



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-42-51>



Биопсия сигнального лимфатического узла при раке вульвы: возможности и перспективы. Обзор литературы

Меньшиков Константин Викторович — К.М.Н., кафедра онкологии и клинической морфологии, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

К.В. Меньшиков^{1,2,*}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov88@bk.ru

Аннотация

Рак вульвы является достаточно редкой патологией. Один из факторов агрессивного течения рака вульвы — высокий метастатический потенциал данной опухоли. Наличие метастазов в паховых лимфатических узлах является основным прогностическим фактором. Начиная с уровня инвазии 1 мм (FIGO IB) риск метастатического поражения лимфатических узлов возрастает до 35 %, и исследование лимфатических узлов имеет важное значение. До 1990 года пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнялась в том числе и для оценки состояния паховых лимфатических узлов при раке вульвы. Пахово-бедренная лимфаденэктомия достаточно объемная операция и сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде. Исследование, посвященное роли биопсии сторожевого лимфатического узла, опубликовано в 2008 году. Van der Zee et al. привели важные данные, свидетельствующие о том, что концепция сторожевого лимфатического узла может быть безопасно применена у пациенток с раком вульвы. Оценка состояния сторожевого лимфатического узла при хирургическом лечении рака вульвы является неотъемлемым компонентом, позволяющим сократить объем оперативного вмешательства.

Ключевые слова: рак вульвы, сторожевой лимфатический узел, биопсия сторожевого лимфатического узла, радиоизотопный метод, индоцианин зеленый, пахово-бедренная лимфаденэктомия, нанокolloиды

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Меньшиков К.В. Биопсия сигнального лимфатического узла при раке вульвы: возможности и перспективы. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):42–51. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-42-51>

Поступила в редакцию: 26.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 19.02.2024

Принята к публикации: 26.02.2024

Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer. Literature Review

Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov88@bk.ru

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology and
Clinical Morphology, Chemo-
therapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Abstract

Vulvar cancer is a fairly rare pathology. One of the factors in its aggressive course is the high metastatic potential of such tumors. The presence of metastases in inguinal lymph nodes constitutes a major prognostic factor. Starting from a 1-mm depth of invasion (FIGO IB), the risk of metastatic lymph node involvement increases to 35%, which makes lymph node examination important. Until 1990, inguinofemoral lymphadenectomy was performed, among other things, to assess the status of inguinal lymph nodes in vulvar cancer. Inguinofemoral lymphadenectomy constitutes a rather extensive operation that is accompanied by a large number of postoperative complications, both in the short- and long-term periods. A study on the role of sentinel lymph node biopsy was published in 2008. Van der Zee et al. provided important evidence that the sentinel lymph node concept can be safely applied in vulvar cancer patients. In the surgical treatment of vulvar cancer, it is essential to assess the sentinel lymph node status in order to reduce the extent of surgical intervention.

Keywords: vulvar cancer, sentinel lymph node, sentinel lymph node biopsy, radioisotope method, indocyanine green, inguinofemoral lymphadenectomy, nanocolloids

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Menshikov K.V. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer. Literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):42–51. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-42-51>

Received: 26.05.2023

Revised: 19.02.2024

Accepted: 26.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак вульвы (РВ) является достаточно редкой патологией. Например, во Франции частота РВ составляет от 0,5 до 1,5 на 100 000 женщин [1]. На его долю приходится 5 % всех гинекологических раковых заболеваний, и он является четвертым по распространенности гинекологическим раком во всем мире [2, 3]. Один из факторов агрессивного течения РВ — высокий метастатический потенциал данной опухоли. Наличие метастазов в паховых лимфатических узлах является основным прогностическим фактором РВ [4, 5]. Начиная с уровня инвазии 1 мм (FIGO IB) риск метастатического поражения лимфатических узлов возрастает до 35 %, и исследование лимфатических узлов имеет важное значение [6]. До 1990 года пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнялась в том числе и для оценки состояния паховых лимфатических узлов при РВ. Пахово-бедренная лимфаденэктомия — достаточно объемная операция и сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде [7]. Как показывают исследования, проведение пахово-бедренной лимфаденэктомии было ненужным у 70 % пациенток с РВ I или II стадии [8, 9]. Таким образом, в последние годы хирургическая практика изменилась, и идентификация сторожевого лимфатического узла (СЛУ) стала важной альтернативой пахово-бедренной лимфаденэктомии. Если СЛУ свободны от метастатического поражения, риск отдаленной диссеминации минимален [10]. Несколько исследований показали, что использование процедуры биопсии сигнального лимфатического узла (БСЛУ) не приводит к какому-либо увеличению риска прогрессирования РВ [10–14].

Исследование, посвященное роли БСЛУ, опубликовано в 2008 году. Van der Zee и соавт. привели важные данные, свидетельствующие о том, что концепция СЛУ может быть безопасно применена у пациенток с РВ. В этом исследовании группа из 276 пациенток после проведения БСЛУ и с отсутствием метастатического поражения наблюдалась в среднем 35 месяцев, а у 202 пациенток минимальный срок наблюдения составлял 2 года. Было отмечено восемь случаев метастатического поражения паховых лимфоузлов (2,9 %). Исключение пациенток с мультифокальным ростом первичной опухоли снизило частоту развития метастазов в паховые лимфоузлы до 2,3 %. Авторы пришли к выводу, что БСЛУ, выполняемая квалифицированными хирургами с участием радиологов, безопасна для пациенток с ранним РВ.

