

Javier Díez García<sup>a</sup>  
Gonzalo Ríos Altolaguirre<sup>b</sup>  
Julio Moreno Domingo<sup>a</sup>  
Gaizka Mallabiarrena Ormaetxea<sup>a</sup>  
Nahia Aia Goikoetxea<sup>a</sup>  
Estefanía Abanto Gonzalvo<sup>a</sup>  
Patricia Cobos Baena<sup>a</sup>  
Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Ginecología Oncológica. Hospital de Cruces.  
Baracaldo, Vizcaya, España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Cruces. Baracaldo.  
Vizcaya, España.

**Correspondencia:**

Dr. J. Díez García.  
Antonio de Trueba, 4, 4.º F. 48012 Bilbao, España.  
Correo electrónico: jdiezg@sego.es

Fecha de recepción: 2/12/2008.

Aceptado para su publicación: 16/9/2009.

## Primeros resultados de la disección del ganglio centinela en los carcinomas epidermoides vulvares

*First results in the sentinel lymph node procedure in vulvar squamous cell carcinoma*

### RESUMEN

**Objetivos:** Conocer nuestros primeros resultados en la disección selectiva del ganglio centinela en el cáncer de vulva, en cuanto a tasa de detección del ganglio, casos de falsos negativos y su relación con la recidiva tumoral o no.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los primeros 9 casos de ganglio centinela en carcinomas epidermoides vulvares, realizado entre junio de 2004 y diciembre de 2007.

**Resultados:** Se detectó el ganglio centinela en 8 de las 9 pacientes; la tasa de detección fue del 88,8%. No hubo ningún caso de falso negativo, por lo que el valor predictivo negativo de la técnica fue del 100%. Solamente una paciente con ganglio centinela negativo ha fallecido por cáncer de vulva; esta mujer estaba afectada por anemia de Fanconi.

**Conclusiones:** La técnica del ganglio centinela en los carcinomas epidermoides vulvares es factible y puede ser una alternativa a la linfadenectomía inguinofemoral convencional.

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de vulva. Ganglio centinela.  
Linfadenectomía inguinofemoral convencional.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim was to analyse our first results in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer, as regards the detection rate, false negative cases and relation with cancer recurrence or not.

**Material and methods:** Retrospective study of first 9 cases of sentinel lymph node detection in vulvar squamous cell carcinoma, between June 2004 and December 2007.

**Results:** We identified the sentinel node in 8 out of 9 patients (88% detection rate). There were no false negative cases, giving a negative predictive value of 100 %. Only one patient with a negative sentinel node died of vulvar cancer. She also had Fanconi anaemia.

**Conclusions:** Sentinel lymph node detection in patients with squamous cell carcinoma of the vulva

**676** is feasible, and can be an alternative to conventional inguinofemoral lymphadenectomy.

## KEY WORDS

Vulvar carcinoma. Sentinel node. Conventional inguinofemoral lymphadenectomy.

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico de las pacientes con cáncer de vulva depende, en gran medida, de la afectación tumoral o no de los ganglios linfáticos inguinofemorales. Por tanto, a dichas pacientes se les debe realizar una linfadenectomía inguinal con fines diagnósticos y más dudosamente terapéuticos<sup>1</sup>. Este procedimiento conlleva una importante morbilidad, sobre todo en pacientes con edad avanzada e insuficiencia venosa. A largo plazo, se producen linfedema y celulitis crónica en las extremidades inferiores<sup>2</sup>. Por otra parte, la incidencia de metástasis ganglionares en los estadios I solamente es del 10%, por lo que teóricamente trataríamos en exceso a un número elevado de pacientes<sup>3</sup>.

De esta manera aparece el concepto del ganglio centinela (GC), que es el primer ganglio linfático al que drena un tumor, por lo que su estado nos informa sobre la afectación neoplásica o no del resto de los ganglios de ese territorio linfático. Esta técnica ya se ha aceptado en el manejo de las pacientes con cáncer de mama y en los melanomas cutáneos<sup>3,4</sup>. Por tanto, si el GC es negativo no realizaríamos a esa paciente una linfadenectomía inguinal, con lo que evitamos las complicaciones que acarrea esta intervención. El primer autor que describió esta técnica en el cáncer de vulva fue Levenback en 1994<sup>5</sup>, y desde entonces los trabajos publicados son muy numerosos.

