



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Aplicabilidad de la técnica de identificación y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva

Gerardo Atienza Merino

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia,
Santiago de Compostela, España

Recibido el 12 de enero de 2010; aceptado el 14 de abril de 2010
Accesible en línea el 1 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Ganglio centinela;
Cáncer de vulva;
Linfadenectomía;
Sensibilidad y
especificidad;
Recurrencia

KEYWORDS

Sentinel lymph node;
Vulvar cancer;
Lymphadenectomy;
Sensitivity and
specificity;
Recurrence

Resumen

Objetivo: Evaluar el porcentaje de detección del ganglio centinela en el cáncer de vulva, su sensibilidad y su valor predictivo negativo. Determinar las complicaciones de la técnica y las recidivas a largo plazo.

Material y métodos: Revisión sistemática de la literatura con posterior extracción de datos y síntesis de la evidencia.

Resultados: Se incluyeron 19 estudios de carácter observacional. El Tc⁹⁹-coloide asociado o no al colorante detectó el 98% de los ganglios centinelas. Los falsos negativos fueron menores del 2%, la sensibilidad y el valor predictivo negativo superiores al 95% y las recidivas ganglionares del 3%.

Conclusiones: La técnica de ganglio centinela parece una alternativa razonable a la linfadenectomía inguinal en pacientes con cáncer de vulva de estadios iniciales. A la hora de su implementación, se deberían tener en cuenta factores relativos al equipo de trabajo, la selección de pacientes, la técnica de detección, la técnica quirúrgica y anatomopatológica y la curva de aprendizaje.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Applicability of the identification and biopsy technique of the sentinel-lymph-node in vulval cancer

Abstract

Objectives: To assess the percentage detection of sentinel-lymph-node in vulval cancer, its sensitivity and negative predictive value (NPV). To ascertain the adverse effects of this technology and long term relapses of tumour.

Material and methods: Systematic review of literature and subsequent critical appraisal of the evidence.

Results: A total of 29 studies were selected, all of which were observational in nature. The sentinel lymph node was detected by Tc⁹⁹-colloid and combined technique in 98% of patients.

Correo electrónico: gerardo.atienza.merino@sergas.es.

The percentage of false negatives observed was less than 2%, the sensitivity values and NPV were over 95% and the lymph node relapse rate around 3%.

Conclusions: Sentinel-lymph-node technique would seem to be a reasonable alternative to inguinal lymphadenectomy in patients with early stages of vulval cancer. When it comes to implementing the technique, a series of factors must be borne in mind with respect to the work team, patient selection, detection technique, surgical and anatomopathological techniques and learning curve.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de vulva representa entre el 3 y el 5% de todos los cánceres del tracto genital femenino e incide fundamentalmente en mujeres de edad avanzada, con un pico entre la séptima y octava décadas de la vida. En EE. UU., la tasa de incidencia ajustada por edad es de 2,2 por 100.000 mujeres/año y la media de edad al diagnóstico, de 68 años (en el período 2002-2006)¹. En el Reino Unido, la tasa de incidencia ajustada por edad ronda también el 2 por 100.000 mujeres/año², mientras que en España la tasa estandarizada por edad es de 1,1 por 100.000 mujeres³.

El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de una determinada región anatómica. En la detección mediante un trazador isotópico se considera aquel que presenta una actividad representativa, esto es, cuyo recuento supera un valor umbral, y que está ubicado en el área de drenaje visualizada en la gammagrafía previa; en la detección con colorante, todo ganglio que aparece teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado.

El fundamento de la técnica de detección y biopsia del GC radica en que, al ser el primero en recibir la linfa, sería también el primero en riesgo de metástasis linfáticas, y es además testigo del estado del resto de ganglios de la región. De esta manera, el estudio histológico intraoperatorio del GC podría establecer la existencia de metástasis y en caso negativo, predecir la ausencia de afectación tumoral de los ganglios no centinelas, evitando una linfadenectomía completa, con el consiguiente beneficio en términos de menor morbilidad.