Биопсия сигнального лимфатического узла в онкогинекологии

Для тех специалистов, которые занимаются раком молочной железы или меланомой, концепция детекции СЛУ очевидно кажется рутинной методикой. Но для онкологов, занимающихся хирургией РВ, концепция БСЛУ является несколько неизвестным направлением. Прошло более 40 лет с тех пор, как R.M. Cabanas использовал лимфографию у пациентов с карциномой полового члена и описал СЛУ как первый этап лимо-

фегенного метастазирования. В его работе было исследовано 100 случаев с использованием лимфангиограмм, анатомических исследований и/или микроскопических наблюдений. Полученные результаты демонстрируют существование специфического центра лимфатических узлов, так называемого сторожевого лимфатического узла. По-видимому, это основное место метастазирования карциномы полового члена. СЛУ визуализируется рентгенологически на передне-заднем плане, на стыке головки бедренной кости и восходящей ветви лобка. Анатомически СЛУ является частью лимфатической системы вокруг поверхностной эпигастральной вены. Было проведено сорок шесть биопсий СЛУ, из которых 15 дали положительный результат на наличие метастазов. Этим 15 пациентам была выполнена пахово-подвздошная лимфаденэктомия; в 12 случаях лимфатические узлы были свободны от метастазов. Лимфатические каналы, дренирующиеся в подвздошные лимфатические узлы без предварительного поражения в СЛУ, никогда не были поражены метастазами, равно как и пахово-бедренные лимфатические узлы без наличия метастазов в СЛУ [15, 16].

DiSaia и соавт. признали потенциальную пользу концепции СЛУ для пациенток с РВ и описали «использование детекции поверхностных паховых лимфоузлов в качестве контрольных узлов для планирования лечения». Многие гинекологи-онкологи начали выполнять поверхностную лимфаденэктомию в паховой зоне, что снизило частоту послеоперационных осложнений по сравнению со стандартной пахово-бедренной лимфаденэктомией [17]. В апреле 1992 года в исследовании GOG 74 были получены следующие результаты. В общей сложности наблюдалась 121 пациентка с отсутствием метастатического поражения поверхностных паховых лимфатических узлов, и у девяти (7,3 %) было выявлено рецидивное метастатическое поражение паховых лимфоузлов. Частота метастазов была сопоставлена с долгосрочным наблюдением за 81 пациенткой из контрольной группы, которым была произведена пахово-бедренная лимфаденэктомия согласно исследованию GOG 36. Среди контрольной ретроспективной группы метастатического поражения паховых лимфатических узлов не отмечено [18].

В апреле 1992 года D.L. Morton и соавт. описали современную процедуру картирования лимфатических узлов у пациентов с меланомой кожи [19]. В 2001 году 13 онкологических центров со всего мира объединили свои результаты в общей сложности для 17 600 пациентов с меланомой, включая более 3000 пациентов, перенесших процедуру БСЛУ. Одним из важных выводов было прогностическое значение выявления клинически очевидных — пораженных метастазами, по сравнению с клинически скрытыми метастазами в лимфатические узлы. В результате категория регионарных метастазов в лимфатические узлы для Американского объединенного комитета по стадированию рака при меланоме была изменена, чтобы отличать микрометастазы от макрометастазов, фактически установив БСЛУ в качестве стандартной процедуры для пациентов с меланомой

кожи [20]. Примерно в то же время методика БСЛУ быстро распространилась в отношении пациенток, страдающих раком молочной железы. В то время как развивалась концепция СЛУ при раке молочной железы и меланоме, онкогинекологи двигались в другом направлении, к более обширным лимфаденэктомиям у пациенток с РВ.

Несмотря на неутешительные результаты протокола GOG 74, многие гинекологи-онкологи начали проводить процедуру БСЛУ пациенткам с РВ. К 2000 году накопилось достаточно опыта в рамках одного учреждения, поддерживающего БСЛУ для пациенток с РВ, чтобы провести два крупных многоцентровых исследования. В декабре 1999 года GOG начала валидационное исследование чтобы определить чувствительность и частоту ложноотрицательных результатов БСЛУ для большой когорты пациенток. В Нидерландах в марте 2000 года было начато исследование, которое описано в журнале клинической онкологии. Van der Zee и соавт. предположили, что 2 % частота рецидивов у пациенток, получивших стандартную терапию, включая хирургическое лечение, не является оптимальным результатом [15]. Работа авторов предполагает, что приемлемая частота рецидивов для пациенток максимально близка к нулю, и пациентки рассматривают лимфедему как приемлемые осложнения для достижения такого результата [21]. Частота рецидивов в 2 % является высокой по сравнению с контрольной группой GOG 74. Однако пациентки в исследовании GOG 74 перенесли обширную пахово-бедренную лимфаденэктомию, которую большинство онкологов-гинекологов не проводят из-за массы послеоперационных осложнений.

Нет никаких сомнений в том, что раннее выявление локализованного метастатического процесса приносит пользу пациентам. D. L. Morton и соавт. продемонстрировали, что раннее выявление метастатического заболевания при проведении процедуры БСЛУ у пациенток с меланомой среднего риска приводило к преимуществу в выживаемости по сравнению с пациентами, перенесшими лимфаденэктомию во время рецидива [22]. Почему это происходит? Анализ пациентов с меланомой и наличием метастазов в лимфатические узлы показывает, что опухолевая нагрузка (т. е. размер и количество метастазов) является критическим фактором, определяющим выживаемость. Многочисленные исследования на пациентках с раком молочной железы и меланомой показали это: ультрастадирование СЛУ увеличивает выявление наличия метастазов как минимум на 20 % по сравнению с обычной практикой. Опыт голландского исследования является напоминанием о том, что безопасность концепции СЛУ зависит не только от мастерства хирурга. Неточная интерпретация результатов предоперационной лимфосцинтиграфии со стороны специалистов по ядерной медицине и результаты ультразвукового исследования, полученные патоморфологом, привели к тому, что три пациентки в последующем спрессирировали. Концепция СЛУ требует наличия многопрофильной команды, чтобы сделать процедуру безопасной для пациента. Исследо-

вание, проведенное Van der Zee и соавт., представляло собой многоцентровое исследование с 15 центрами, в котором принял участие в среднем 21 пациент (диапазон от 3 до 113 пациентов). Это говорит о том, что более половины пациенток были включены всего в нескольких центрах, где работала многопрофильная команда. РВ встречается настолько редко, что большинство гинекологов, специализирующихся в области онкологии за пределами крупных центров, редко наблюдают подобных пациенток, что затрудняет им приобретение опыта работы с БСЛУ. Данные из исследования GOG 173 могут предоставить дополнительную информацию о том, как выполняется БСЛУ в различных центрах.