Para la detección del GC, la mayoría de los autores utilizan la técnica combinada, asociando un colorante vital (como el azul de metileno) a la linfogammagrafía mediante un isótopo radiactivo como el tecnecio 99 nanocoloide<sup>6,7</sup>. De esta manera, se obtienen tasas de identificación del GC en el cáncer vulvar que alcanzan el 96-100%<sup>1,6</sup>.

No obstante, hoy día, la disección del GC en el caso de los carcinomas epidermoides vulvares no

está aceptada como técnica estándar de tratamiento, esto es, omitiendo la linfadenectomía inguinal en caso de que el GC sea negativo<sup>1,6,7</sup>. Esto se debe a que no se conoce la seguridad del método a largo plazo, con el riesgo teórico de recidiva linfática inguinal. Por otra parte, el carcinoma de vulva es un tumor muy poco frecuente por lo que las series son muy pequeñas, y casi ningún centro puede reunir un número elevado de pacientes.

El objetivo de este trabajo es presentar nuestros primeros resultados en esta novedosa técnica del GC en las neoplasias vulvares y contrastarlos con las series más extensas comunicadas por otros autores.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre junio de 2004 y diciembre de 2007 se realizó la técnica del GC a 9 pacientes con cáncer de vulva del tipo epidermoide y a una paciente con melanoma vulvar, aunque esta última fue excluida del estudio. Las características clínicas de las pacientes y los tratamientos realizados se presentan en la tabla 1. Todas las pacientes tenían una biopsia previa de carcinoma epidermoide y un consentimiento informado firmado. Había 6 pacientes con tumores T1 y 3 mujeres con tumores T2 (casos 2, 6 y 9, que midieron 3,5, 5 y 4 cm, respectivamente). Hay que tener en cuenta que a cada paciente se le realizó la técnica quirúrgica adecuada para su caso, que en ningún momento se vio afectada por la disección del GC, por lo que en esta fase de validación también hemos incluido a pacientes con tumores muy grandes.

El mismo día de la intervención se administraron 4 inyecciones intradérmicas peritumorales de tecnecio 99 nanocoloide (Nanocol®), a razón de 0,3 mCi (11 MBq) diluidos en 0,15 ml cada una. Se realizó la linfogammagrafía prequirúrgica y se localizó el GC. Se trasladó a la paciente al quirófano y se le inyectaron 4 ml de azul de metileno peritumoral. Se masajeó la zona durante unos minutos y se realizó una incisión en la piel de unos 3 cm por encima de la zona teórica de localización del GC. Para identificar el GC se usó una sonda isotópica manual (Europrobe®) y nos ayudamos con azul de metileno, que puede pigmentar el GC y los canales linfáticos aferentes. Al extraer el GC, la radiactividad de la zona estará por debajo del 10% de la radiactividad inicial.

**Tabla 1. Características clínicas y tratamiento quirúrgico de las pacientes**

<i>Caso</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>TNM</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Radioterapia</i>
1	76	T1B N0 M0	VR + LI bilateral	No
2	72	T2 N0 M0	VR + LI bilateral	No
3	26	T1b N0 M0	RA + LI bilateral	No
4	69	T1b N0 M0	RA + LI unilateral	No
5	43	T1b N0 M0	RA + LI bilateral	No
6	75	T2 N1 M0	VR + LI bilateral	Sí
7	61	T1b N0 M0	RA + LI unilateral	No
8	78	T1b N0 M0	RA + LI bilateral	No
9	52	T2 N1 M0	VR + LI Bilateral	SI

LI: linfadenectomía inguinal; RA: resección amplia; VR: vulvectomía radical.

Después de finalizar esta técnica del GC, se realizó a cada paciente la linfadenectomía inguinal indicada en cada caso, además del tratamiento de su lesión vulvar.

El GC se fijó en una solución de formol al 10% y se procesó en el servicio de anatomía patológica. A nivel macroscópico, se seccionó el GC en cortes de 2 mm de espesor y se fijó en parafina según la técnica estándar.

