

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Técnica del ganglio centinela en el carcinoma de vulva. Resultados del Hospital Universitario de Cruces.

Egilea /Autor:

June Azcarate Arrieta

Zuzendaria / Director/a:

Dr. Javier Díez García

© 2017, June Azcarate Arrieta

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	pág.1
2. INTRODUCCIÓN.....	pág.2
2.1. CARCINOMA DE VULVA.....	pág. 2
2.1.1. Epidemiología.....	pág.2
2.1.2. Prevención	pág.2
2.1.2.1. Prevención primaria.....	pág.2
2.1.2.2. Prevención secundaria.....	pág.3
2.1.2.3. Prevención terciaria.....	pág.3
2.1.3. Tipos histológicos.....	pág.5
2.1.4. Patogenia.....	pág.6
2.1.5. Localización.....	pág.7
2.1.6. Clínica y diagnóstico.....	pág.7
2.1.7. Estudio de extensión de la enfermedad.....	pág.8
2.1.8. Estadiaje.....	pág.10
2.1.9. Factores pronóstico.....	pág.11
2.1.10. Tratamiento del cáncer de vulva.....	pág.12
2.1.11. Seguimiento.....	pág.17
2.2. GANGLIO CENTINELA.....	pág.18
2.2.1. Definición y concepto.....	pág.18
2.2.2. Beneficios de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el CC.....	pág.19
2.2.3. Riesgos de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el CC.....	pág.20
2.2.4. Procedimiento del ganglio centinela.	pág.21
2.2.5. Análisis histológico del ganglio centinela.....	pág.23

3. OBJETIVOS	pág.25
4. MATERIAL Y MÉTODOS	pág.25
5. RESULTADOS	pág.29
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y TRATAMIENTOS REALIZADOS	pág.29
5.2. EDAD.....	pág.29
5.3. TASA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	pág.30
5.4. NÚMERO DE GC DISECADOS Y PORCENTAJE DE GC POSITIVOS	pág.31
5.5. TASA DE FALSOS NEGATIVOS DEL GANGLIO CENTINELA EN LA FASE DE VALIDACIÓN	pág.32
5.6. RESULTADOS DE LA LINFADENECTOMIA	pág.33
6. DISCUSIÓN	pág.34
7. CONCLUSIONES	pág.37
8.BIBLIOGRAFÍA	pág.37

1. RESUMEN

Introducción: En el carcinoma epidermoide de vulva, la afectación ganglionar inguino femoral es el factor pronóstico independiente más importante, por lo que la linfadenectomía inguinal ha sido el estándar dentro del tratamiento. Este procedimiento está asociado a potenciales complicaciones, como lesiones vasculares y/o nerviosas, linfocelos y linfedema de extremidades inferiores. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) surge con el objetivo de disminuir esta morbilidad, a la vez que puede mejorar el estadiaje de las pacientes al ser capaz de detectar micrometástasis linfáticas. Esta técnica es la habitual en los carcinomas de mama, melanomas de la piel y en algunos tumores de cabeza y cuello. Además, también se utiliza en el cáncer de cérvix y de endometrio.

Objetivos: Determinar si la técnica del ganglio centinela es factible técnicamente, conocer la tasa de detección del ganglio centinela, y sobre todo, su tasa de falsos negativos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo, entre los años 2004-2018 basado en la base de datos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Cruces, en el que se incluyen a 34 mujeres con carcinoma epidermoide de vulva. Todas fueron sometidas a la biopsia selectiva del ganglio centinela, usando como trazadores el Tecnecio 99 Nanocoloide y el Azul de Metileno. En la primera fase del estudio o fase de validación (14 pacientes) se realizó dicha técnica asociada a una linfadenectomía inguinal sistemática. En la segunda fase o fase clínica (20 pacientes) sólo se realizó la técnica del ganglio centinela. Se analizaron variables clínicas como la edad, el estadio FIGO y la presencia de recidiva tumoral y/o muerte debida al tumor. Se determinó la tasa de falsos negativos y la tasa de detección del ganglio centinela.

Resultados: La edad media de las pacientes fue de 64.76 años. Globalmente 6 pacientes (19.35%) presentaron afectación tumoral de los ganglios inguinales según la BSGC. La tasa de detección del ganglio centinela fue del 85.71% durante la fase de validación y del 95% en la fase clínica. Durante la fase de validación, la BSGC detectó correctamente la afectación ganglionar en las 2 pacientes que obtuvieron un resultado positivo mediante la linfadenectomía, es decir, no se obtuvo ningún falso negativo. Por lo tanto, el valor predictivo negativo de la técnica resultó ser del 100%.

Durante esta misma fase, 4 pacientes tuvieron un resultado positivo en la BSGC siendo la linfadenectomía negativa.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que la biopsia selectiva del ganglio centinela en estadios precoces del cáncer epidermoide de vulva es técnicamente factible. Puede reemplazar a la linfadenectomía inguinofemoral debido a su nula tasa de falsos negativos, y a su capacidad para detectar micrometástasis que pasan desapercibidas mediante el estudio histológico convencional. El Hospital Universitario Cruces continuará implementando este procedimiento quirúrgico.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. CARCINOMA DE VULVA

2.1.1. Epidemiología

El cáncer de vulva (CV) representa el 3-5% de las neoplasias ginecológicas, siendo en la mujer el quinto tumor más frecuente tras los tumores de mama, endometrio, ovario y cérvix. Se considera una enfermedad poco frecuente, con una incidencia en España de aproximadamente 1.1 casos / 100.000 mujeres por año^{1,2}. Esta incidencia aumenta con la edad, objetivándose la máxima en la 7ª década de la vida (edad media de 63 años). En los últimos años se ha visto un aumento de la incidencia en mujeres más jóvenes (entre los 45 y 60 años) posiblemente por el aumento del tabaquismo y de la infección por el virus papiloma humano (VPH). El número de muertes por esta patología en España asciende a 500 anuales.^{2,3}