Онкологи, занимающиеся онкогинекологической патологией, желающие предложить пациенткам процедуру БСЛУ, должны рассмотреть возможность принятия следующих мер предосторожности, чтобы снизить риск ложноотрицательных результатов:

- самостоятельно выполнить примерно 10 случаев БСЛУ с последующей лимфаденэктомией, чтобы предоставить возможность ознакомиться с процедурой;
- производить тщательный отбор пациенток, исключая пациенток с мультифокальными или крупными опухолями;
- использовать предоперационную визуализацию (компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование), чтобы исключить пациенток с явным метастатическим поражением лимфатических узлов, у которых процедура картирования может быть неточной при неопределенном физикальном обследовании, включая пациенток с ожирением, для которых физикальное обследование особенно ненадежно;
- использовать предоперационную лимфосцинтиграфию, чтобы определить сторону поражений;
- в ходе операции, если возникнут какие-либо сомнения относительно адекватности процедуры детекции СЛУ, отказаться от БСЛУ и нужно выполнить лимфаденэктомию;
- лично общаться с патоморфологом по вопросам детекции СЛУ — патоморфолог должен понимать последствия ложноотрицательного результата исследования СЛУ;
- рассмотреть возможность более тщательного наблюдения за СЛУ-негативными пациентками с помощью методов медицинской визуализации, чтобы как можно раньше выявить прогрессирование заболевания.

При выполнении процедуры БСЛУ также поднимается много новых вопросов, касающихся наблюдения за пациентками с РВ. У половины пациенток с СЛУ метастатического характера этот узел является единственным лимфоузлом, пораженным метастазами. Такие пациентки могут быть излечимы с помощью лимфаденэктомии. Частота проведения лучевой терапии у пациенток без процедуры БСЛУ или пахово-бедренной лимфаденэктомии невелика, что делает лучевую терапию достаточно адекватной опцией. Какова роль химиотерапии? Возможно, существует группа СЛУ-отрицательных пациенток с другими факторами высокого риска

(например, глубокая инвазия, лимфоваскулярная инвазия или большая опухоль), которые предположительно подвержены повышенному риску ложноотрицательного результата и поэтому должны получить адъювантную терапию, несмотря на отрицательный результат исследования СЛУ. Следует ли изменить категорию стадирования РВ, как это было при меланоме? Отличие микрометастазов от макрометастазов у пациентов с меланомой и раком молочной железы принесло большую пользу пациентам, и кажется, что руководящим органам следует рассмотреть возможность принятия аналогичных рекомендаций. Есть все основания полагать, что успех концепции СЛУ в улучшении результатов лечения у пациентов с раком молочной железы и меланомой может быть воспроизведен у пациенток с РВ, раком шейки матки и эндометрия.

Методики детекции СЛУ различны. По данным литературы, для непрямой радиоизотопной лимфографии и определения СЛУ применяются различные коллоидные радиофармпрепараты (РФП) [23]. В европейских странах чаще всего используются нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде также чаще применяются коллоидные комплексы небольшого размера (3–30 нм). В США единственным зарегистрированным нанокolloидом для идентификации и биопсии СЛУ является сульфурколлоид с широким диапазоном коллоидных частиц от 15 до 5000 нм и средним размером частиц 200–300 нм [24–27]. Для клинического применения на территории Российской Федерации разрешен радиоколлоид «Технефит 99mTc» с ориентировочным диаметром коллоидных частиц 200–1000 нм и более. В исследовании, опубликованном в 2016 году, изучены аспекты применения данного коллоида [23].

Исторически сложилось так, что краситель синий патентованный V был стандартным колориметрическим маркером, ассоциирующимся с нанокolloидами 99mTc. Преимущество этого красителя в том, что он прост в использовании, помечает лимфатические протоки синим цветом и облегчает манипуляции в паховой области. Коэффициент детекции СЛУ составляет 68,7% при использовании только красителя, и увеличивается до 97,7% при использовании красителя в сочетании с 99mTc-нанокolloидом [28]. Использование патентованного синего цвета тем не менее имеет недостатки. Основным риском является возникновение тяжелых аллергических реакций в 0,2% случаев и анафилактического шока в 0,1% случаев [29]. Кроме того, СЛУ с синей окраской не видны интраоперационно через кожу или жировую ткань. После разреза кожи детекция СЛУ хирургом может усложниться в случае пересечения лимфатического протока, что приведет к прокрашиванию всего операционного поля. Эти факторы побудили отказаться от колориметрического обнаружения СЛУ в пользу только изотопного метода. В последние годы индоцианиновый зеленый (ICG) появился в качестве нового онкологического маркера, улучшающего детекцию СЛУ при раке молочной железы, шейки матки и эндометрия [10, 30–33]. ICG — флуоресцентное соединение, которое излучает свет в ближнем инфракрас-

ном диапазоне (NIR) (600–900 нм). Его чрескожную миграцию можно проследить на глубину до 15 мм. Преимуществами ICG являются лучшее проникновение в ткани, чрескожная визуализация лимфатических сосудов и визуальное наведение в режиме реального времени [34, 35]. Проведено несколько исследований ICG с целью детекции СЛУ при раннем раке вульвы, и они продемонстрировали надежность и эффективность этой методики [36–44].