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar el porcentaje de detección del GC en el cáncer de vulva y la precisión diagnóstica de la prueba, mediante la determinación de su sensibilidad y del valor predictivo negativo. Por último, determinar el porcentaje de complicaciones de dicha tecnología y la aparición de recidivas a largo plazo cuando se omite la linfadenectomía en las pacientes en las que el GC es negativo.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con la siguiente metodología:

1. Estrategia de búsqueda: la búsqueda bibliográfica se realizó sin límite temporal y hasta septiembre de 2009; las bases de datos utilizadas fueron las siguientes:
 - Especializadas en revisiones sistemáticas: Cochrane Library Plus y Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (HTA, DARE y NHSEED).
 - Bases de datos generales: Medline, Embase y Web of Science (Web of Knowledge).

- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso: Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health) y HSPROJ (Health Services Research Projects in Progress).
 - Buscadores generales: Google académico.
2. Selección y análisis de estudios: el resultado de las búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.0.2), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios de inclusión previamente establecidos y relativos al diseño del estudio (se incluyeron todo tipo de estudios, excepto editoriales, artículos de opinión, cartas al director y comunicaciones a congresos), tamaño muestral (únicamente se incluyeron los estudios con más de 20 pacientes), intervención (realización de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela), población a estudio (pacientes con cáncer de vulva), idioma (se incluyeron todos aquellos estudios publicados en español, inglés, francés, portugués e italiano) y variables de resultado (datos relativos al porcentaje de identificación del ganglio centinela, sensibilidad y valor predictivo negativo [VPN] de la prueba, problemas técnicos, complicaciones asociadas al procedimiento y resultados de seguimiento).

Se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación. También se realizó una revisión de la bibliografía citada en los artículos. La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión. Los datos de los estudios incluidos se presentaron en forma de tablas de evidencia, prestando especial interés a las variables de eficacia y seguridad. La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según el diseño de los mismos, siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio⁴.

Resultados

Estudios clínicos incluidos

Se seleccionaron 29 estudios para su lectura a texto completo, de los que 19 cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente. Todos ellos fueron de tipo observacional⁵⁻²³; en la [tabla 1](#) se presentan las principales características de éstos.

Quince estudios tuvieron como objetivo estudiar la aplicabilidad y validar la técnica de GC en el carcinoma de vulva,

Tabla 1 Número de pacientes, de ingles diseccionadas y características de los tumores en los estudios seleccionados.

Estudio	Pacientes (n)	Ingles (n)	Tipo de tumor	Estadio
Ansik et al ⁵ , 1999	51	93	Células escamosas	ND
De Cicco et al ⁷ , 2000	37	50	Células escamosas	T1-T2
De Hullu et al ⁸ , 2000	59	107	Células escamosas	T1-T2
Sideri et al ¹⁹ , 2000	44	77	Células escamosas	T1-T2
Levenback et al ¹² , 2001	52	76	Sin especificar	T1-T3
Sliutz et al ²⁰ , 2002	26	46	Sin especificar	T1-T2
Moore et al ¹⁴ , 2003	21	31	Células escamosas	T1-T3
Puig-Tintoré et al ¹⁷ , 2003	26	37	Células escamosas	T1-T3
Martínez-Palones et al ¹³ , 2006	28	40	Sin especificar	T1-T2
Terada et al ²¹ , 2006	21	27	Células escamosas	T1
Hauspy et al ¹⁰ , 2007	41	68	Sin especificar	T1-T2
Nyberg et al ¹⁶ , 2007	47	ND	Sin especificar	T1-T4
Rob et al ¹⁸ , 2007	59	82	Células escamosas	T1-T2
Vidal-Sicart et al ²³ , 2007	50	68	Células escamosas y melanomas	T1-T3
Brunner et al ⁶ , 2008	44	54	Sin especificar	T1-T2
HAMPL et al ⁹ , 2008	127	230	Sin especificar	T1-T3
Johann et al ¹¹ , 2008	39	ND	Sin especificar	T1-T2
Moore et al ¹⁵ , 2008	35	54	Sin especificar	T1-T2
Van der Zee et al ²² , 2008	403	623	Células escamosas	T1-T2

ND: no disponible.

Fuente: elaboración propia.

evaluando el porcentaje de identificación y la correlación entre los hallazgos histológicos del GC y el resto de ganglios extraídos de la linfadenectomía. De ellos, 2 estudios^{11,23} constituyeron un primer grupo de validación, al que se realizó sistemáticamente la técnica de GC y linfadenectomía, y un segundo grupo de aplicación en el que se biopsió el GC, realizándose la linfadenectomía dependiendo del resultado. Por último, 4 estudios^{13,15,21,22} evaluaron las recidivas existentes en pacientes con GC negativo no sometidas a linfadenectomía.