A nivel microscópico, se realizaron secciones de 4 micras teñidas con hematoxilina-eosina de cada bloque de parafina. Se observaron al microscopio óptico y, si las secciones eran negativas, se realizó la ultraestadificación. Se tomaron dos nuevas secciones de cada bloque de parafina, a intervalos de 200-400 micras. Estas secciones se tiñeron, una con hematoxilina-eosina y la otra mediante inmunohistoquímica, con anticuerpos monoclonales de amplio espectro contra las citoqueratinas (citoqueratina AE1/AE3, Dakocytomation, Carpinteria, California).

El resto de los ganglios linfáticos no centinelas se procesaron según la técnica habitual.

Revisamos retrospectivamente los datos clínicos de las pacientes, el tratamiento realizado, los resultados de la disección selectiva del GC y el estado clínico actual.

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características clínicas de las pacientes y el tratamiento quirúrgico realizado en cada caso. Si los ganglios linfáticos inguinales eran positivos se administraba a las pacientes radioterapia

externa. La edad media de las pacientes fue de 61,3 años y el 66,6 % de ellas (6 pacientes) presentaban estadio T1BN0M0 (Ib de la FIGO). El tratamiento quirúrgico consistió en una vulvectomía radical modificada asociada a linfadenectomía inguinal bilateral (con 3 incisiones separadas) en 4 pacientes, y una extirpación amplia de la lesión (dejando 2 cm de márgenes sanos) asociada a linfadenectomía inguinal en 5 pacientes. De estas últimas, se hizo linfadenectomía unilateral en 2 casos porque las lesiones eran muy laterales.

El GC se detectó en 8 pacientes, lo que muestra una tasa de detección del 88,8 % (tabla 2). En todos estos casos, el radiotrazador detectó el GC, mientras que el colorante (azul de metileno) sólo detectó en 6 (66,6%) pacientes. El GC fue único en la mitad de las ocasiones y en el resto fueron 2 GC. No hubo ningún caso de GC falso negativo; 2 pacientes presentaron GC positivos y fueron detectados con la técnica de la hematoxilina-eosina. La ultraestadificación con tinción de citoqueratinas no aportó más GC positivos.

El seguimiento medio de las pacientes fue de 29,4 meses (rango 9-51 meses). Dentro del grupo de pacientes con GC negativo (6 casos), sólo una paciente falleció debido a recidiva tumoral. Se trataba de una mujer con anemia de Fanconi, que presentó cáncer de vulva a los 26 años. De las 2 pacientes con GC positivo, una falleció debido al cáncer de vulva y la otra está actualmente en remisión completa. La paciente con fallo en la detección del GC permanece libre de enfermedad, pero ha presentado una recidiva inguinal tratada con radioquimioterapia y otra recidiva vulvar tratada con extirpación amplia.

**Tabla 2. Ganglios centinela y evolución clínica**

Caso	Detección		GC	(+) (+)	Linfadenectomía inguinal		Seguimiento (meses)	Estado actual
	Colorante	RT			Ganglios	(+)		
1	No	Sí	2	0	9	0	51	RC
2	No	No	–	–	4	0	48	Recidiva vulvar operada RC Recidiva inguinal (RT-QT) Recidiva vulvar operada
3	Sí	Sí	1	0	6	0	31	Fallecida
4	Sí	Sí	2	0	5	0	33	RC
5	Sí	Sí	1	0	5	0	29	RC
6	No	SI	2	2	8	0	16	Fallecida
7	Sí	Sí	2	0	2	0	30	RC
8	Sí	Sí	2	0	7	0	18	RC
9	Sí	Sí	1	1	12	1	9	RC

GC: ganglio centinela; RC: remisión completa; RT: radiotrazador; RT-QT: radioquimioterapia.

