

# **PROPUESTA DEL MANEJO DEL CÁNCER DE VULVA: GANGLIO CENTINELA Y LINFADENECTOMÍA**

Santiago Domingo del Pozo\*, Anaïs Fuentes Ávila\*\*.

\*Hospital Universitari i Politècnic La Fe (València).

\*\*Hospital La Plana, (Vila Real)

## **INTRODUCCIÓN**

El carcinoma primario de vulva es una patología ginecológica maligna poco frecuente. La enfermedad limitada a la vulva, que ocurre en la mayoría de los casos, se aborda primariamente con tratamiento quirúrgico y linfadenectomía. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas y la utilidad de tratamiento adyuvante apropiado, ha mejorado la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Sin embargo, el edema crónico de miembros inferiores descrito en más del 30% de pacientes tras una linfadenectomía, es una complicación frecuente post-quirúrgica que es difícil de manejar y que empeora la calidad de vida de las pacientes. Así pues, la habilidad de identificar las pacientes que puedan ser candidatas a un tratamiento primario quirúrgico menos radical, significa una mejoría clínica importante. Por ello el desarrollo de la técnica del ganglio centinela (GC) se ha validado como alternativa a la linfadenectomía inguinofemoral.

## **ESTADIFICACION FIGO CÁNCER DE VULVA (2009)**

La estadificación del cáncer de vulva, así como la supervivencia según los factores pronósticos, se definió por la FIGO en 2009 (tabla 1).

Tabla: 5. Estadificación FIGO del cáncer de vulva (2009) (1)

| ESTADIO FIGO    | Descripción de los hallazgos                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FIGO I</b>   | Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares                                                                                                                                                   |
| <b>IA</b>       | Lesiones $\leq$ 2 cm con invasión estromal $\leq$ 1,0 mm (2)                                                                                                                                                           |
| <b>IB</b>       | Lesiones $>$ 2 cm o con invasión estromal $>$ 1,0 mm (2)                                                                                                                                                               |
| <b>FIGO II</b>  | Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos                                                              |
| <b>FIGO III</b> | Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguino-femorales positivos                                      |
| <b>IIIA</b>     | (i) Con 1 ganglio linfático metastático ( $\geq$ 5 mm)<br>(ii) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) ( $<$ 5 mm).                                                                                                 |
| <b>IIIB</b>     | (i) Con 2 ó más ganglios linfáticos metastáticos ( $\geq$ 5mm)<br>(ii) 3 ó más ganglios linfáticos metastáticos ( $<$ 5mm)                                                                                             |
| <b>IIIC</b>     | Con ganglios positivos con extensión extracapsular                                                                                                                                                                     |
| <b>FIGO IV</b>  | Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia                                                                                                            |
| <b>IVA</b>      | Tumor invade cualquiera de las siguientes:<br>(i) mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico<br>(ii) Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados |
| <b>IVB</b>      | Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos                                                                                                                                               |

Tabla 9. Cáncer escamoso de vulva. Supervivencia global según factores pronósticos (Evidencia 1B. Consenso E)

| Factores pronósticos                                                                                | Supervivencia global a 5 años |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Operables sin afectación ganglionar inguinal                                                        | 90%                           |
| Operables con ganglios inguinales afectos                                                           | 50-60%                        |
| Lesiones $\leq$ 2 cm sin afectación ganglionar                                                      | 98%                           |
| Tumores con 3 ó más ganglios unilaterales o 2 ó más ganglios bilaterales positivos a nivel inguinal | 29%                           |
| Tumores con ganglios pélvicos afectos                                                               | 20-30%                        |

Tabla 1. Estadificación FIGO (2009) Cáncer de vulva y supervivencia global según factores pronósticos.

## HISTORIA LINFADENECTOMÍA Y GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE VULVA

El tratamiento del cáncer de vulva y el abordaje de la cirugía ha seguido una evolución prudente y lenta. Han sido necesarios 50 años para pasar de la linfadenectomía en bloque (incisión de Way) a la aparición y uso del GC.