Únicamente se incluyeron los estudios con más de 20 pacientes, por lo que el tamaño muestral osciló entre 21 y 403, siendo 1.210 el número total de mujeres tratadas (tabla 1). En los estudios de validación, con independencia del éxito en la localización y estado histológico del GC, cada paciente fue sometida a linfadenectomía uni o bilateral, dependiendo del tipo y la localización del tumor (lateral, medial); el número total de ingles diseccionadas fue de 1.763.

Once estudios incluyeron tumores de estadio T1-T2 de la clasificación TNM, 5 de estadios T1-T3 y el resto, de estadios T1 y T1-T4 (en un estudio no se facilitó la estadificación). Los problemas técnicos y las complicaciones asociadas al procedimiento se recogieron en escasas ocasiones.

Método y porcentaje de detección del ganglio centinela

Como se observa en la tabla 2, el medio de detección del GC más utilizado fue el combinado, utilizando colorante y coloides marcados con tecnecio. En los estudios de validación, el protocolo de realización de la linfadenectomía fue similar en todos los estudios, de manera que cuando la lesión era lateral se realizaba una linfadenectomía unilateral y cuando la lesión era medial o cerca de la línea media, se realizaba una linfadenectomía bilateral. En los casos de disección

bilateral reglada y detección unilateral, salvo evidencia de compromiso histológico en la ingle donde no se identificó GC, no fue posible determinar cuántos correspondieron a fallo técnico o a verdadero drenaje único.

Los resultados del porcentaje de detección del GC fueron expresados respecto al número de pacientes o al de inglés diseccionadas profilácticamente/en riesgo (tabla 2). En algunos estudios en los que se aplicó la técnica combinada se facilitaron también los resultados correspondientes al tecnecio y al colorante de forma individualizada, mientras que en otros, los resultados comunicados fueron globales.

En la tabla 3 se muestra el número de GC positivos (con afectación metastásica) y negativos, si bien en algún caso el resultado expresado fue de número de pacientes o de inglés con GC positivos. En la misma tabla se muestra también el número de falsos negativos (casos con GC normal pero con afectación metastásica de algún ganglio no centinela), la sensibilidad y el VPN de la prueba obtenidos en los estudios de validación. El total de falsos negativos en los 19 estudios fue de 15 (1,7%), la sensibilidad media del 95% y el VPN del 98%.

Estudios de seguimiento de la técnica

Martínez-Palones et al¹³ compararon 2 series de casos de pacientes con tumores de vulva de estadios T1-T2 (tabla 4). La primera fue una serie prospectiva de 28 pacientes para validación de la técnica y la segunda, una serie retrospectiva de 27 pacientes sometidas al mismo procedimiento, aunque sin identificación del GC. Tras un seguimiento de 22,5 meses en el primer grupo y de 60 meses en el segundo, encontraron 8 y 6 recidivas, respectivamente (el 26,9 frente al 28,6%; $p = 0,89$). Vidal-Sicart et al²³ constituyeron un grupo de aplicación con 20 pacientes, detectando GC positivos en 7 pacientes. En el seguimiento, sólo una paciente con GC positivo presentó diseminación metastásica a los 12 meses

Tabla 2 Técnica de detección del ganglio centinela y porcentajes de detección (por pacientes e ingles) en los estudios seleccionados.