2.1.2. Prevención

2.1.2.1. Prevención primaria: Vacunación

Al igual que en las lesiones cervicales premalignas predisponentes para el cáncer cervical, la infección persistente del VPH (particularmente el subtipo 16) ha sido asociado con el desarrollo a largo plazo de lesiones intraepiteliales escamosas de vulva de alto grado (VIN tipo común o HSIL), así como con el carcinoma escamoso de vulva. De esta manera, la prevención de las lesiones HSIL de vulva se basa en la

prevención de la infección por el VPH y en evitar factores implicados en su persistencia como el tabaco.⁴

Por lo tanto, la vacunación profiláctica frente al VPH constituye el pilar fundamental en la prevención de estas lesiones. Dicha vacunación (VPH) permite anticipar una reducción de las tasas del cáncer invasor de vulva relacionado con el VPH, que se estima alrededor del 40% de todos los carcinomas epidermoides.⁴⁻⁶

2.1.2.2. Prevención secundaria: Screening

No existe un screening específico para el cáncer de vulva. Debe recomendarse la autoexploración vulvar a todas las mujeres, sobre todo si presentan un liquen escleroso y atrófico. Se debe realizar un estudio precoz de cualquier paciente con signos o síntomas comúnmente asociados con la enfermedad vulvar (sensación de bulto en la vulva, úlceras irregulares, prurito crónico...) y realizar una biopsia en los casos sospechosos.^{6,7}

En las mujeres con lesión intraepitelial escamosa conocida en cuello uterino, vagina o ano, deberá llevarse a cabo una inspección vulvar como parte de su seguimiento mediante colposcopia.

2.1.2.3. Prevención terciaria : Manejo de lesiones premalignas

La neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) se considera la lesión precursora del carcinoma escamoso de vulva. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la VIN es el único método de prevención terciaria disponible para evitar el desarrollo de esta neoplasia.

Según la etiopatogenia de las lesiones se distinguen fundamentalmente dos patrones de VIN: VIN tipo común y el VIN tipo diferenciado. Presentan factores epidemiológicos, características histológicas y clínicas así como potencial de progresión a cáncer claramente diferenciados. En el VIN tipo común, a su vez, encontramos lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL). El LSIL o VIN1 se excluyó de las lesiones premalignas ya que representa un proceso sin potencial oncogénico. Por lo tanto, únicamente se

consideran verdaderas lesiones precursoras la HSIL (VIN tipo común) y la VIN de tipo diferenciado. Es decir, el tratamiento de las LSIL no estará justificado en la prevención del carcinoma epidermoide de vulva. En la Tabla 1 se muestran los tipos de VIN .^{4,6}

VIN	Características	
VIN tipo común	Asociado VPH	Patrón condilomatoso
		Patrón basaloide
		Patrón mixto
VIN tipo diferenciado	No asociado a VPH	
VIN tipo inclasificado	No se puede clasificar en los grupos anteriores Puede incluir tipos raros, Ej; VIN patrón pagetoide	

d

Figura 1. Clasificación de los tipos de neoplasia vulvar intraepitelial ⁴

En cuanto al riesgo de progresión a carcinoma escamoso de vulva el VIN tipo diferenciado presenta un riesgo mayor que el de tipo común y en un menor periodo de tiempo. Esto tendrá repercusiones en el manejo de dichas lesiones.

No existe un tratamiento ideal para las pacientes con VIN, aunque sí existen recomendaciones específicas que orientan la conducta terapéutica más adecuada en función de las características clínicas específicas como se puede ver en la Figura 2. Existen múltiples opciones de tratamiento (escisional, destructivo, médico) que se pueden aplicar de forma única o combinada.

En líneas generales se recomienda el tratamiento de las pacientes con VIN en todos los casos. El tratamiento escisional será imperativo en los casos de VIN tipo diferenciado y en los casos de HSIL (VIN tipo común) con alto riesgo de invasión oculta . Este consiste en realizar una escisión de la totalidad de la lesión con un margen de seguridad de 0.5 cm alrededor de la lesión visible y con una profundidad mínima de 3mm en aéreas pilosas y 1 mm en aéreas no pilosas.

En los casos en los que se pueda descartar la invasión se podrán utilizar terapias destructivas y/o terapias combinadas . Las terapias destructivas (vulvectomía cutánea parcial o total) están indicadas en lesiones VIN muy extensas que afectan a la mayor parte del tejido vulvar). La conducta expectante, mediante observación puede ser una alternativa en casos muy seleccionados con bajo riesgo de progresión. ^{4,6}