Учитывая многочисленные преимущества ICG, этот краситель, по-видимому, является оптимальным колориметрическим агентом для использования в комбинации с 99mTc-нанокolloидами. В исследовании, опубликованном в 2022 году, проведена оценка эффективности маркера ICG по сравнению с 99mTc-нанокolloидами (золотой стандарт) с точки зрения чувствительности, положительной прогностической ценности и частоты ложноотрицательных результатов при выявлении СЛУ на ранних стадиях рака вульвы.

Исследование является одноцентровым ретроспективным когортным, проведенным в университетском госпитале Сент-Этьена. В исследование были включены пациентки, перенесшие операцию по поводу РВ, диагностированного либо на основании предоперационной биопсии, либо при патолого-анатомическом исследовании образца после вульвэктомии. Поиск СЛУ мог быть проведен одновременно с вульвэктомией или на втором этапе, когда окончательные результаты патологоанатомического исследования показали наличие инвазивного рака. Включались пациентки в возрасте старше 18 лет с РВ любого гистологического типа, за исключением сарком, на ранней клинической и рентгенологической стадиях (T1–T2, N0, M0). Пациентки, для которых не предусматривалось двойная детекция СЛУ с помощью нанокolloидов и ICG, а также беременные или кормящие грудью женщины и женщины с аллергией на ICG, не включались. Запланированная пахово-бедренная лимфаденэктомия являлась критерием исключения. Однако было сделано исключение для пациенток, перенесших одностороннюю пахово-бедренную лимфаденэктомию в связи с наличием увеличенных лимфоузлов во время операции, у которых изначально предполагалась контралатеральная биопсия СЛУ.

В период с декабря 2014 по май 2020 года 53 пациентки перенесли операцию по поводу РВ. В исследование были включены тридцать пациенток. Две пациентки были классифицированы как T2 из-за инвазии во влагалище, выявленной при окончательном патологоанатомическом исследовании операционного материала. Окончательное гистологическое исследование выявило плоскоклеточный рак у 24 пациенток; у двух пациенток — рак, опосредованный кондиломатозом; плоскоклеточный рак бартолиновой железы у одной пациентки и меланому у трех пациенток. В общей сложности у 30 пациентов было исследовано 43 паховых лимфоузла.

Причинами, послужившими выполнению пахово-бедренной лимфаденэктомии, была невозможность де-

текции БСЛУ с одной стороны при наличии показаний для двусторонней БСЛУ (1/30 пациенток) и детекция во время операции лимфаденопатии в одной из двух паховых областей (2/30 пациенток); 5/30 пациенток перенесли БСЛУ во время второго этапа, после первичной вульвэктомии.

Лимфосцинтиграфия выявила 53 СЛУ в 43 паховых областях. У двух пациенток, хотя лимфосцинтиграфия не выявила ни одного СЛУ, во время операции было выявлено несколько 99mTc позитивных СЛУ. Патолого-анатомическое исследование выявило в общей сложности 99 СЛУ, из которых 94 были 99mTc позитивными. У двух пациенток были удалены три 99mTc негативных, но ICG позитивных СЛУ. Эти узлы не были локализованы изолированно и были удалены вместе с 99mTc позитивными и ICG позитивными СЛУ. У двух пациенток были удалены два пальпируемых 99mTc и ICG негативных СЛУ. Чувствительность метода ICG составила 80,8 % (95 % ДИ [72,6; 88,6 %]). Положительная прогностическая ценность красителя ICG для выявления СЛУ составила 96,2 % (95 % ДИ [91,8; 100 %]). Восемнадцать СЛУ не были обнаружены при помощи ICG, хотя и являлись позитивными по 99mTc, что соответствует частоте ложноотрицательных результатов 18,2 % (табл. 1). 18 позитивных СЛУ по 99mTc, но негативных по ICG СЛУ были выявлены у 12 пациенток (40 %). Полное отсутствие окрашивания ICG было у 6 из 30 включенных пациенток (20 %), а у остальных шести пациенток (20 %) окрашивание ICG частично отсутствовало. У семи из 30 пациенток был обнаружен один или несколько инфильтрированных СЛУ, гистологическое исследование выявило макрометастазы, за исключением одной пациентки с микрометастазами. Лимфоузлы негативные по 99mTc и позитивные по ICG (3/99) и негативные как по 99mTc, так и по ICG (2/99) не были поражены метастазами. Чувствительность методики ICG в выявлении СЛУ составила 82,3 % (95 % ДИ [73,1; 91,5 %]). Положительная прогностическая ценность при использовании ICG для обнаружения СЛУ составила 100 %. Было зарегистрировано три ложноотрицательных результата, что отражает неспособность выявить три пораженных метастазами СЛУ при помощи ICG у двух пациенток. Полное отсутствие прокрашивания ICG было отмечено у одной пациентки с двумя метастатическими позитивными по 99mTc и негативными по ICG СЛУ. У второй пациентки флуоресценция была обнаружена в большинстве из семи пораженных СЛУ, включающих шесть позитивных как по 99mTc, так и по ICG и один позитивный 99mTc и негативный ICG лимфоузел. В подгруппе пациенток, перенесших ранее операцию на вульве, чувствительность ICG составила 87,5 %. Положительная прогностическая ценность для ICG при выявлении СЛУ составила 93,3 %.

Что касается чувствительности, то эффективность ICG представляется недостаточной по сравнению с 99mTc для детекции СЛУ у пациенток с РВ. В этом исследовании продемонстрирована чувствительность 80,8 % и частота детекции 76,8 % с помощью ICG по сравнению с золотым стандартом, 99mTc-нанокolloидом.

СЛУ	99mTc+	99mTc-	Общее
ICG+	76 (76,8 %)	3 (3 %)	79 (79,8 %)
ICG-	18 (18,2 %)	2 (2 %)	20 (20,2 %)
Общее	94 (95,0 %)	5 (5 %)	99 (100 %)

Таблица 1. Эффективность применения красителя ICG по сравнению с 99mTc при детекции СЛУ [45]
Table 1. Effectiveness of ICG dye in sentinel lymph node detection as compared to 99mTc [45]

Несколько исследований [36–44] продемонстрировали возможность интраоперационного выявления СЛУ с помощью NIR-флуоресценции с использованием ICG у женщин с ранним РВ (табл. 2).