Estudio	Técnica de detección	Detección (%)	
		Pacientes	Ingles
Ansik et al ⁵ , 1999	Colorante	ND	52/93, 56%
De Cicco et al ⁷ , 2000	Tecnecio	37/37, 100%	50/50, 100%
De Hullu et al ⁸ , 2000	Combinada	59/59, 100%	95/107, 89%
Sideri et al ¹⁹ , 2000	Tecnecio	44/44, 100%	77/77, 100%
Levenback et al ¹² , 2001	Colorante	46/52, 88%	57/76, 75%
Slutz et al ²⁰ , 2002	Tecnecio (18), combinada (8)	Resultado global: 26/26, 100%	ND
		Tecnecio: 26/26, 100%	ND
		Colorante: 3/8, 37,5%	ND
Moore et al ¹⁴ , 2003	Combinada	Resultado global: 21/21, 100%	31/31, 100%
		Tecnecio: ND	31/31, 100%
		Colorante: ND	19/31, 61%
Puig-Tintoré et al ¹⁷ , 2003	Combinada	Resultado global: 25/26, 96%	35/37, 95%
		Tecnecio: 25/26, 96%	ND
		Colorante: 23/26, 88%	ND
Martínez-Palones et al ¹³ , 2006	Combinada	27/28, 96%	ND
Terada et al ²¹ , 2006	Combinada	21/21, 100%	27/27, 100%
Hauspy et al ¹⁰ , 2007	Combinada	39/41, 95%	58/68, 85%
Nyberg et al ¹⁶ , 2007	Colorante (7), Combinada (40)	Resultado global: 45/47, 96%	ND
		Tecnecio: 37/40, 92,5%	ND
		Colorante: 6/7, 86%	ND
Rob et al ¹⁸ , 2007	Colorante (16), combinada (43)	Combinada: 43/43, 100%	ND
		Colorante: 11/16, 69%	ND
Vidal-Sicart et al ²³ , 2007	Combinada	Resultado global: 49/50, 98%	ND
		Tecnecio: 49/50, 98%	ND
		Colorante: 40/50, 80%	ND
Brunner et al ⁶ , 2008	Tecnecio (40), combinada (4)	ND	Resultado global: 54/54, 100%
HAMPL et al ⁹ , 2008	Colorante (8), tecnecio (47), combinada (72)	Resultado global: 117/119, 98%	Resultado global: 228/230, 99%
Johann et al ¹¹ , 2008	Combinada	37/39, 95%	ND
Moore et al ¹⁵ , 2008	Combinada	Resultado global: 35/35, 100%	54/54, 100%
		Tecnecio: ND	48/54, 88,9%
		Colorante: ND	46/54, 85,2%
Van der Zee et al ²² , 2008	Combinada	395/403, 98%	ND

ND: no disponible.

Fuente: elaboración propia.

del diagnóstico, sin que aparecieran recidivas en las pacientes con GC negativo. De igual forma, Johann et al¹¹ tras 24 meses de seguimiento medio, no observaron recidivas inguinales en 34 pacientes con tumores T1-T2 y ganglios centinela negativos; la supervivencia libre de recidiva fue de 29 meses en las pacientes sometidas únicamente a la técnica del GC. Terada et al²¹ no encontraron recidivas tras un seguimiento de 4,6 años en un grupo de 21 pacientes y Moore et al¹⁵ observaron una tasa de recidiva inguinal a los 12 meses del 6,4% de las pacientes (2/31) o del 4,3% de las ingles (2/46). Por último, Van der Zee et al²², tras un seguimiento medio fue de 35 meses en 276 mujeres, observaron 8 recidivas inguinales; la tasa de recidiva a los 2 años fue del 3% en el total de pacientes y del 2,3% en aquellas con enfermedad unifocal.

Resultados de seguridad

De los 19 artículos incluidos, en 13 no se registraron las complicaciones de la técnica y en dos no se observaron. El

estudio que mejor recoge la aparición de efectos secundarios es el de Van der Zee et al²² (tabla 5); observa que las pacientes no sometidas a linfadenectomía presentaron a corto plazo un menor y significativo porcentaje de apertura de la herida y de celulitis y una menor estancia media. A largo plazo, los porcentajes de linfedema y de erisipela recidivante también fueron menores.

Discusión

Metodología de los estudios

Todos los estudios incluidos en esta revisión son de carácter observacional y algunos de ellos presentan limitaciones metodológicas, como carecer de una adecuada descripción de los criterios de selección de pacientes, omitir resultados o no incorporar la definición de las variables estudiadas. Esta falta de homogeneidad observada en los estudios limita poder emitir conclusiones definitivas acerca de los diferentes

Tabla 3 Número de ganglios centinela con y sin metástasis, número de falsos negativos, sensibilidad y valor predictivo negativo de la prueba diagnóstica.