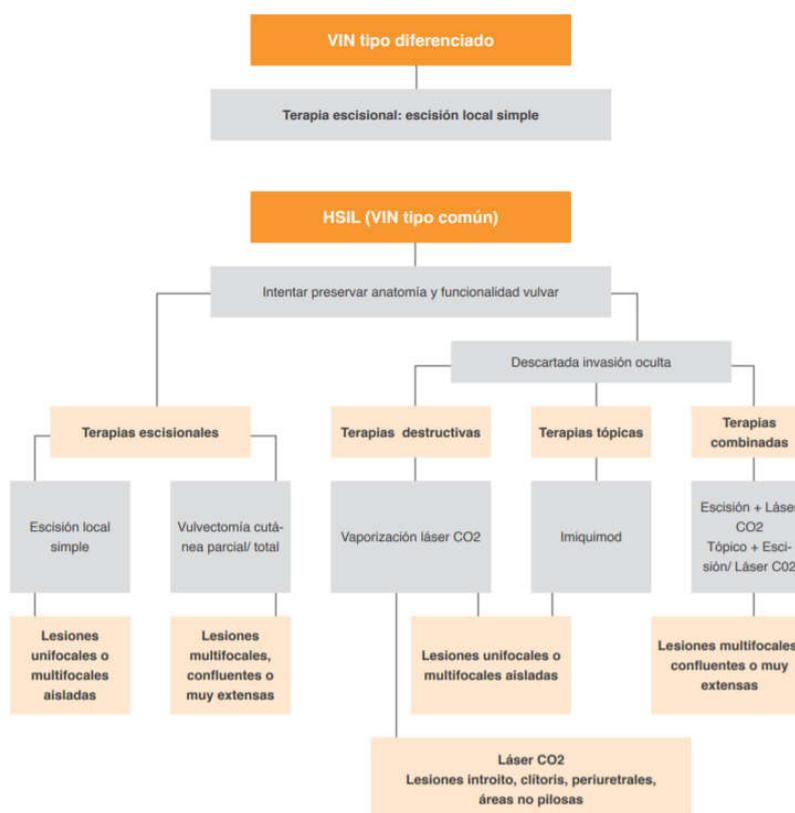


Figura 2. Algoritmo terapéutico en lesiones VIN ⁴

2.1.3. Tipos histológicos

La vulva es una estructura anatómica con componentes cutáneos, mucosos y glandulares, de manera que esa variedad tisular puede dar lugar a diferentes tipos histológicos de tumores.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas o epidermoide (supone el 85-90% de las neoplasias vulvares) seguido por el melanoma. Otros tipos histológicos menos frecuentes son el carcinoma basocelular, la enfermedad de Paget y el adenocarcinoma ^{1,8}.

Dentro del carcinoma epidermoide se distinguen los siguientes subtipos: carcinoma escamoso queratinizante/diferenciado/tipo simple (el más frecuente, asociado a mujeres mayores y a distrofia vulvar; no relacionado con la infección por VPH); carcinoma no queratinizante; carcinoma escamoso basaloide (asociado a infección por VPH 16); carcinoma escamoso condilomatoso o Bowenoide (asociado a VPH 16, 18 y 33); carcinoma escamoso verrucoide o condiloma gigante de Buschke-

Lowenstein (relacionado con el VPH 6); carcinoma escamoso similar al queratoacantoma y el carcinoma escamoso con células gigantes, entre otros.¹ En la Figura 3 se muestra la clasificación de los subtipos histológicos de los carcinomas vulvares.

Tumores escamosos, tumores relacionados y precursores	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas sin otra especificación 	<ul style="list-style-type: none"> - Queratinizante, diferenciado o tipo simple - No queratinizante - Basaloide - Condilomatoso o Bowenoide - Verrucoso o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein - Queratoacantoma-like - Variante con células tumorales gigantes - Otros 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma basocelular 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia escamosa intraepitelial Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) 3/ Carcinoma in situ de células escamosas 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones escamosas benignas 	<ul style="list-style-type: none"> - Condiloma acuminado - Papiloma vestibular (micropapilomatosis) - Pólipo fibroepitelial - Queratosis seborreica y queratosis folicular invertida - Queratoacantoma 	
Tumores glandulares	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Paget 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores de glándula de Bartholino 	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma - Carcinoma de células escamosas - Carcinoma adenoide quístico - Carcinoma adenoescamoso - Carcinoma de células transicionales - Carcinoma de células pequeñas - Adenoma - Adenomioma - Otros 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores procedentes de glándulas anogenitales similares a las mamas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma de tipo mamario - Hidroadenoma papilar - Otros 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma de la glándula de Skene 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinomas de otros tipos 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma de las glándulas vestibulares menores 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor mixto de vulva 		
Tumores dependientes de anejos cutáneos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumor maligno de glándula sudorípara 2. Carcinoma sebáceo 3. Siringoma 4. Hidroadenoma nodular 5. Tricoepitelioma 6. Triquilemoma 7. Otros 		

Figura 3. Clasificación histológica completa de los carcinomas vulvares según la clasificación de la OMS.¹

2.1.4. Patogenia

Se distinguen dos vías patogénicas para el desarrollo del carcinoma epidermoide de vulva. Un tipo de carcinoma vulvar está relacionado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) que suele provocar, en primer lugar, una neoplasia

intraepitelial vulvar (VIN) de tipo común. Posteriormente, si progresa, se producirá una carcinoma escamoso del tipo basaloide o bowenoide.

Este tipo histológico suele producirse en mujeres más jóvenes (35-65 años) y tiene mejor pronóstico. Al igual que en las lesiones precursoras relacionados con el VPH de otras localizaciones anatómicas, en el 90% de los casos, las infecciones son transitorias y se resuelven gracias a la respuesta inmune en unos 2 años.⁴

La segunda vía patogénica es la más frecuente. No está relacionado con la infección por el VPH, y se produce en mujeres de edad avanzada (55-85 años) que habitualmente suelen presentar dermatosis inflamatorias crónicas como el liquen escleroso o el liquen simple crónico. Suele estar alterado el oncogén P53 y es de peor pronóstico.^{1,9,10} En este caso, la lesión precursora se trata del VIN tipo diferenciado.

EDAD	Jóvenes (<55 años)	Mayores (7ª década)
Asociación VIN/VPH	Frecuente	Infrecuente
Incidencia	En aumento	Estable
Subtipos histológicos más frecuentes	Condilomatoso y basaloide	Escamoso bien diferenciado
Frecuencia de afectación vaginal y cervical	Mayor	Menor
Asociación a liquen escleroso e hiperplasia de células escamosas	Infrecuente	Frecuente

Figura 4. Grupos de incidencia de cáncer de vulva¹

2.1.5. Localización

El carcinoma vulvar puede desarrollarse en cualquier localización de la vulva. La localización más frecuente suele ser en los labios mayores (aproximadamente el 60%), seguido por los labios menores, clítoris (5-15%) y la horquilla vulvar. Además, aproximadamente en un 10% tiene presentación multifocal.^{1,11}

2.1.6. Clínica y diagnóstico

Para diagnosticarlo son fundamentales un examen físico minucioso de la vulva y una biopsia de la lesión sospechosa. Se puede explorar toda la vulva mediante el colposcopio (o con una lente de aumento) para diagnosticar cualquier lesión precancerosa (VIN).