## DISCUSIÓN

Desde los primeros trabajos de Levenback et al<sup>5</sup> en 1994 que describían la disección del GC en los carcinomas epidermoides vulvares, numerosos autores<sup>6,8-10</sup> han publicado excelentes resultados en cuanto al rendimiento de la técnica y su relativa fácil realización. El objetivo de la identificación del GC vulvar sería reducir la morbilidad asociada a la linfadenectomía inguinofemoral, consiguiendo una adecuada estadificación quirúrgica<sup>11</sup>. En este sentido, la ultraestadificación del GC podría incluso mejorar la estadificación estándar al detectar micrometástasis, que con un procesado histopatológico normal del ganglio linfático no se podrían apreciar. Al igual que en cáncer de mama, la técnica del GC estaría indicada en estadios tempranos, en los que existe una alta probabilidad de que el estudio ganglionar sea negativo. Se recomienda realizar la técnica en pacientes con T1 o T2 (< 4 cm) sin adenopatías inguinales sospechosas<sup>7</sup>. La tasa de detección del GC usando la técnica combinada (tecnecio 99 nanocoloide y azul de metileno) alcanza el 96-100%<sup>1,6,12</sup>. En nuestra serie fue del 88,8 %, ya que no detectamos el GC en una paciente de las 9 operadas. Más importante si cabe es el porcentaje de falsos negativos de la técnica. Serían pacientes con GC negativo sometidas a linfadenectomía inguinofemoral en las que esta fuese positiva. Casi todos los autores presentan resultados con ningún falso negativo en sus series<sup>1,6,7</sup>. En nuestro trabajo ninguna paciente pre-

sentó un GC falso negativo. Por esto, el valor predictivo negativo de la técnica del GC en el cáncer de vulva sería del 100%.

Como se ha señalado antes, se debe realizar el GC en pacientes con tumores pequeños y sin adenopatías inguinales clínicamente sospechosas. Si el tumor es muy grande, puede haber un bloqueo de los canales linfáticos por el tumor, por lo que tendríamos un GC falso negativo<sup>7,13</sup>. Otra situación que podría resultar en un falso negativo sería en los carcinomas vulvares de la línea media, en los que el drenaje linfático es bilateral. La detección del GC sólo en un lado de los dos puede deberse a un fallo de detección del otro GC, o a un bloqueo linfático contralateral, por lo que la estadificación sería inadecuada<sup>14,15</sup>.

El consenso científico recomienda, al igual que en el cáncer de mama, hacer una linfadenectomía si el GC es positivo, aunque sean nada más micrometástasis detectadas mediante la ultraestadificación con la tinción de citoqueratinas<sup>16,17</sup>. Hay trabajos en los que no se realizó linfadenectomía y hubo recurrencias tumorales en la zona inguinal. Nosotros no podemos aportar ninguna información al respecto porque realizamos la cirugía adecuada a cada caso, con independencia del resultado del GC, ya que estamos en la fase de estudio de la técnica.

Terada et al<sup>13</sup> describieron una serie de 21 pacientes con tumores de vulva en estadio T1 a los que trataron mediante extirpación amplia de la lesión y técnica del GC. Si el GC era negativo no

realizaron linfadenectomía inguinal. Ninguna paciente con GC negativo presentó recurrencias inguinales o a distancia, ni falleció por cáncer de vulva. El seguimiento fue de 3 años. Van der Zee et al<sup>18</sup> han publicado un estudio multicéntrico con 403 pacientes con cáncer de vulva (incluidos tumores de hasta 4 cm) tratados también con extirpación radical de la lesión y GC. La tasa de recurrencia inguinal en pacientes con GC negativo (2,3%) es idéntica a la que ocurre en pacientes con los mismos tumores tratados mediante linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Tampoco ocurrieron recidivas inguinales en la serie de 63 pacientes de Johann et al<sup>19</sup>, aunque presentan una tasa de falsos negativos del GC del 2,2%. Por todo ello, todos estos autores recomiendan la técnica del GC en estadios precoces del cáncer de vulva, siempre que se realice en un centro con adecuada experiencia.

En nuestra serie dos pacientes fallecieron por cáncer de vulva. Una de ellas tuvo 2 GC positivos y la otra presentó un GC negativo (paciente número 3). Era una mujer de 26 años que presentaba una anemia de Fanconi. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta en la infancia por un fallo progresivo de la médula ósea asociada a defectos congénitos. Además, tienen un riesgo elevado de desarrollar una leucemia mieloblástica aguda y tumores sólidos de cabeza y cuello, esófago, hígado y en las mujeres, de cérvix y vulva. La edad media de supervivencia de estos pacientes es de 20 años. Entendemos que este es un caso clínico especial, del que no se pueden extraer conclusiones

para el conjunto general de pacientes con cáncer de vulva<sup>20</sup>.