Estudio	GC +, n	GC -, n	FN (n)	Sensibilidad	VPN
Ansik et al ⁵ , 1999	9	41	2	82%	95%
De Cicco et al ⁷ , 2000	10	69	0	100%	100%
De Hullu et al ⁸ , 2000	37	102	0	100%	100%
Sideri et al ¹⁹ , 2000	15	77	0	100%	100%
Levenback et al ¹² , 2001	10	71	2	83%	97%
Sliutz et al ²⁰ , 2002	9*	17*	0	100%	100%
Moore et al ¹⁴ , 2003	9**	22**	0	100%	100%
Puig-Tintoré et al ¹⁷ , 2003	9	37	0	100%	100%
Martínez-Palones et al ¹³ , 2006	6	20	1	86%	95%
Terada et al ²¹ , 2006	4	23	0	100%	100%
Hauspy et al ¹⁰ , 2007	16*	25*	0	100%	100%
Nyberg et al ¹⁶ , 2007	18	27	1	95%	96%
Rob et al ¹⁸ , 2007	5*	10*	1	83%	91%
Rob et al ¹⁸ , 2007	18	80	0	100%	100%
Vidal-Sicart et al ²³ , 2007	17	77	0	100%	100%
Brunner et al ⁶ , 2008	26	91	3	90%	97%
Hampel et al ⁹ , 2008	36*	88*	3	92%	97%
Johann et al ¹¹ , 2008	10*	12*	1	91%	92%
Total	260	889	15 (1,7%)	94,6%	97,8%

GC: ganglio centinela; FN: falso negativo; VPN: valor predictivo negativo.

Fuente: elaboración propia.

* Se refiere a número de pacientes, no a número de ganglios centinela.

** Se refiere a número de ingles, no a número de ganglios centinela.

aspectos evaluados en esta revisión. Los ensayos clínicos en marcha, con casi 1.000 pacientes incluidos, serán sin duda muy esclarecedores y ayudarán a profundizar en el conocimiento de la efectividad y seguridad de esta técnica.

Efectividad de la técnica

Los resultados de esta revisión sistemática nos muestran que la identificación del GC utilizando Tc^{99m}-coloide es la técnica de mayor precisión en el cáncer de células escamosas de vulva (tabla 6). La técnica mixta (trazador isotópico más colorante) podría ser útil en los períodos de aprendizaje de los profesionales y cuando la linfogammagrafía preoperatoria no fuese esclarecedora o anticipara una detección dificultosa. Otra opción sería utilizar el trazador isotópico y agregar el colorante cuando no se detecta ningún GC, lo que evitaría los efectos adversos que, aunque infrecuentes, se asocian con el colorante. Con los datos actuales, la utilización exclusiva del colorante en la identificación del GC no es

aconsejable. En la tabla 7 se muestran las ventajas y desventajas de ambas técnicas.

Los factores más importantes a la hora de evaluar la técnica de detección del GC son el porcentaje de identificación de éste y el porcentaje de falsos negativos que, a su vez, determinarán los valores de la sensibilidad y del VPN de la prueba. La identificación de pacientes con posibles metástasis es muy importante debido a que su tasa de supervivencia disminuye drásticamente con el número de ganglios linfáticos afectados y permite seleccionar a las pacientes que se beneficiarán de radioterapia. Sin embargo, sólo entre el 10 y el 15% de las pacientes con lesiones T1 o T2 desarrollarán enfermedad metastásica inguinal, por lo que entre el 85 y el 90% de las pacientes sometidas a linfadenectomía reglada o sistemática estarán expuestas a corto y largo plazo a las comorbilidades asociadas con este procedimiento, sin recibir ningún beneficio clínico¹⁵.

Aunque los falsos negativos se han observado más frecuentemente en pacientes en las que se utiliza colorante^{5,12}, también se han observado en estudios en los que se utilizó

Tabla 4 Tasa de recidivas en pacientes con ganglio centinela negativo a las que no se realiza linfadenectomía.

Estudio	Pacientes, n	Identificación GC (%)	Pacientes con GC - y recidiva, n	Seguimiento (meses)
Martínez-Palones et al ¹³ , 2006	28	96	4/28 (14,3%)	22,5
Terada et al ²¹ , 2006	21	100	0 (0%)	55
Vidal-Sicart et al ²³ , 2007	20	98	0 (0%)	ND
Johann et al ¹¹ , 2008	34	95	0 (0%)	24
Moore et al ¹⁵ , 2008	31	100	2/31 (6,4%)	29
Van der Zee et al ²² , 2008	276	98	8/276 (2,9%)	35

GC: ganglio centinela.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5 Morbilidad a corto y largo plazo.