El carcinoma vulvar es frecuentemente infraestimado por ser asintomático u oligosintomático. El primer síntoma suele ser el prurito (80%), aunque también es muy frecuente la sensación de bulto o masa en la vulva. Menos frecuente es el sangrado vulvar o la aparición de dolor que suele ser debido a lesiones próximas a clítoris o uretra. Hasta en un 5% de los casos, el primer síntoma suele ser la aparición de una masa inguinal o absceso.^{1,11}

El diagnóstico de confirmación del cáncer de vulva siempre se logra mediante un estudio anatómo-patológico; por ello, cualquier lesión vulvar deberá ser biopsiada.¹

2.1.7. Estudio de extensión de la enfermedad

El modelo de propagación del tumor depende de la histología, de manera que las lesiones bien diferenciadas tienden a diseminarse superficialmente con invasión mínima, mientras que las lesiones anaplásicas suelen ser invasoras en profundidad. El desarrollo suele comenzar con una extensión a los órganos adyacentes como la vagina, uretra o el ano; posteriormente se extiende a los ganglios linfáticos regionales (principalmente hacia la región inguinofemoral y después hacia la región iliaca externa e interna). Dependiendo de la localización, tamaño y cercanía a la línea media del tumor primario el drenaje linfático puede ser unilateral o bilateral. Además si la lesión esta cerca o en el clítoris el drenaje puede ser directamente a la región iliaca. Finalmente se disemina a distancia por vía hematogena (a hígado, pulmones, cerebro y hueso).^{1,12}

La propagación a los órganos vecinos y la diseminación ganglionar es frecuente mientras que la extensión a distancia es rara y solo se da en casos avanzados. Solo un 5% de las pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. En cambio, aproximadamente el 30% de las pacientes con enfermedad operable presentan diseminación ganglionar.^{1,2}

Los factores más importantes del estudio de extensión son el tamaño y localización tumoral así como la afectación ganglionar. En primer lugar, el estudio de la afectación local de uretra, vejiga o recto se valora mediante la exploración física. En aquellos casos no concluyentes o sospechosos se podrá completar el estudio mediante una cistoscopia y/o rectoscopia .

Por otro lado, en cuanto al estudio de la afectación ganglionar de pequeño tamaño, la exploración física y el estudio inicial (pruebas prequirúrgicas) no han demostrado alta efectividad; hasta un 30% de los ganglios clínicamente negativos resultan ser microscópicamente positivos. Por lo tanto, debido a la alta tasa de falsos positivos (16-24%) y negativos (24-42%) la estadificación prequirúrgica mediante técnicas no invasivas se considera insuficiente (no son sensibles ni específicos) en la evaluación de la afectación ganglionar.^{1, 13}

Por ese motivo, siempre que sea posible, la estadificación ganglionar se completa con un estudio quirúrgico-anatomopatológico (como lo exigen las guías de la FIGO) pero en aquellas pacientes no candidatas a cirugía primaria el estudio de la enfermedad ganglionar inguinopélvica se completará mediante técnicas de imagen (eco, TC, RMN, PET-TC). En caso de adenopatías sospechosas (tanto clínica como radiológicamente) se lleva a cabo el estudio anatomopatológico mediante PAAF o biopsia de estas ya que el estudio histológico de los nodos extirpados quirúrgicamente sigue siendo el gold estándar para la estadificación.¹

Para llevar a cabo la estadificación ganglionar se puede realizar una linfadenectomía inguino-femoral completa, o realizar la técnica del ganglio centinela (si lo permite el caso clínico, como luego veremos). Esta técnica es de gran precisión diagnóstica, y permite evitar la morbilidad asociada a la linfadenectomía completa.¹⁴

En cuanto al estudio de la enfermedad a distancia no hay una clara protocolización; se realizan las pruebas de imagen en aquellos tumores mayores de 2 cm o ante sospecha de enfermedad a distancia.¹

Por lo tanto, las técnicas de imagen no juegan un papel importante en la detección primaria del tumor, pero sí pueden adquirir importancia en la evaluación de la extensión local de la enfermedad avanzada así como para lograr una aproximación de la afectación ganglionar (mediante TAC y RMN) y de la enfermedad metastásica mediante TAC.^{1, 9}