En 1960 Way definió el tratamiento del cáncer de vulva con vulvectomía radical y linfadenectomía inguino-femoral en bloque. En el año 1979, Disaia postuló que la disección de los ganglios inguinales superficiales podría ser una manera de “ganglio centinela”, ya que si era negativa, evitaría la extracción de los ganglios más profundos femorales. Esto no pudo ser demostrado en el ensayo del GOG 74, no recomendando esta posibilidad. En 1981, Hacker cambió el procedimiento de manera que las incisiones inguinales fuesen separadas. El concepto de linfadenectomía ipsilateral, y no bilateral, fue introducido por Homesley en 1993, evitando disecciones innecesarias.

No será hasta el año 2010, cuando se comenzó a hablar del GC y se realizaron estudios aleatorizados para estudiar su aplicabilidad.

Así pues, la controversia en el tratamiento del cáncer de vulva se encuentra entre las complicaciones de la linfadenectomía (dehiscencia, linfedema, erisipela) y el peor factor pronóstico que consiste en la metástasis linfática, más aún si pasa desapercibida.

Por ello se plantea una cuestión, que consiste en si se debe practicar linfadenectomía inguinal en todas las pacientes. Para la selección de las pacientes candidatas a linfadenectomía se debe considerar:

- Técnicas de imagen (eco, TAC)
- Ganglio centinela
- Tamaño
- Localización

La cuestión, en definitiva, es conocer el status de la (s) ingles, siendo la circunstancia ideal que esa información sea dada por el GC, en aras de disminuir la morbilidad. Existen dos ensayos clínicos fase 3 que han intentado estudiar las consecuencias de la linfadenectomía y la técnica del ganglio centinela. Estos son el GROINSS V (Oonk. Lancet oncology **2010**) y el GOG 173 (Levenback. J Clin Oncol **2012**). Interesa conocerlos para poder entender el protocolo que al final se propondrá como manejo de los ganglios inguinales en el cáncer de vulva.

1. **GROINSS V:** *Tamaño de las metástasis en el ganglio centinela y riesgo de metástasis en los ganglios no centinela, y supervivencia en estadios iniciales del cáncer de vulva.*

#### Métodos

- T1-T2 (<4 cm tumoral)
- No clínica sospechosa de enfermedad infiltrante
- Curva de aprendizaje realizada por el cirujano
- Doble técnica: marcador radioactivo y tinte azul (blue-dye)
- Si GC negativo: no se realizó linfadenectomía inguinofemoral
- Si GC positivo ó estudio definitivo positivo: linfadenectomía inguinofemoral unilateral o bilateral.

#### Resultados

Se apreció una tasa de recurrencia del 2-3% en los casos con GC negativo, con una supervivencia a tres años del 97%. Así mismo, se incrementó la detección con técnicas de inmunohistoquímica, detectando un 12 % de micrometástasis en GC previamente negativos. Por otro lado, la supervivencia de los GC positivos estaba determinada por el tamaño de la metástasis. Puesto que el pronóstico de los pacientes con metástasis en el ganglio centinela mayor de 2mm es pobre, nuevos regímenes terapéuticos como la quimiorradiación, se deberían considerar. Es por ello, que de este ensayo se ha ideado un segundo (GROINSS-V-II) que

comparará los resultados de la radioterapia versus la realización del GC y linfadenectomía inguinofemoral.

2. **GOG 173:** *Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en mujeres con carcinoma escamoso de vulva: estudio de grupo de oncología ginecológica.*

Métodos

- Tamaño tumoral 2-6 cm
- No clínica sospechosa de enfermedad infiltrante
- Curva de aprendizaje no requerida
- Tinte azul (blue-dye), Tc 99 ó técnica combinada
- Técnica de GC seguida de linfadenectomía inguinofemoral
- Si tamaño tumoral <2cm a línea media, se necesitaba detección contralateral, seguida de linfadenectomía bilateral.

Se definió tumor como: tumor lateral el que estaba alejado más de 2 cm de la línea media; tumor en línea media el que la comprometía; y tumor lateral ambiguo el que no llegaba a línea media, pero no se encontraba más de 2 cm alejado de ésta.

Resultados

La incidencia de metástasis linfática fue mayor en las mujeres con tumores más grandes; 26% en el caso de tumores entre 2 y 4 cm, y 41% en el caso de tumores mayores de 4 cm. El 55% de los casos de ganglio centinela positivo fue el único ganglio afecto. El valor predictivo negativo en los tumores menores de 4 cm fue del 2%, y del 7.4% en los tumores mayores de 4 cm, es decir que se perderían el 7.4% de los pacientes con ganglios positivos en los tumores grandes. Así la sensibilidad global fue del 94.1%, el valor predictivo negativo (NPV) fue del 97.1%. El valor predictivo de falsos negativos (FNPV) fue del 2.9%.