Por otra parte, existe bastante discusión entre los diferentes autores con respecto al número de GC que debe realizar un grupo de trabajo para superar la curva de aprendizaje. En el melanoma de piel serían 30 casos<sup>21</sup>, en el cáncer de mama entre 20-30 casos<sup>22</sup> y en el cáncer de vulva alrededor de 10 casos<sup>7,23</sup>, siempre y cuando fuesen centros habituados al manejo de la patología oncológica. En cualquier caso, aunque los resultados son prometedores la técnica del GC no es todavía un tratamiento estándar en el manejo del cáncer de vulva<sup>6,7,11</sup>.

Para concluir, diremos que a la vista de los trabajos publicados en la literatura científica y de los resultados de nuestro estudio, la disección del GC es un procedimiento adecuado en el manejo del cáncer de vulva inicial, lo que evita la morbilidad de la linfadenectomía inguinofemoral y consigue una adecuada estadificación del paciente. Por otra parte, la técnica del GC no aumenta la tasa de recidiva inguinal de las pacientes. No obstante, no se recomienda su empleo como tratamiento estándar mientras las sociedades científicas no lo asuman en sus protocolos, aunque algunos autores ya lo están realizando en centros especializados.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nyberg RH, Livonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Mäenpää JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:615-9.
2. De Hullu JA, Oonk MHM, Van der Zee AGJ. Modern management of vulvar cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:65-72.
3. Von Smitten K. Surgical management of breast cancer in the future. *Acta Oncol.* 2000;39:437-9.
4. Ra JH, McMasters KM, Spitz FR. Should all melanoma patients undergo sentinel lymph node biopsy? *Curr Opin Oncol.* 2006;18:185-8.
5. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1994;84:163-7.
6. Puig-Tintoré LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejárcegui JA, Torné A, Pahisa J, et al. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88:29-34.
7. De Hullu JA, Oonk MHM, Ansink AC, Hollema H, Jager PL, Van der Zee AGJ. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94:10-5.

8. DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;66:425-8.
9. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajawski W, Steller M, Noto R, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2003;89:475-9.
10. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Veiheijen RHM, Van Diest PJ, Mourits MJE, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol.* 2000;18:2811-6.
11. Oonk MHM, Van Os MA, De Bock GH, De Hullu JA, Ansink AC, Van der Zee AGJ. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2009;113:301-5.
12. Martínez-Palones JM, Pérez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Roca I, García-Jiménez A, et al. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103:865-70.
13. Terada KY, Shimizu DM, Jiang CS, Wong JH. Outcomes for patients with T1 squamous cell cancer of the vulva undergoing sentinel node biopsy. *Gynecol Oncol.* 2006;102:200-3.
14. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignam M, Jean Paniel B. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;97:151-4.
15. Burger MPM, Hollema H, Bruma J. The side of groin node metastases in unilateral vulvar carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1996;6:318-22.
16. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2000;76:40-4.
17. Tamussino KF, Bader AA, Lax SF, Aigner RM, Winter R. Groin recurrence alter micrometastasis in a sentinel node in a patient with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;86:99-101.
18. Van der Zee AGJ, 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;26:884-9.
19. Johann S, Klaeser B, Krause T, Mueller MD. Comparison of outcome and recurrence-free survival after sentinel lymph node biopsy and lymphadenectomy in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110:324-8.
20. Díez J, Moreno J, Llop M, Rodríguez L, Otero B, Luján S, et al. Cáncer de vulva recidivante en una paciente con anemia de Fanconi. *Prog Obstet Ginecol.* 2008;51:641-6.
21. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter selective lymphadenectomy trial group. *Ann Surg.* 1999;230:453-63.
22. Sanidas EE, De Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg.* 2003;185:202-10.
23. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P, and German multicenter study Group. Validation of the accuracy of sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol.* 2008;111:282-8.