Morbilidad a corto plazo	Disección de GC (264 pacientes)	Disección de GC + linfadenectomía (47 pacientes)
Apertura herida	31 pacientes (11,7%)	16 pacientes (34%); $p < 0,001$
Celulitis	12 pacientes (4,5%)	10 pacientes (21,3%); $p < 0,001$
Estancia hospital	8,4 días	13,7 días; $p < 0,001$
Morbilidad a largo plazo	Disección de GC (264 pacientes)	Disección de GC + linfadenectomía (119 pacientes)
Linfedema	5 pacientes (1,9%)	30 pacientes (25,2%); $p < 0,001$
Erisipela recidivante	1 paciente (0,4%)	19 pacientes (16,2%); $p < 0,001$

GC: ganglio centinela.

Fuente: Van der Zee c, 2008.

tecnecio radiactivo^{6,9,11,13,16,18}. De todas formas, el porcentaje de falsos negativos es bajo, representando el 1,7% de todos los GC negativos evaluados, con una sensibilidad del 94,6% y un VPN del 97,8% (el 96 y el 98%, respectivamente, eliminando aquellos estudios en los que se utilizó únicamente colorante). Todo ello hace esta técnica comparable con la del GC en el cáncer de mama, ampliamente aceptada por la comunidad científica¹³.

De Hullu et al⁸ señalan la ubicación del tumor primario como un importante factor asociado con el fallo en la detección del GC y Levenback et al¹² informan de un mayor porcentaje de identificación en los tumores laterales que en los mediales (el 90 frente al 69%). Por este motivo, las disecciones de GC en las lesiones de la línea media deberían abordarse con cautela y considerar que todas las lesiones de clítoris, perineo o con un borde medial a menos de 1 cm de la línea media pueden tener un drenaje linfático bilateral¹⁵.

Otro factor que podría estar implicado en la no identificación del GC, y que ha sido documentado en el cáncer de mama, es un bloqueo de los canales linfáticos debido a metástasis del GC. Así, en el caso que éste estuviese completamente ocupado por células cancerosas, podría puentearse debido a su propia estasis¹³. Por ello, al igual que en el cáncer de mama, la identificación por parte del cirujano de ganglios de características sospechosas durante el acto quirúrgico obligaría a su estudio histológico, con independencia de cumplir o no los criterios de GC e incluso a la linfadenectomía profiláctica en caso de sospecha.

Recidiva de la enfermedad

La tasa de recidiva inguinal en estudios retrospectivos varía entre el 0 y el 5,8% en pacientes con ganglios linfáticos negativos²⁴⁻²⁶ y hasta el momento existen pocos estudios prospectivos en los que la linfadenectomía inguinal sea selectiva. En la

revisión actual, 3 estudios de seguimiento de pacientes con GC negativo, a las que no se les realizó linfadenectomía, no observaron recidivas^{11,21,23}, mientras que en otros 2 casos, los porcentajes fueron del 14,3 y el 6,4%^{13,15}. Debemos destacar que el tamaño de la lesión vulvar primaria se ha relacionado con el riesgo de metástasis ganglionar; no se observaron recidivas en aquellas pacientes con lesiones < 20 mm¹⁵.

La baja tasa de recidiva ganglionar de la enfermedad observada por Van der Zee et al²² (3% en el caso de enfermedad vulvar multifocal y 2,3% en el de unifocal), comparable con la descrita con la linfadenectomía clásica, y la excelente tasa de supervivencia específica a 3 años (97%) en las pacientes con GC negativo les hace sugerir que esta técnica es una alternativa segura a la linfadenectomía inguino-femoral electiva para pacientes seleccionadas y que debería formar parte del estándar asistencial del tratamiento del cáncer de vulva. En este mismo sentido, un panel de expertos de la International Sentinel Node Society²⁷ consideró que la técnica de biopsia de GC es una alternativa razonable a la linfadenectomía inguinal completa en las pacientes con cáncer vulvar de estadios I-II, cuando la técnica es realizada por un equipo multidisciplinar experimentado y en pacientes correctamente seleccionadas.

Aspectos de seguridad

Como ya se ha comentado en el apartado anterior, las pacientes sometidas a la técnica de GC presentan, a corto y largo plazo, menores porcentajes de apertura de la herida, celulitis, estancia hospitalaria, linfedema y erisipela recidivante que el grupo que recibió también una linfadenectomía^{22,28}. Otros posibles efectos secundarios que pueden aparecer al realizar la técnica de GC son aquellos relacionados con la administración del colorante, si bien parece que son infrecuentes²⁹.