Разница между полученными результатами и приведенными в таблице 2 исследованиями, показывающими частоту выявления в диапазоне от 89,7 до 100 %, может быть объяснена включением всех пациентов, начиная с первоначального внедрения двойной детекции 99mTc-нанокolloидами и ICG, еще до стандартизации этого метода бимодальной детекции. Кроме того, протокол исследования состоял в инъекционном введении 4 мл ICG в двух точках, тогда как в большинстве исследований ICG вводили в четыре перитуморальные точки в концентрациях, варьирующихся в зависимости от исследования. Некоторые исследования показали более низкую чувствительность ICG по сравнению с 99mTc-нанокolloидами при обнаружении СЛУ. Crane и соавт. обнаружили корреляцию между индексом массы тела и частотой выявления СЛУ методом флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне [39]. В этом исследовании чрескожная флуоресценция была отмечена у пациенток со средним индексом массы тела 25,6, тогда как у пациенток с этим показателем, превышающим 28,8, СЛУ не выявлялись методом флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне до их идентификации накоплению РФП. Обнаружение флуоресцентных СЛУ может быть ограничено максимальной глубиной около 5 мм, хотя точность обнаружения может быть выше или ниже в зависимости от оптических свойств окружающей ткани [32]. Напротив, Prader и соавт. пришли к выводу, что не было никакой корреляции между частотой выявления СЛУ и индексом массы тела [42]. Кроме того, обзор опубликованных данных показал разницу в частоте обнаружения СЛУ с помощью ICG в зависимости от того, проводился ли анализ *in vivo* или *ex vivo*. Mathéron et al. обнаружили 96 % флуоресцентных СЛУ *in vivo*, тогда как анализ *ex vivo* показал, что все позитивные СЛУ по накоплению РФП также были флуоресцентными [41].

Что касается других параметров приведенного выше исследования, положительная прогностическая ценность составила 96,2 %, у двух пациенток было выявлено три 99mTc-/ICG+ СЛУ, что соответствует 3 % от общего числа выявленных СЛУ; эти лимфатические узлы не были метастатическими. Этот низкий показатель может соответствовать ложноположительным результатам в отношении ICG или ложноотрицательным результатам

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Количество зон детекции СЛУ	Количество СЛУ	Индикатор	ICG: тип, концентрация, точки введения	Детекция, частота Оцените с ICG
Crane	2010	10	16	29	ICG-PB, TC	ICG 0,5 mg/mL 4 квадранта	ICG (26/29 SLNB) 89,7 %
Hutteman	2012	9	12	14	ICG-HSA, PB, TC	ICG-HSA 500, 750 или 1000 uM 1,6 mL 4 квадранта	ICG-HAS (14/14 SLNB) 100 %
Schaafsma	2013	24	34	35	ICG-HSA, ICG, PB, TC	ICG ± HSA 500 uM 1,6 mL 4 квадранта	ICG+/-HSA (35/35 SLNB) 100 %
Mathéron	2013	15	27	46	ICG-TC, PB	ICG-TC 0,12 mg/mL 0,4 mL 3–4 квадранта	ICG 96 % in vivo 100 % ex vivo
Verbeek	2015	12	20	21	ICG-TC, PB	ICG-TC 161 uM 0,12 mg, 1 mL 3–4 квадранта	ICG (21/21 GS) 100 % ex vivo
Soergel	2017	27	52	91	ICG, TC, PB	ICG 1,25 mg/mL, 5 mL 4 квадранта	ICG (91/91 GS) 100 % FP ICG = 8
Prader	2020	33	64	125	ICG, TC	ICG 1,25 mg/mL 2 mL перитуморально	ICG (117/125 SLNB) 93,6 %
Broach	2020	160	265	–	ICG+/-TC+/-PB	ICG —	ICG (96/96 groins) 100 % Failure TC 14,6 %
Deken	2020	48	72	102	ICG-TC, TC + PB	ICG 161 uM 0,12 mg 4 квадранта	ICG (49/53 SLNB) 92,5 %
Our Study	2020	30	43	99	ICG, TC	ICG 5 mg, 2 mL 1–2 квадранта	ICG (76/99) 76,8 % FP ICG = 3

Таблица 2. Характеристики опубликованных исследований и различных индикаторов, используемых для биопсии СЛУ у пациенток с ранним ПВ (ICG, краситель синий патентованный V и 99mTc) [45]

Table 2. Characteristics of published studies and different indicators used in sentinel lymph node biopsy in patients with early vulvar cancer (ICG, Patent blue V, and 99mTc) [45]

Примечание: SLNB — биопсия сторожевого лимфатического узла, ICG — индоцианиновый зеленый, 99mTc — 99m технеция, гибриды ICG-99mTc — два индикатора, объединенных в одной инъекции, PB — патентованный синий, HSA — альбумин сыворотки человека, FP — ложноположительный результат.

Note: SLNB = sentinel lymph node biopsy, ICG = indocyanine green, 99mTc = technetium-99m, ICG-99mTc hybrid = two tracers combined in a single injection, PB = patent blue, HSA = human serum albumin, FP = false positive.