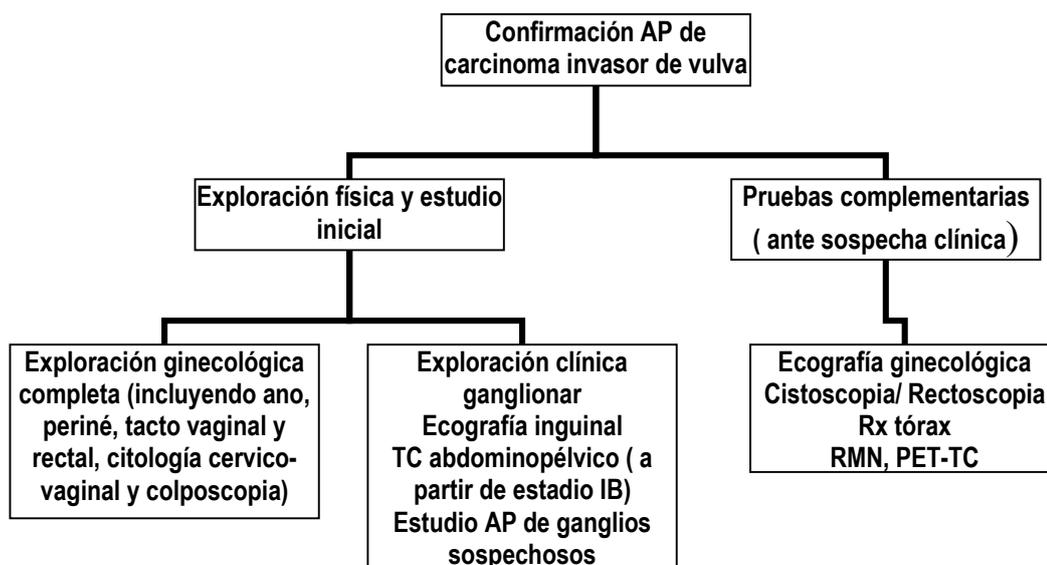


Figura 5. Estudio de extensión inicial

Estudio	Indicación	Observaciones	Evidencia
Biopsia confirmativa	Siempre	Imprescindible para la confirmación diagnóstica	Evidencia moderada Recomendación fuerte a favor
PAAF Biopsia ganglionar	Siempre si adenomegalias palpables	Puede resultar de utilidad la exploración sonográfica	Evidencia baja Recomendación fuerte a favor
TAC abdomino-pélvica	Siempre en tumores con invasión estromal >1 mm o >20 mm de tamaño tumoral	Permite aproximarse a la evaluación ganglionar inguinal y pélvica	Evidencia baja Recomendación fuerte a favor
Rx/TAC torácico	Sólo en enfermedad avanzada y/o sospecha de afectación pulmonar		Evidencia baja Recomendación fuerte a favor
RM pélvica	Tumores localmente avanzados. Evaluación de posible exenteración quirúrgica	Permite mejor visualización de las estructuras adyacentes y su posible infiltración para planificación de cirugía ultraradical	Evidencia baja Recomendación fuerte a favor
PET-TAC	Tumores localmente avanzados o recurrentes. Evaluación de posible exenteración quirúrgica. Sospecha de enfermedad metastásica	Complementa la evaluación de un posible contexto metastático, especialmente si ello condiciona el protocolo terapéutico. Sujeto a disponibilidad.	Evidencia baja Recomendación fuerte a favor

Figura 6. Estudio de extensión preterapéutico. ¹

2.1.8. Estadiaje

Tras confirmar el diagnóstico de carcinoma vulvar, como se ha comentado anteriormente, será necesario realizar diferentes pruebas complementarias para estadiar el tumor. Los sistemas de estadificación tumoral que se utilizan

habitualmente para clasificar las etapas del cáncer son el sistema de clasificación clínica TNM del AJCC (American Joint Committee on Cancer) y el de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), siendo los dos superponibles. El sistema FIGO se muestra a continuación en la Figura 7. El objetivo principal de estos sistemas de estadificación consiste en establecer subgrupos pronósticos homogéneos estandarizados para poder establecer comparaciones entre diferentes pacientes y orientar en la actitud terapéutica.^{1,2}

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

* La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor desde la unión epitelio-estroma o la papila dérmica más superficial adyacente y el punto más profundo de invasión.

Figura 7. Estadificación FIGO del cáncer de vulva.¹

2.1.9. Factores pronóstico

El factor pronóstico más importante en cuanto a recurrencia y mortalidad en el cáncer de vulva es la afectación ganglionar inguinal y/o femoral; el número y tamaño de las metástasis ganglionares así como la presencia de diseminación extracapsular. También son factores pronóstico: el estado de los márgenes de resección, la edad , el tamaño tumoral, su grado de diferenciación, el nivel de invasión en profundidad, la multifocalidad y la afectación del espacio linfovascular.^{1,9,15}

En cuanto al pronóstico, este es muy bueno en estadios precoces. La tasa de supervivencia a los 5 años varía del 70-93% en pacientes sin afectación ganglionar al 25-41% en aquellos con ganglios positivos.¹

Factores pronósticos	Supervivencia global a 5 años
Operables sin afectación ganglionar inguinal	90%
Operables con ganglios inguinales afectados	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 afectados	20-30%

Figura 8. Supervivencia global del carcinoma vulvar según factores pronóstico¹

2.1.10. Tratamiento del cáncer de vulva

Actualmente se opta por un tratamiento más conservador y personalizado, eligiendo preferentemente la cirugía siempre que sea factible. Además, la cirugía permite obtener la estadificación definitiva tumoral mediante el análisis histopatológico. El tratamiento quirúrgico consta de dos puntos principales: la exéresis tumoral y el estudio ganglionar (que resultará también terapéutico).¹⁶

La base de la exéresis tumoral consiste en realizar una escisión (con criterio de radicalidad) de la lesión con un margen macroscópico de mínimo 10mm (sin tensar la piel de alrededor del tumor) y en profundidad (sin dañar el esfínter siempre que sea posible) ya que la presencia de márgenes inferiores a 8mm en el estudio AP de la pieza aumenta el riesgo de recurrencia.

La cirugía no resulta de elección cuando no garantice márgenes de seguridad suficientes o cuando requiera gran mutilación para lograrlo , como por ejemplo mediante derivación urinaria o digestiva con ostomías.^{1,17}

Para aquellas lesiones en estadio IA (carcinoma microinvasivo) que son lesiones \leq 2cm de diámetro con menos de 1mm de invasión estromal, el tratamiento de elección consiste en realizar una excisión local radical sin disección ganglionar inguinofemoral, ya que el riesgo de metástasis ganglionares inguinofemorales es menor del 1%.^{1,9}

Entre las técnicas quirúrgicas para la extirpación del tumor primario encontramos:

- Tumorectomía radical: consiste en realizar una exéresis local amplia con criterios de radicalidad.
- Vulvectomy radical: exéresis de toda el área vulvar. En algunos casos se puede realizar una vulvectomy modificada o hemivulvectomy lo que significa que solo se extirpa la parte anterior, posterior, izquierda o derecha de la vulva según la localización de la lesión.