Si se pudo apreciar el drenaje bilateral era mayor en los tumores de línea media, alcanzando el 70 %, mientras que cuando el tumor era lateral, alcanzaba sólo el 22%.

**PORPUESTA MANEJO DEL CÁNCER DE VULVA**

En la actualidad, la base del tratamiento quirúrgico es la escisión de la lesión con criterio de radicalidad, es decir con un margen macroscópico de un mínimo de 10 mm (sin tensar la piel de alrededor del tumor) y escisión en profundidad hasta la fascia inferior del diafragma urogenital, la fascia profunda del muslo o del periostio del pubis. Está demostrado que en caso de márgenes inferiores a 8mm en el estudio anatómico -patológico -2cm en el acto quirúrgico- (pieza fijada), el riesgo de recurrencia aumenta. La cirugía no se considerará tratamiento de elección cuando la escisión requiera una exéresis de uretra o ano con colocación de estomas. Las áreas ganglionares inguinales constituyen el primer escalón del

drenaje linfático de la vulva, y por tanto, son las áreas de estudio obligatorio dentro del tratamiento quirúrgico. A pesar de que, genéricamente, el estudio ganglionar forma parte del estudio de extensión de la enfermedad, en el carcinoma escamoso de vulva se acepta el posible papel terapéutico de la linfadenectomía inguinal en caso de demostración de afectación tumoral ganglionar demostrada. Para el estudio diagnóstico inicial y con la finalidad de disminuir la morbilidad derivada de la linfadenectomía inguinal radical, actualmente está validada la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), con una tasa de falsos negativos de entre el 2 y el 6%.

Según las conclusiones de los estudios anteriores, la Sección de oncología de la SEGO en su revisión de la oncoguía de carcinoma de vulva propone (algoritmo 1):

### **Estadio IA**

No precisa otro tratamiento a parte de la cirugía.

### **Estadio IB-II**

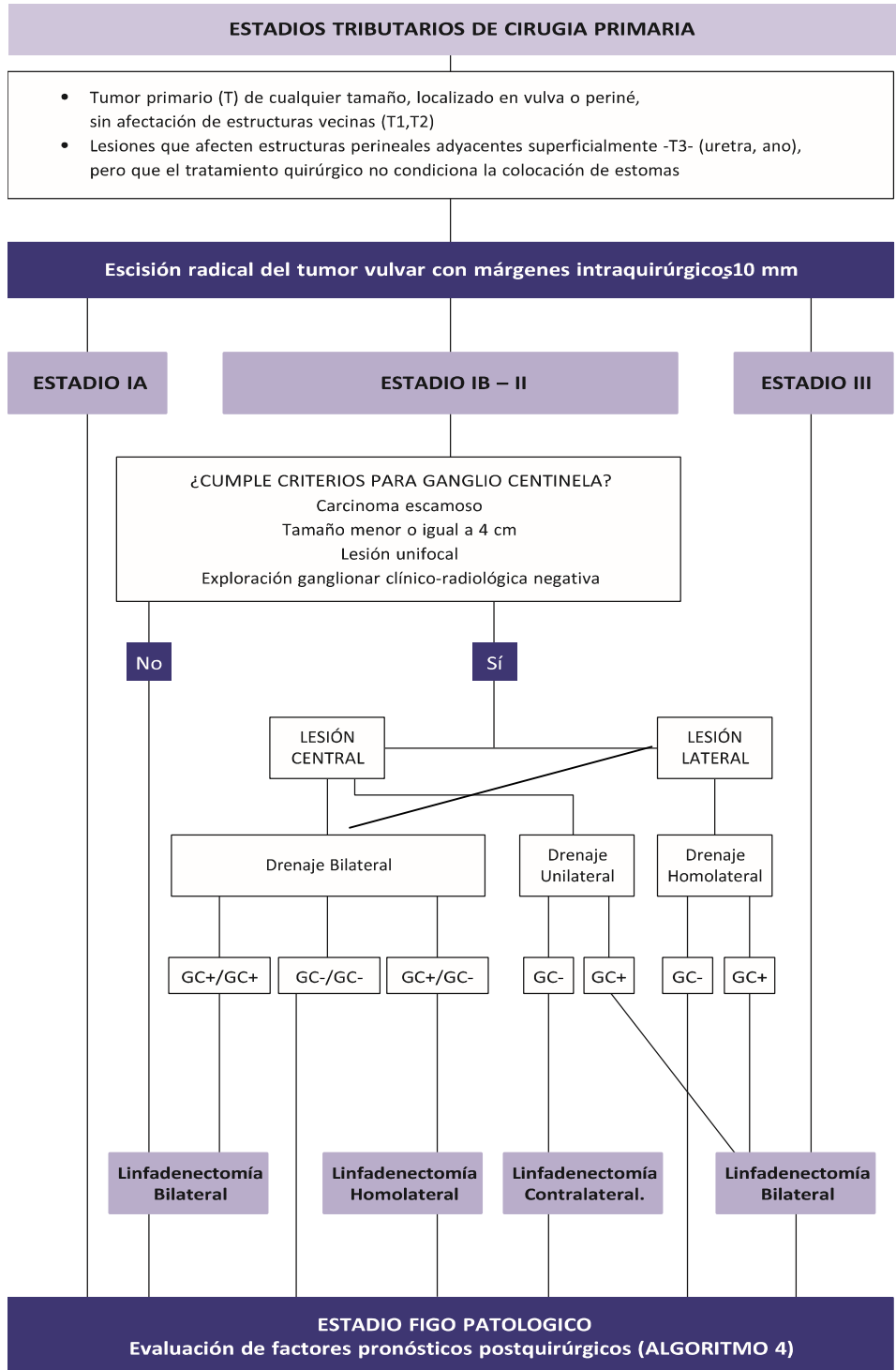
Según si existen criterios para la realización de la técnica del ganglio centinela (algoritmo 1) se realizarán actitudes diferentes.

