po tovrstni operaciji je sprejemljivo, pojavijo pa se predvsem v obliki dehiscenc pooperativne rane in limfedemov spodnjih udov (47). Pri površinski ingvinalno-femoralni limfadenektomiji se bolezen ponovi v 5–7 %, kar je, gledano zgodovinsko, v primerjavi s popolno limfadenektomijo nesprejemljivo veliko (48). Po odstranitvi varovalne bezgavke ingvinalno pride do ponovitve bolezni ingvinalno v manj kot 3 %, kar je sprejemljivo tveganje glede na nizko stopnjo obolevnosti, v primerjavi z obolevnostjo po popolni

ingvinalno-femoralni limfadenektomiji (32).

10 Sledenje bolnic z rakom zunanjega spolovila po biopsiji varovalne bezgavke

Trenutno ni dovolj zanesljivih dokazov, ki bi potrdili enotno shemo spremljanja bolnic po zdravljenju začetnega stadija raka zunanjega spolovila. Lokalni recidivi se lahko pojavijo kadar koli, zato je ključno natančno sledenje, ki se v splošnem priporoča doživljenjsko. Po primarnem kirurškem zdravljenju opravimo prvi pregled po 2 – 8 tednih, nato sledijo klinični pregledi zunanjega spolovila in dimelj na 3 – 4 mesece v obdobju dveh let. Naslednja tri leta so pregledi dvakrat letno. Po izteku tega obdobja je smiselno še naprej izvajati letne klinične preglede (8,47).

11 Zaključek

Z razvojem minimalno invazivne kirurške tehnike biopsije varovalne bezgavke in z uvedbo te metode v standardno zdravljenje raka zunanjega spolovila je bil storjen velik korak k zmanjšanju obolevnosti in povečanju kakovosti življenja pri bolnicah z rakom zunanjega spolovila. Pomembno se je zmanjšal delež tistih bolnic, pri katerih so nepotrebno opravili ingvinalno-femoralno disekcijo. Na koncu je potrebno ponovno poudariti, da gre pri raku zunanjega spolovila za redko vrsto raka. Zato je smiselno in potrebno bolnice obravnavati v centrih z večjim številom takih primerov in z zagotovljeno potrebno logistiko in znanjem.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017;141(11):2174–86. DOI: [10.1002/ijc.30900](https://doi.org/10.1002/ijc.30900) PMID: [28730615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730615/)
- Zadnik V. Rak v Sloveniji 2016 = Cancer in Slovenia. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka; 2016 [cited 2021 Mar 7]. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2016.pdf.
- Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013;62(1):161–75. DOI: [10.1111/his.12034](https://doi.org/10.1111/his.12034) PMID: [23190170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23190170/)
- Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131:S76–83. DOI: [10.1016/j.ijgo.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.002) PMID: [26433678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433678/)
- Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol*. 1983;16(2):179–89. DOI: [10.1016/0090-8258\(83\)90092-6](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90092-6) PMID: [6226578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6226578/)
- Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol*. 1995;57(3):327–34. DOI: [10.1006/gyno.1995.1151](https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1151) PMID: [7774836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7774836/)
- Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):522–7. DOI: [10.1136/ijgc-00009577-200307000-00019](https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200307000-00019) PMID: [12911732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12911732/)
- Robison K, Roque D, McCourt C, Stuckey A, DiSilvestro PA, Sung CJ, et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):416–20. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.010) PMID: [24631445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24631445/)

9. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):8-14. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.09.077](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.077) PMID: 26428940
10. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):884-9. DOI: [10.1200/JCO.2007.14.0566](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0566) PMID: 18281661
11. McCann GA, Cohn DE, Jewell EL, Havrilesky LJ. Lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection compared to complete lymphadenectomy in the management of early-stage vulvar cancer: A cost-utility analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):300-4. DOI: [10.1016/j.ygyno.2014.11.079](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.079) PMID: 25478927
12. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, et al. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(1):92-120. DOI: [10.6004/jnccn.2017.0008](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0008) PMID: 28040721
13. Bodelon C, Madeleine MM, Voigt LF, Weiss NS. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? *Cancer Causes Control.* 2009;20(9):1779-82. DOI: [10.1007/s10552-009-9418-8](https://doi.org/10.1007/s10552-009-9418-8) PMID: 19680749
14. Lai J, Elleray R, Nordin A, Hirschowitz L, Rous B, Gildea C, et al. Vulvar cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG.* 2014;121(6):728-38. DOI: [10.1111/1471-0528.12459](https://doi.org/10.1111/1471-0528.12459) PMID: 24148762
15. Epidemiologija in register raka. Slora. Slovenija in rak. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017 [cited 2021 Mar 7]. Available from: <http://www.slora.si/en/incidenca>.
16. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al.; EUROCare-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCare—5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1) PMID: 24314615
17. Rakislova N, Saco A, Sierra A, Del Pino M, Ordi J. Role of Human Papillomavirus in Vulvar Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(4):201-14. DOI: [10.1097/PAP.000000000000155](https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000155) PMID: 28590952
18. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2061-7. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-09-0209](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0209) PMID: 19567503
19. Mäkelä PJ, Leminen A, Kääriäinen M, Lehtovirta P. Pretreatment sonographic evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *J Ultrasound Med.* 1993;12(5):255-8. DOI: [10.7863/jum.1993.12.5.255](https://doi.org/10.7863/jum.1993.12.5.255) PMID: 8345551
20. Angelico G, Santoro A, Inzani F, Spadola S, Fiorentino V, Cianfrini F, et al. Ultrasound-guided FNA cytology of groin lymph nodes improves the management of squamous cell carcinoma of the vulva: results from a comparative cytohistological study. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(8):514-20. DOI: [10.1002/cncy.22154](https://doi.org/10.1002/cncy.22154) PMID: 31174235
21. 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(5):367-71. DOI: [10.1016/S0009-9260\(02\)00575-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(02)00575-5) PMID: 12727164
22. de Gregorio N, Ebner F, Schwentner L, Friedl TW, Deniz M, Látó K, et al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):113-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2013.07.103](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.103) PMID: 23932893
23. Singh K, Orakwue CO, Honest H, Balogun M, Lopez C, Luesley DM. Accuracy of magnetic resonance imaging of inguino-femoral lymph nodes in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1179-83. DOI: [10.1136/ijgc-00009577-200605000-00035](https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200605000-00035) PMID: 16803503
24. Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM, van der Velden J, Bossuyt PM, Zwinderman AH, 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. DOI: [10.1016/j.ygyno.2006.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.06.009) PMID: 16859737
25. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, Reinhold C, Farhadi A, Hudolin T, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):82-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2009.12.017](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.12.017) PMID: 20092880
26. Andersen K, Zobbe V, Thranov IR, Pedersen KD. Relevance of computerized tomography in the preoperative evaluation of patients with vulvar cancer: a prospective study. *Cancer Imaging.* 2015;15(1):8. DOI: [10.1186/s40644-015-0044-2](https://doi.org/10.1186/s40644-015-0044-2) PMID: 26059775
27. Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, 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. DOI: [10.1111/j.1525-1438.2006.00340.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00340.x) PMID: 16445651
28. Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, Kendrick JE, Wright J, Fowler W, et al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2005;98(2):309-12. DOI: [10.1016/j.ygyno.2005.05.011](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.05.011) PMID: 15975642
29. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, van der Zee A, Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):472-7. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.017) PMID: 26022527
30. Oonk MH, Hollema H, van der Zee AG. Sentinel node biopsy in vulvar cancer: implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(6):812-21. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2015.03.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.03.007) PMID: 25962357
31. Zigras T, Kupets R, Barbera L, Covens A, Liu Y, Gien LT. Uptake of sentinel lymph node procedures in women with vulvar cancer over time in a population based study. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):574-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.010) PMID: 30876675
32. Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Vulvar Carcinoma: An Evidence-Based Insight. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(8):1769-73. DOI: [10.1097/IGC.0000000000001075](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001075) PMID: 28763369
33. Oonk MH, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(4):832-7. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000975](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000975) PMID: 28441255
34. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer.* 2000;89(1):116-22. DOI: [10.1002/1097-0142\(20000701\)89:1<116::AID-CNCR16>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000701)89:1<116::AID-CNCR16>3.0.CO;2-4) PMID: 10897008
35. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;60(3):227-41. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2006.06.009](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.06.009) PMID: 16945551
36. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. 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;30(31):3786-91. DOI: [10.1200/JCO.2011.41.2528](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.2528) PMID: 22753905
37. Crosbie EJ, Winter-Roach B, Sengupta P, Sikand KA, Carrington B, Murby B, et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol.* 2010;19(4):e150-4. DOI: [10.1016/j.suronc.2010.08.003](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.08.003) PMID: 20833535
38. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83(2):276-81. DOI: [10.1006/gyno.2001.6374](https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6374) PMID: 11606084
39. van Doorn HC, van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN, van der Velden J, van der Zee AG, Oonk MH, et al. Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):415-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.01.013) PMID: 26797295

40. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, Peters AA, Schaafsma BE, van de Velde CJ, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1086-93. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000419](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000419) PMID: [25768079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25768079/)
41. Mathéron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, Kleinjan GH, van Driel WJ, Trum JW, et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):720-5. DOI: [10.1016/j.ygyno.2013.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.007) PMID: [24051219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24051219/)
42. Collarino A, Fuoco V, Garganese G, Pereira Arias-Bouda LM, Perotti G, Manca G, et al. Lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in vulvar carcinoma: update from a European expert panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1261-74. DOI: [10.1007/s00259-019-04650-8](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04650-8) PMID: [31897584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897584/)
43. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, 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(7):1463-77. DOI: [10.1007/s00259-014-2732-8](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2732-8) PMID: [24609929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24609929/)
44. 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(1):53. DOI: [10.1186/1477-7819-6-53](https://doi.org/10.1186/1477-7819-6-53) PMID: [18492253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492253/)
45. Cormio G, Loizzi V, Carriero C, Cazzolla A, Putignano G, Selvaggi L. Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(3):302-7. DOI: [10.1111/j.1365-2354.2008.01011.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.01011.x) PMID: [19832900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19832900/)
46. Narayansingh GV, Miller ID, Sharma M, Welch CJ, Sharp L, Parkin DE, et al. The prognostic significance of micrometastases in node-negative squamous cell carcinoma of the vulva. *Br J Cancer*. 2005;92(2):222-4. DOI: [10.1038/sj.bjc.6602343](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602343) PMID: [15655537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15655537/)
47. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):646-52. DOI: [10.1016/S1470-2045\(10\)70104-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70104-2) PMID: [20537946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537946/)
48. 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(4):490-7. PMID: [1553164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1553164/)
49. Merlo S. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2020.