в отношении 99mTc-наноколлоидов. Soergel и соавт. аналогичным образом получили положительную прогностическую ценность у 91,9% пациенток [46]. Это открытие может быть объяснено лимфодренажем ICG другими, не являющимися СЛУ, из-за длительного интервала между инъекций ICG и биопсией СЛУ. Broach и соавт. изучили 160 пациенток, исследовав в общей сложности 265 паховых зон с использованием различных индикаторов [33]. В подгруппе 99mTc + ICG было обнаружено 100 % СЛУ. Использование 99mTc-наноколлоидов было безуспешным при детекции СЛУ у 14 пациенток, что означает, что ICG мигрировал самостоятельно у 14,6% пациенток в группе 99mTc + ICG. В подгруппе ICG 96,3 % СЛУ были выявлены в паховых областях, при этом в одном случае ICG не прокрасил паховую область. Частота выполнения пахово-бедренной лимфаденэктомии в данном исследовании составила 19,1 %. Levenback и соавт. утверждали, что частота

пахово-бедренных лимфаденэктомий снизилась с опытом хирурга, патоморфолога и врача-радиолога [10]. Метаанализ, о котором сообщили Hassanzade и соавт., показал, что частота выявления СЛУ была более низкой у пациенток, ранее перенесших операцию на вульве, чем у тех, у кого такого прецедента не было, но эта разница не была существенной [30]. Crosbie и соавт. аналогичным образом сообщили о более высокой частоте выявления СЛУ у пациенток с наличием первичной опухоли, чем у тех, у кого в анамнезе были операции на вульве [46, 47]. В приведенном исследовании среднее количество СЛУ, обнаруженных в паховой области, было одинаковым независимо от того, была ли удалена опухоль. Методика с ICG правильно промаркировала лимфатический узел у всех, кроме одной (3,3%) из 30 проанализированных пациенток. Учитывая эти результаты, использование ICG следует сочетать с использованием 99mTc, как указано во фран-

цусских рекомендациях [1]. Целью лечения РВ сегодня является уменьшение объема и количества осложнений этой операции, и некоторые подходы были изменены, чтобы обеспечить минимально инвазивный хирургический подход, особенно путем использования методики БСЛУ, хорошо представленной в недавних публикациях [48]. Приведенное выше исследование является одним из крупнейших когортных, проведенных на сегодняшний день, включая 30 пациенток с общим числом выявленных СЛУ 99, которые были идентифицированы и оценены перспективным методом выявления СЛУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка состояния СЛУ при хирургическом лечении РВ является неотъемлемым компонентом, позволяющим сократить объем оперативного вмешательства. Несмотря на многочисленные преимущества, ICG не может использоваться отдельно и должен сочетаться с ^{99m}Tc-наноколлоидами для выявления СЛУ у пациенток с ранним РВ. В центрах, не имеющих оборудования для радионуклидной диагностики, было бы интересно узнать, может ли метод ICG быть альтернативой. Для достижения этой цели необходимы проспективные рандомизированные многоцентровые исследования. Детекция изотопов является дорогостоящим методом по сравнению с методами флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне, и хотя эти методы требуют использования HD-камеры, ее можно использовать во многих других видах хирургического лечения злокачественных новообразований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Uzan C., Canlorbe G., Miangon P., Conforti R. *Référentiel cancer de la vulve*. Paris; 2018.
- Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology for vulvar cancer. NCCN; 2024.
- Burger M.P., Hollema H., Emanuels A.G., 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
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Sedlis A., Homesley H., Bundy B.N., Marshall R., Yordan E., Hacker N., et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1159–64. DOI: 10.1016/0002-9378(87)90132-3
- Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Турсуметов Д.С., Пушкарев А.В., Меньшикова И.А., Липатов Д.О. и др. Сравнительная оценка качества жизни у пациенток после хирургического лечения рака вульвы. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020;1:20–4.
- Mahner S., Jueckstock J., Hilpert F., Neuser P., Harter P., de Gregorio N., et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3):dju426. DOI: 10.1093/jnci/dju426
- Brincat M.R., 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
- Levenback C.F. How safe is sentinel lymph node biopsy in patients with vulvar cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(6):828–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7124
- Schnürch H.G., Ackermann S., Alt C.D., Barinoff J., Böing C., Dannecker C., et al. Diagnosis, therapy and follow-up care of vulvar cancer and its precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(10):1035–49. DOI: 10.1055/s-0042-103728
- Hampel M., Hantschmann P., Michels W., Hillemanns P.; German Multicenter Study Group. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007
- Te Grootenhuys N.C., van der Zee A.G., van Doorn H.C., van der Velden J., Vergote I., Zanagnolo V., et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROWING 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
- Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A., Ansink A.C., Vergote I., Verheijen R.H., 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
- Ramirez P.T., Levenback C. Long-term outcomes of sentinel node mapping in vulvar cancer: A time to cheer with enthusiasm or pause and question current practice? *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):1–2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.013
- Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
- Razumova Z., Bizzarri N., Pletnev A., Theofanakis C., Selcuk I., van der Steen-Banasik E., et al. 22nd meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2021) report. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(11):1363–9. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003593
- Stehman F.B., Bundy B.N., Dvoretzky P.M., Creasman W.T. 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
- Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
- Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., Atkins M.B., Cascinelli N., Coit D.G., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3635–48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635
- de Hullu J.A., Ansink A.C., Tymstra T., van der Zee A.G. What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001;22(4):199–203. DOI: 10.3109/01674820109049974
- Collarino A., Fuoco V., Garganese G., Pereira Arias-Bouda L.M., Perrotti 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
- Preti M., Borella F., Gallio N., Bertero L., Heller D.S., Vieira-Baptista P., et al. Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: a 37-year-long experience of a tertiary referral center. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3859. DOI: 10.3390/cancers13153859
- Tsopoulos C. Particle size analysis of (^{99m}Tc)-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med*. 2001;42(3):460–6. PMID: 11337524
- Núñez E.G., Faintuch B.L., Teodoro R., Wiecek D.P., Martinelli J.R., da Silva N.G., et al. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. *Nucl Med Biol*. 2009;36(7):741–7. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.04.009
- Jimenez I.R., Roca M., Vega E., García M.L., Benitez A., Bajén M., et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun*. 2008;29(2):166–72. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f258d9
- Mirzaei S., Rodrigues M., Hoffmann B., Knoll P., Riegler-Keil M., Kreuzer W., et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):874–8. DOI: 10.1007/s00259-003-1147-8
- Meads C., Sutton A.J., Rosenthal A.N., Malysiak S., Kowalska M., Zapalska A., et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837–46. DOI: 10.1038/bjc.2014.205
- Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):491–500. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.013
- Hassanzade M., Attaran M., Treglia G., Yousefi Z., Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the

- vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):237–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.023
- 31 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français: Réunion du 28 janvier 2005 à Lille. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2005;34(513). DOI: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4
 - 32 Giannini A., D'Oria O., Chiofalo B., Bruno V., Baiocco E., Mancini E., et al. The giant steps in surgical downsizing toward a personalized treatment of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(3):533–40. DOI: 10.1111/jog.15103
 - 33 Zapardiel I., Alvarez J., Barahona M., Barri P., Boldo A., Bresco P., et al. Utility of intraoperative fluorescence imaging in gynecologic surgery: systematic review and consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3266–78. DOI: 10.1245/s10434-020-09222-x
 - 34 Vermersch C., Raia Barjat T., Perrot M., Lima S., Chaleur C. Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node. *Bull Cancer.* 2016;103(4):381–8. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.01.015
 - 35 Papadia A., Mueller M.D. ICG-Enhanced Fluorescence-Guided SLN Mapping in Gynecological Malignancies. Tuttingen: Endo Press; 2018.
 - 36 Raffone A., Raimondo D., Raspollini A., Oliviero A., Travaglino A., Renzulli F., et al. Comparison between laparoscopic and robotic approach for sentinel lymph node biopsy in endometrial carcinoma women. *J Pers Med.* 2022;13(1):29. DOI: 10.3390/jpm13010029
 - 37 Verbeek F.P., Tummers Q.R., Rietbergen D.D., Peters A.A., Schaafsma B.E., van de Velde C.J., 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
 - 38 Hutteman M., van der Vorst J.R., Gaarenstroom K.N., Peters A.A., Mieog J.S., Schaafsma B.E., et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):89.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.039
 - 39 Wang T., Xu Y., Shao W., Wang C. Sentinel lymph node mapping: current applications and future perspectives in gynecology malignant tumors. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:922585. DOI: 10.3389/fmed.2022.922585
 - 40 Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Peters A.A., van der Vorst J.R., de Kroon C.D., van Poelgeest M.I., et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *BJOG.* 2013;120(6):758–64. DOI: 10.1111/1471-0528.12173
 - 41 Mathéron H.M., van den Berg N.S., Brouwer O.R., Kleinjan G.H., van Driel W.J., Trum J.W., 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
 - 42 Prader S., du Bois A., Harter P., Breit E., Schneider S., Baert T., et al. Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(3):729–36. DOI: 10.1007/s00404-019-05415-2
 - 43 Broach V., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Brown C.L., Jewell E., Gardner G., et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(3):383–6. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000936
 - 44 Deken M.M., van Doorn H.C., Verver D., Boogerd L.S.F., de Valk K.S., Rietbergen D.D., et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer — a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol.* 2020;159(3):672–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.044
 - 45 Benmoulay-Rigollot C., Karpathiou G., Prevot-Bitot N., Heinemann M., Trombert-Paviot B., Barjat T., et al. Performance of indocyanine green compared to 99mTc-nanocolloids for sentinel lymph node detection in early vulvar cancer. *Curr. Oncol.* 2022;29:8084–92. DOI: 10.3390/curroncol29110638
 - 46 Soergel P., Hertel H., Nacke A.K., Klapdor R., Derlin T., Hillemanns P. Sentinel lymphadenectomy in vulvar cancer using near-infrared fluorescence from indocyanine green compared with technetium 99m nanocolloid. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(4):805–12. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000996
 - 47 Crosbie E.J., Winter-Roach B., Sengupta P., Sikand K.A., 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
 - 48 Milliken S., May J., Sanderson P.A., Congiu M.A., D'Oria O., Golia D'Augè T., et al. Reducing the radicality of surgery for vulvar cancer: are smaller margins safer? *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(2):160–5. DOI: 10.23736/S2724-606X.20.04743-7

REFERENCES

- 1 Uzan C., Canlorbe G., Miangon P., Conforti R. Référentiel cancer de la vulve. Paris; 2018.
- 2 Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- 3 Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology for vulvar cancer. NCCN; 2024.
- 4 Burger M.P., Hollema H., Emanuels A.G., Krans M., Pras E., Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* 1995;57(3):327–34. DOI: 10.1006/gyno.1995.1151
- 5 Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- 6 Sedlis A., Homesley H., Bundy B.N., Marshall R., Yordan E., Hacker N., et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1159–64. DOI: 10.1016/0002-9378(87)90132-3
- 7 Lipatov H.E., Menshikov K.V., Tursumetov D.S., Pushkarev A.V., Menshikov I.A., Lipatov D.O., et al. Comparative assessment of the quality of life in patients after surgical treatment of vulvar cancer. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2020;1:20–4 (In Russ.).
- 8 Mahner S., Jueckstock J., Hilpert F., Neuser P., Harter P., de Gregorio N., et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3):dju426. DOI: 10.1093/jnci/dju426
- 9 Brincat M.R., 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
- 10 Levenback C.F. How safe is sentinel lymph node biopsy in patients with vulvar cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26(6):828–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7124
- 11 Schnürch H.G., Ackermann S., Alt C.D., Barinoff J., Böing C., Dannecker C., et al. Diagnosis, therapy and follow-up care of vulvar cancer and its precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(10):1035–49. DOI: 10.1055/s-0042-103728
- 12 Hampl M., Hantschmann P., Michels W., Hillemanns P.; German Multicenter Study Group. 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007
- 13 Te Grootenhuys N.C., van der Zee A.G., van Doorn H.C., van der Velden J., Vergote I., Zanagnolo V., et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GONINGEN 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
- 14 Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A., Ansink A.C., Vergote I., Verheijen R.H., 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
- 15 Ramirez P.T., Levenback C. Long-term outcomes of sentinel node mapping in vulvar cancer: A time to cheer with enthusiasm or pause and question current practice? *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):1–2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.013
- 16 Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
- 17 Razumova Z., Bizzarri N., Pletnev A., Theofanakis C., Selcuk I., van der Steen-Banasik E., et al. 22nd meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2021) report. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(11):1363–9. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003593
- 18 Stehman F.B., Bundy B.N., Dvoretzky P.M., Creasman W.T. 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
- 19 Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
- 20 Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., Atkins M.B., Cascinelli N., Coit D.G., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3635–48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635
- 21 de Hullu J.A., Ansink A.C., Tymstra T., van der Zee A.G. What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar

- cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001;22(4):199–203. DOI: 10.3109/01674820109049974
- 22 Collarino A., Fuoco V., Garganese G., Pereira Arias-Bouda L.M., Perrotti 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
 - 23 Preti M., Borella F., Gallio N., Bertero L., Heller D.S., Vieira-Baptista P., et al. Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: a 37-year-long experience of a tertiary referral center. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3859. DOI: 10.3390/cancers13153859
 - 24 Tsopelas C. Particle size analysis of (99m)Tc-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med*. 2001;42(3):460–6. PMID: 11337524
 - 25 Núñez E.G., Faintuch B.L., Teodoro R., Wiecek D.P., Martinelli J.R., da Silva N.G., et al. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. *Nucl Med Biol*. 2009;36(7):741–7. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.04.009
 - 26 Jimenez I.R., Roca M., Vega E., García M.L., Benitez A., Bajén M., et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun*. 2008;29(2):166–72. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f258d9
 - 27 Mirzaei S., Rodrigues M., Hoffmann B., Knoll P., Riegler-Keil M., Kreuzer W., et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):874–8. DOI: 10.1007/s00259-003-1147-8
 - 28 Meads C., Sutton A.J., Rosenthal A.N., Malysiak S., Kowalska M., Zapalska A., et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837–46. DOI: 10.1038/bjc.2014.205
 - 29 Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):491–500. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.013
 - 30 Hassanzade M., Attaran M., Treglia G., Yousefi Z., Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):237–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.023
 - 31 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français: Réunion du 28 janvier 2005 à Lille. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. 2005;34(513). DOI: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4
 - 32 Giannini A., D'Oria O., Chiofalo B., Bruno V., Baiocco E., Mancini E., et al. The giant steps in surgical downsizing toward a personalized treatment of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(3):533–40. DOI: 10.1111/jog.15103
 - 33 Zapardiel I., Alvarez J., Barahona M., Barri P., Boldo A., Bresco P., et al. Utility of intraoperative fluorescence imaging in gynecologic surgery: systematic review and consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3266–78. DOI: 10.1245/s10434-020-09222-x
 - 34 Vermersch C., Raia Barjat T., Perrot M., Lima S., Chauleur C. Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node. *Bull Cancer*. 2016;103(4):381–8. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.01.015
 - 35 Papadia A., Mueller M.D. ICG-Enhanced Fluorescence-Guided SLN Mapping in Gynecological Malignancies. Tuttingen: Endo Press; 2018.
 - 36 Raffone A., Raimondo D., Raspollini A., Oliviero A., Travaglino A., Renzulli F., et al. Comparison between laparoscopic and robotic approach for sentinel lymph node biopsy in endometrial carcinoma women. *J Pers Med*. 2022;13(1):29. DOI: 10.3390/jpm13010029
 - 37 Verbeek F.P., Tummers Q.R., Rietbergen D.D., Peters A.A., Schaafsma B.E., van de Velde C.J., 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
 - 38 Hutteman M., van der Vorst J.R., Gaarenstroom K.N., Peters A.A., Mieog J.S., Schaafsma B.E., et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):89.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.039
 - 39 Wang T., Xu Y., Shao W., Wang C. Sentinel lymph node mapping: current applications and future perspectives in gynecology malignant tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:922585. DOI: 10.3389/fmed.2022.922585
 - 40 Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Peters A.A., van der Vorst J.R., de Kroon C.D., van Poelgeest M.I., et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *BJOG*. 2013;120(6):758–64. DOI: 10.1111/1471-0528.12173
 - 41 Mathéron H.M., van den Berg N.S., Brouwer O.R., Kleinjan G.H., van Driel W.J., Trum J.W., 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
 - 42 Prader S., du Bois A., Harter P., Breit E., Schneider S., Baert T., et al. Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3):729–36. DOI: 10.1007/s00404-019-05415-2
 - 43 Broach V., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Brown C.L., Jewell E., Gardner G., et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):383–6. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000936
 - 44 Deken M.M., van Doorn H.C., Verver D., Boogerd L.S.F., de Valk K.S., Rietbergen D.D., et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer — a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159(3):672–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.044
 - 45 Benmoulay-Rigollot C., Karpathiou G., Prevot-Bitot N., Heinemann M., Trombert-Pavot B., Barjat T., et al. Performance of indocyanine green compared to 99mTc-nanocolloids for sentinel lymph node detection in early vulvar cancer. *Curr. Oncol*. 2022;29:8084–92. DOI: 10.3390/curroncol29110638
 - 46 Soergel P., Hertel H., Nacke A.K., Klapdor R., Derlin T., Hillemanns P. Sentinel lymphadenectomy in vulvar cancer using near-infrared fluorescence from indocyanine green compared with technetium 99m nanocolloid. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):805–12. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000996
 - 47 Crosbie E.J., Winter-Roach B., Sengupta P., Sikand K.A., 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
 - 48 Milliken S., May J., Sanderson P.A., Congiu M.A., D'Oria O., Golia D'Augè T., et al. Reducing the radicality of surgery for vulvar cancer: are smaller margins safer? *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):160–5. DOI: 10.23736/S2724-606X.20.04743-7