La extirpación local radical y la hemivulvectomy son tan efectivos como una vulvectomy radical para prevenir la recurrencia local pero logra disminuir sustancialmente la morbilidad psicosexual del tratamiento.¹⁸

Por otro lado, el tratamiento de las lesiones en estadio IB y II subsidiarias de cirugía consistirá en una exéresis local radical, hemivulvectomy o vulvectomy radical según la localización de la lesión acompañada de linfadenectomy inguinal superficial y profunda uni o bilateral ya que en estas lesiones el riesgo de metástasis ganglionares inguinofemorales es mayor. La selección de linfadenectomy uni o bilateral dependerá de la localización de la lesión. En caso de tratarse de lesiones laterales pequeñas (menores de 4 cm y a ≥ 2 cm de la línea media vulvar) con ganglios ipsilaterales clínicamente negativos será suficiente con realizar una linfadenectomy ipsilateral. En aquellos casos que presenten tumores más cercanos a la línea media ($a < 2$ cm) o que la crucen (especialmente aquellos que involucren los labios menores), así como en quienes presenten tumores laterales muy grandes (>4 cm) o nódulos ipsilaterales clínicamente positivos deberá llevarse a cabo una disección ganglionar inguinal bilateral.¹⁹

Las áreas ganglionares inguinales constituyen el primer escalón de drenaje linfático de la vulva y, por tanto, son áreas de estudio obligatorio dentro del tratamiento quirúrgico. Para el estudio diagnóstico inicial y con la finalidad de disminuir la morbilidad derivada de la linfadenectomy inguinal radical, actualmente está validada la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC).¹

El manejo apropiado de los ganglios linfáticos es el factor más importante para reducir la mortalidad por cáncer de vulva temprano, ya que las recurrencias en la

inglé a menudo son incurables, aunque realicemos tratamiento con cirugía de rescate o radioquimioterapia.

La técnica del ganglio linfático centinela se está utilizando cada vez más en el tratamiento de mujeres con cáncer vulvar precoz , pudiendo evitar así la morbilidad postoperatoria de la linfadenectomía inguinofemoral sistemática en aquellas pacientes con ganglio centinela negativo ⁹. En caso de realizar una linfadenectomía homolateral y ser esta positiva se proseguirá con una linfadenectomía bilateral¹ . Es de destacar que cuando no se detecta el ganglio centinela se deberá realizar una linfadenectomía inguinofemoral ipsilateral/bilateral completa (depende del Centro).²⁰ Tal y como se muestra en la Figura 8, las indicaciones para llevar a cabo la BSGC son:

- Carcinoma escamoso
- Tamaño menor o igual a 4cm
- Lesión unifocal
- Exploración ganglionar clínico- radiológica negativa

En caso de tratarse de una enfermedad localmente avanzada (estadio III); tumores que se extienden más allá de la vulva y/o donde hay ganglios inguinales voluminosos positivos, el tratamiento es complejo y debe ser individualizado y realizado por un equipo multidisciplinario. Es preferible la cirugía siempre que sea posible, mediante una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. En caso de que los ganglios sean negativos no será necesaria la radioterapia adyuvante pero si la histología revela nódulos positivos deberá ofrecerse radiación adyuvante inguinal y pélvica.

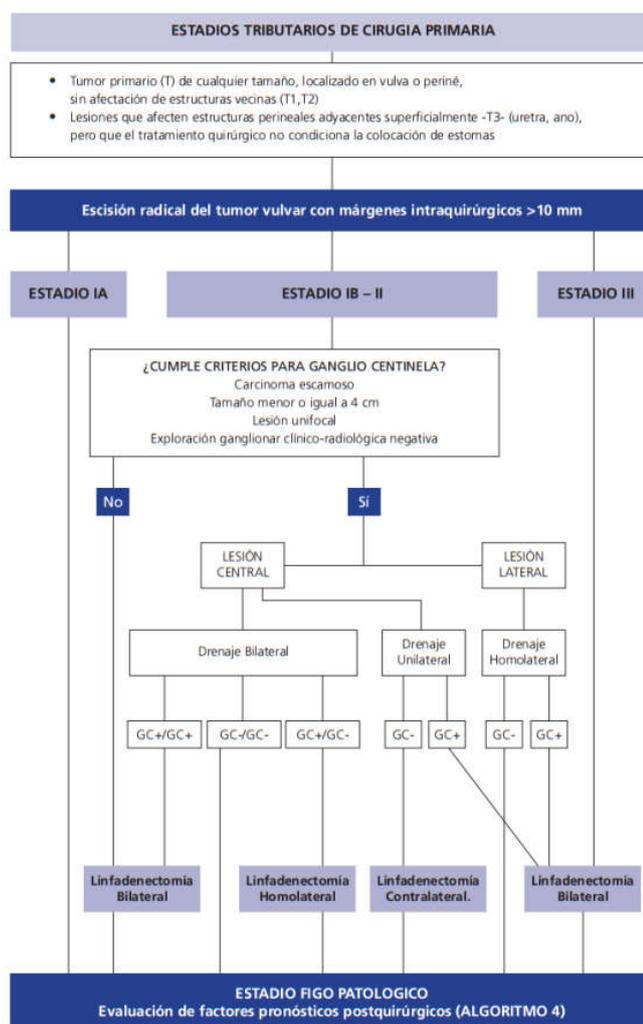


Figura 9 . Algoritmo terapéutico. Tratamiento quirúrgico del carcinoma vulvar. ¹

La principal indicación del tratamiento radioterápico es la terapia adyuvante a la cirugía, cuando la paciente presenta ganglios inguinales positivos, aunque también se utiliza como primera terapia en aquellos casos no candidatos a cirugía. En numerosos estudios se ha informado de que las mujeres con ganglios inguinales positivos que recibieron radioterapia inguinopélvica adyuvante tuvieron una mejor supervivencia que aquellas sometidas únicamente a la disección ganglionar. ²¹

El volumen de tratamiento en la radioterapia externa para el cáncer de vulva deberá incluir la propia vulva o su lecho +/- vagina, en función de la extensión de la enfermedad, los ganglios linfáticos inguinofemorales con o sin las cadenas

ganglionares pélvicas, dependiendo del estadio de la enfermedad y de si se ha hecho o no cirugía previa, así como de la propia técnica quirúrgica aplicada.¹

Además de la cirugía escisional radical se incluirá un tratamiento adyuvante con radioterapia (y quimioterapia opcionalmente) en aquellos casos que presenten factores de mal pronóstico como:

- Factor de riesgo absoluto: margen <8 mm en pieza histológica, incluso el profundo.
- Factores de riesgo relativos (presencia de 2 o más): subtipos histológicos de alto riesgo, tamaño >4 cm, invasión profunda del estroma, invasión del espacio linfovascular.¹

Y por último, las pacientes consideradas no tributarias a cirugía así como aquellas con enfermedad en estadio IV pueden tratarse mediante un protocolo de quimio-radioterapia con intención radical . El esquema de QT que se aconseja en la actualidad es con Cisplatino 40mg/m² semanal por seis semanas concomitante con RT.¹ El tratamiento neoadyuvante con cisplatino y 5 fluorouracilo u otras combinaciones de quimioterapia puede ser eficaz para la preservación del esfínter anal y / o uretra en pacientes con cáncer de vulva avanzado y se han informado respuestas completas a largo plazo.²²

En aquellas no candidatas a tratamiento sistémico lo adecuado será ofrecerle cuidados paliativos . Dentro de la terapia paliativa podemos emplear la radioterapia externa para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.^{1,9}

FIGO IA	Cirugía escisional radical.	
FIGO IB y II tributarios de cirugía inicial	Tratamiento quirúrgico: Cirugía escisional radical con estudio de ganglios linfáticos inguinales.	
	Tratamiento adyuvante: Radioterapia sólo ante factores de mal pronóstico que denoten alto riesgo de recidiva local.	Absoluto: margen < 8 mm en pieza histológica, incluido el profundo. Relativos (presencia de 2 ó más): subtipos histológicos de alto riesgo, tamaño > 4 cm, invasión profunda del estroma, invasión del espacio linfovascular.
FIGO III tributario de cirugía	Cirugía escisional radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral y posterior radioterapia adyuvante.	
Estadios no quirúrgicos	Radioterapia radical (vulvar y de cadenas linfáticas inguino-femorales y pélvicas). Se aconseja la administración concomitante de quimioterapia (Cisplatino 40mg/m ² semanal por seis semanas).	
FIGO IVB	Quimioterapia paliativa o en el contexto de ensayos clínicos.	

Figura 10 . Tratamiento de tumores no tributarios de cirugía. ¹

2.1.11. Seguimiento

El protocolo de seguimiento postoperatorio en el cáncer de vulva consiste en realizar una exploración ginecológica, con un examen minucioso de la vulva, así como una palpación de las áreas ganglionares inguinales. Debe realizarse una técnica de imagen como el TAC, PET ó RMN en caso de indicación clínica. En aquellas mujeres con lesiones en estadios iniciales se realizará el control cada 6 meses durante los dos primeros años y posteriormente de manera anual. En los tumores en estadios avanzados se comenzará realizando el control cada 3 meses durante los dos primeros años, cada 6 meses del 3º al 5º año y posteriormente anualmente. La mayoría de las recurrencias en el cáncer de vulva ocurren en la vulva ó en las cadenas linfáticas inguinales y en los dos primeros años desde el tratamiento inicial, por lo que parece prudente extremar el seguimiento en este período. No obstante, no se ha demostrado que tenga impacto en la supervivencia global de la enfermedad . Por otro lado, hasta un 35% de los pacientes recurren a los cinco años o más, lo que demuestra la necesidad de un seguimiento a largo plazo.¹

2.2. GANGLIO CENTINELA

2.2.1. Definición y concepto

El estudio anatómico-patológico del ganglio centinela (GC) es una técnica nueva que consiste en analizar el primer ganglio que recibe el drenaje linfático de la región tumoral; es decir, el primer ganglio potencialmente metastatizado. La red linfática de la vulva drena en primer lugar a los ganglios inguinales superficiales y, sucesivamente, a los inguinales profundos y a los pélvicos.

Hoy en día, la disección del GC en los estadios iniciales de los carcinomas epidermoides vulvares está aceptada como técnica estándar de tratamiento^{1,23,24}. En estos estadios tempranos existe una alta probabilidad de que el estudio ganglionar sea negativo. Sólo el 10-26% de los pacientes con enfermedad en etapa temprana (estadios I y II) tendrán metástasis en los ganglios linfáticos. De esta manera, el 70-90% restante de los pacientes se benefician de no realizar una linfadenectomía inguinofemoral electiva, que conllevaría un alto riesgo por su significativa morbilidad. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica mínimamente invasiva que permite la detección de metástasis inguinofemorales, con una tasa baja de falsos negativos.¹⁴

Los estudios que se han realizado en los que la detección del ganglio centinela fue seguida por una linfadenectomía inguinofemoral sugieren que el procedimiento del ganglio centinela es bastante preciso en la identificación de los episodios de metástasis, con un valor predictivo negativo que se aproxima al 100%.^{1,25}

El estudio histológico intraoperatorio del ganglio centinela permite conocer el estado de los restantes ganglios linfáticos. Puede establecer la existencia de metástasis y en caso negativo, predecir la ausencia de afectación tumoral de los ganglios no centinelas, evitando la linfadenectomía inguinofemoral completa en estos casos, con el consiguiente beneficio en términos de menor morbilidad, sobre todo en personas de edad avanzada y con insuficiencia venosa.²⁵

Tras realizarse múltiples estudios en tumores de vulva en estadio temprano tratados mediante extirpación amplia de la lesión y técnica del GC la tasa de recurrencia inguinal obtenida en mujeres con GC negativo fue idéntica a la obtenida en pacientes con los mismos tumores pero tratados mediante linfadenectomía inguinofemoral bilateral. 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.²⁵

La BSGC es estándar en el carcinoma de vulva y se ha incorporado al manejo de carcinomas de endometrio y cérvix así como en el melanoma, cáncer de mama y en carcinomas de cabeza y cuello.²⁶

2.2.2. Beneficios de la biopsia selectiva del ganglio centinela

La técnica del ganglio centinela además de ayudar a determinar el estadio del cáncer tiene también una función terapéutica , ayudando en la prevención de recurrencia o recidiva regional de la enfermedad.