Factores críticos de la técnica

Existen una serie de factores que se consideran críticos a la hora de implementar la técnica de detección del ganglio centinela: el equipo, la selección de las pacientes, la técnica anatomopatológica utilizada y la curva de aprendizaje^{22,30}.

Equipo

La detección del ganglio centinela es una técnica multidisciplinar que requiere la colaboración de cirujanos, anatomopatólogos y especialistas en medicina nuclear. Para prevenir la aparición de falsos negativos, es necesario diseñar un correcto

Tabla 6 Porcentaje de detección del ganglio centinela según la técnica utilizada.

Técnica	Detección del GC (%)	
	Pacientes	Ingles
Colorante	129/159; 81%	174/254; 69%
Tc ^{99m} -coloide	218/223; 98%	206/212; 97%
Técnica combinada	939/958; 98%	582/608; 96%

GC: ganglio centinela.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7 Ventajas y desventajas de las técnicas de identificación del ganglio centinela.

Colorante	Radiotrazador isotópico
Ventajas	
No es cara	Permite determinar preoperatoriamente el número y ubicación de los GC
Hace visibles los ganglios y los canales linfáticos	Es posible una medición cuantitativa
Identificación rápida del GC	Detecta GC fuera de los lugares comunes
Raras complicaciones intraoperatorias	Puede acortar la curva de aprendizaje
	Puede mejorar la identificación de GC
Desventajas	
Se realiza en el mismo momento de la intervención	Coste del personal y del equipamiento de medicina nuclear
Un paso rápido del colorante a través del ganglio puede hacer que no se identifique	Dificultad para identificar GC cercanos al tumor primario
Pueden no identificarse algunos GC que están fuera de los lugares comunes	Precisa mantener medidas de seguridad debido a la radiación
Puede alargar la curva de aprendizaje	Mayor necesidad de coordinación
Puede reducir la identificación de GC	Dolor de la inyección local
Puede producir reacciones alérgicas, aunque raras	

GC: ganglio centinela.

Fuente: adaptación de Levenback et al¹², 2001.

protocolo de trabajo y conseguir la estricta adhesión a éste de todo el equipo. Se requiere, además, un control de calidad de cada etapa del procedimiento, incluidas la administración del trazador radioactivo por el especialista en medicina nuclear, una cuidadosa interpretación de la linfogammagrafía, un cirujano con experiencia contrastada y un servicio de anatomía patológica con experiencia en la ultraestadificación del GC.

Selección de los pacientes

La técnica de GC únicamente estaría indicada en aquellos cánceres de vulva de estadios iniciales, existiendo autores que recomiendan limitar la técnica a aquellas pacientes con tumores T1²¹.

En general, la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño es una contraindicación para realizar el procedimiento¹⁵ o al menos deberían ser resecaos para detectar posibles metástasis¹³. También todas las situaciones en las que se produce una interrupción del drenaje linfático, como la cirugía y la biopsia excisional previas o la infección, ya que pueden comprometer el drenaje linfático normal¹².

Técnica anatomopatológica

Uno de los aspectos más importantes en la aparición de falsos negativos es la técnica de anatomía patológica utilizada²⁰. Un examen más profundo de los GC mediante ultraestadificación, que implica la realización de cortes seriados del ganglio y la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas, incrementa la capacidad de detectar micrometástasis que podrían pasar inadvertidas con las técnicas rutinarias¹⁵. La realización de la técnica de GC, al seleccionar uno o pocos ganglios, permite esta ultraestadificación y la identificación de un subgrupo de pacientes con focos micrometastásicos, y por tanto, con mayor riesgo de metástasis^{17,31}.

Curva de aprendizaje

El rendimiento de la técnica del GC está fuertemente asociado con la experiencia del cirujano. En el cáncer de mama se suelen recomendar al menos 40 procedimientos con éxito

de detección del GC seguidos de una linfadenectomía axilar completa³² y en el caso del melanoma cutáneo, una fase de aprendizaje de al menos 30 casos consecutivos³³. Sin embargo, en el cáncer de vulva estas cifras no son realistas debido a la rareza de la enfermedad. Además, la ubicación más superficial de la región inguino femoral en comparación con la zona axilar y la mínima variación en la anatomía de los canales linfáticos desde la vulva a los ganglios facilitarían una detección más exacta, por lo que la curva de aprendizaje en el cáncer de vulva podría ser menor. Así, se considera que la curva de aprendizaje sería de al menos 10 pacientes (con detección del GC en 15-20 ingles) y la realización entre 5 y 10 procedimientos al año para mantener esta experiencia^{8,22}. Dada la baja frecuencia del cáncer de vulva, en muchas ocasiones se requerirá centralizar el tratamiento quirúrgico de éste²². Tradicionalmente, la técnica de GC precisa de una validación individual de cada uno de los especialistas implicados en la técnica. Sin embargo, dado su carácter multidisciplinar, esta validación podría ser sustituida progresivamente por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia³⁴.