Los **criterios** para la realización del **ganglio centinela** son:

- Carcinoma escamoso
  - Tamaño menor o igual a 4cm
  - Lesión unifocal
  - Exploración ganglionar clínico-radiológica negativa
- ✓ No criterios GC  
Se realizará una linfadenectomía bilateral.
- ✓ Sí criterios GC
- **Lesión central** (por ejemplo uretra o clítoris)
    - Drenaje unilateral
      - GC -: linfadenectomía contralateral.
      - GC +: linfadenectomía bilateral.
    - Drenaje bilateral
      - Ambos GC +: linfadenectomía bilateral.
      - Un solo GC +: linfadenectomía homolateral.
      - Ambos GC -: no precisa otro tratamiento.
  - **Lesión lateral** (por ejemplo labio mayor)
    - Drenaje homolateral:
      - GC -: no precisa otro tratamiento.
      - GC +: linfadenectomía bilateral.
    - Drenaje bilateral:
      - Ambos GC +: linfadenectomía bilateral.
      - Un solo GC +: linfadenectomía homolateral.
      - Ambos GC -: no precisa otro tratamiento.

### **Estadio III**

Se realizará una linfadenectomía bilateral.



Lesión lateral: a 1 cm o más de línea media

Lesión central: a menos de 1 cm de línea media

Cuando no hay drenaje, hay que hacer linfadenectomía bilateral en lesiones centrales y unilateral en las laterales

Algoritmo 1. Propuesta manejo del cáncer de vulva.

## CONCLUSIONES

Los tumores de hasta 4 centímetros de diámetro se deberían manejar con biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Esta técnica relativamente sencilla de realizar evita la morbilidad asociada a la linfadenectomía y consigue una alta precisión diagnóstica.

Si el ganglio centinela es positivo, se debería realizar una linfadenectomía inguinofemoral completa.

Los tumores de línea media se deberían manejar cuidadosamente. Hay que tener en cuenta que éstos tumores aunque tengan drenaje unilateral pueden presentar hasta un 20% de metástasis en el lado contralateral. Por ello en las lesiones centrales siempre deberemos conocer los ganglios de ambos lados. Así se considerará la linfadenectomía contralateral o bilateral según los hallazgos en el ganglio centinela.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009; 105:103-104.
2. Maakei H Oonk, 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; 11:646-52.
3. Charles F. Levenback, 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; 30:3786-3791.
4. Robert I. Coleman, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecologic Oncology* 128 (2013) 155-159.