Conclusiones

La importancia de la detección y biopsia del GC en el tratamiento del cáncer de vulva radica en la posibilidad de evitar la linfadenectomía inguino femoral completa, con el consiguiente beneficio en términos de menor morbilidad. Esta técnica parece una alternativa razonable en aquellas pacientes con cáncer de vulva de estadios I-II y cuando la técnica es realizada por un equipo multidisciplinar experimentado y en pacientes correctamente seleccionadas.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en la elaboración de este manuscrito.

Agradecimientos

A D. Iñigo Montesino Semper, del Servicio de Ginecología del Hospital Virxe da Xunqueira (Cee, A Coruña), a Eloy Moral Santamarina, del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario de Pontevedra, y D. Andrés Serena Puig, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital do Meixoeiro de Vigo (Pontevedra), por su colaboración desinteresada en la revisión de este manuscrito y por los comentarios aportados.

Bibliografía

1. Surveillance Epidemiology and End Results [página en Internet]. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. [Accedido 22 Oct 2009]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>
2. UK Vulva Cancer Incidence Statistics [página en Internet]. Cancer research UK. [Accedido 22 Oct 2009]. Disponible en: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/vulva/incidence/index.htm#source1>
3. International Agency for Research on Cancer [página principal en Internet]. [Accedido 22 Oct 2009]. Disponible en: <http://www.iarc.fr>
4. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:740–3.
5. Ansink AC, Sie-Go DM, Van der Velden J, Sijmons EA, De Barros Lopes A, Monaghan JM, et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. *Cancer*. 1999; 86:652–6.
6. Brunner AH, Polterauer S, Tempfer C, Joura E, Reinthaller A, Horvat R, et al. The accuracy of intraoperative frozen section of the inguinal sentinel lymph node in vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2008;28:4091–4.
7. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2000;82:295–9.
8. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen 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.
9. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P. 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;111:282–8.
10. Hauspy J, Beiner M, Hartley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph node in vulvar cancer. *Cancer*. 2007;110:1015–23.
11. 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.
12. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83:276–81.
13. Martinez-Palones JM, Perez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Garcia-Jimenez 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.
14. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski 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.
15. Moore RG, Robison K, Brown AK, DiSilvestro P, Steinhoff M, Noto R, et al. Isolated sentinel lymph node dissection with conservative management in patients with squamous cell carcinoma of the vulva: a prospective trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109:65–70.
16. Nyberg RH, Iivonen M, Parkkinen J, Kuoppala T, Maenpaa JU. Sentinel node and vulvar cancer: a series of 47 patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:615–9.
17. Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne 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.
18. Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:147–53.
19. Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, Colombo N, Bocciolone L, Trifiro G, et al. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. *Tumori*. 2000;86:359–63.
20. Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002;84:449–52.
21. 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.
22. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:884–9.
23. Vidal-Sicart S, Puig-Tintore LM, Lejarcegui JA, Paredes P, Ortega ML, Munoz A, et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:384–91.
24. Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000;77:314–8.
25. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*. 1992;79:490–7.
26. Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, Kendrick JE, Wright J, Fowler W, et al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2005;98:309–12.
27. Levenback CF, Van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol*. 2009;114:151–6.
28. Hefler LA, Grimm C, Six L, Seebacher V, Polterauer S, Joura E, et al. Inguinal sentinel lymph node dissection vs. complete inguinal lymph node dissection in patients with vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2008;28:515–7.
29. Daley MD, Norman PH, Leak JA, Nguyen DT, Bui TP, Kowalski AM, et al. Adverse events associated with the intraoperative injection of isosulfan blue. *J Clin Anesth*. 2004;16:332–41.
30. Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008;6:53.
31. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2000;76:40–4.
32. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599–609.

33. 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.
34. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. Reunión de Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cir Esp.* 2007;82:146–9.