El principal beneficio, como se ha comentado anteriormente, consiste en evitar la morbilidad asociada a la realización de linfadenectomías inguinofemorales sistemáticas. Permite al paciente evitar cirugías más extensas y complejas de los ganglios linfáticos así como las complicaciones postoperatorias más frecuentemente observadas tras la linfadenectomía:

- Problemas de cicatrización de las heridas
- Posibles lesiones de vasos sanguíneos, nervios, uréteres...
- Riesgo de infecciones secundarias
- Mayores pérdidas sanguíneas
- La formación de linfoceles, linfedema crónico de extremidades inferiores (derivado de la interrupción o alteración del flujo linfático de esa zona) . Además del linfedema (que puede llegar a afectar a toda la pierna), los pacientes pueden sentir dolor o molestia en la zona afectada, así como entumecimiento o parestesias en el lugar de la cirugía o incluso dificultad para mover esa zona.

Mediante la BSGC se consigue por tanto una reducción significativa de complicaciones a corto plazo (como la dehiscencia de suturas o celulitis) así como de la morbilidad a largo plazo (linfedema o erisipelas recurrentes) en comparación con la linfadenectomía inguinal.¹⁴

Otra de las principales ventajas es la mayor tasa de detección de micrometástasis por la ultraestadificación, teniendo mayor probabilidad de obtener un resultado positivo en caso de metástasis. Además, permite identificar vías de drenaje linfático inusuales (que no son las habitualmente exploradas mediante la linfadenectomía) . Por tanto, nos aporta un mejor estadiaje del tumor.

2.2.3. Riesgos de la biopsia selectiva del ganglio centinela

En cuanto a las desventajas de la biopsia del ganglio linfático centinela se encuentran:

- Aunque es poco frecuente, en ocasiones pueden producirse reacciones cutáneas o de hipersensibilidad al tinte azul usado en ese procedimiento (varían desde hipotensión leve asociada a urticaria y eritema hasta un colapso cardiovascular grave con broncoespasmo y desaturación). Pueden administrarse antihistamínicos y corticoides como profilaxis.

- La obtención de un falso negativo de la biopsia, es decir, no ver células cancerosas en el ganglio linfático centinela aunque sí estén presentes y la posibilidad de que se hayan diseminado ya a otros ganglios linfáticos de la región o a otras partes del cuerpo.

Pueden obtenerse falsos negativos por diferentes motivos. Se debe tomar precaución en pacientes con ganglios clínicamente palpables o sospechosos de enfermedad metastásica en las imágenes preoperatorias, ya que la inyección representativa de marcador en tumores más grandes es menos probable. En estos casos, el mapeo preoperatorio podría ser inexacto porque estos ganglios pueden no captar el marcador o tinte, debido al éxtasis del flujo linfático en este ganglio (reemplazado por células tumorales). Es decir, si el tumor es muy grande puede haber un bloqueo de los canales linfáticos que impida la detección del GC.^{25,27,28}

Por otro lado, la localización del tumor vulvar parece jugar cierto papel en la precisión del procedimiento del ganglio centinela. Los tumores de la línea media o ubicados cerca de la línea media drenan habitualmente bilateralmente. En un metaanálisis de 49 estudios en el que se analizó la localización tumoral como variable en la precisión de la BSGC la tasa de detección obtenida fue del 95% en lesiones laterales y del 73% en lesiones centrales.^{14,29}

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 en estos casos sería inadecuada.^{30,31}

En caso de tumor en la línea media, el ganglio centinela debe ser identificado en ambos lados. Si no se consigue identificar o existe alguna duda la técnica del GC deberá ser abandonada y completada con una linfadenectomía.

Dado que la mortalidad por recidiva local inguinal es alta y la decisión para la terapia adyuvante en el cáncer de vulva es basada en el estado de los ganglios linfáticos, la determinación del estado ganglionar debe ser altamente precisa ya que los errores son fatales e inaceptables. Debido a la gran morbilidad de la linfadenectomía se podría justificar el pequeño riesgo de fracaso; es decir, de obtener un falso negativo.²⁷

2.2.4. Procedimiento del ganglio centinela

En primer lugar se administra el radiofármaco mediante una inyección intradérmica alrededor de la región tumoral (habitualmente se realiza el día anterior a la intervención). Generalmente esta técnica se combina con la administración intradérmica de una sustancia colorante alrededor del tumor (azul de isosulfan, azul patente o azul de metileno) aproximadamente 10-15 minutos antes de comenzar la intervención. El radiofármaco son partículas coloidales (habitualmente albumina nanocoloide) marcadas con Tecnecio99 metaestable (Tc99m) que al inyectarse alcanzará los ganglios linfáticos donde quedan retenidos. Por otro lado, el colorante seguirá el patrón descrito para el radiofármaco, y su identificación consistirá en la visualización directa del nódulo azul. La combinación del mapeo preoperatorio mediante una linfogammagrafía y la visualización intraoperatoria mediante el

colorante permite optimizar la detección del ganglio centinela con menores fallos de identificación y menor tasa de falsos negativos. Aproximadamente 5 minutos después de inyectar el radiofármaco se realiza una linfogammagrafía dinámica (registro de una imagen cada 30 segundos durante 30 minutos) mediante una sonda que detecta la zona de mayor contaje radioactivo, la cual se puede realizar de manera intraoperatoria y/o diferida permitiendo identificar la región a donde drena el tumor, y además de la localización, el número y orden de aparición de los ganglios centinela. Aunque la mayoría de los GC se identifican en los primeros minutos, se recomienda efectuar una imagen estática a las 2-3h realizando externamente marcas cutáneas de la situación del/los GC, en una o ambas ingles, que facilitan al cirujano la identificación del ganglio al día siguiente. En caso de no objetivar excepcionalmente la migración durante este periodo deberán obtenerse imágenes más diferidas e incluso se recomienda la reinyección del trazador. En la detección mediante un trazador isotópico se considera GC aquel que presenta una actividad representativa, esto es, cuyo contaje supera un valor umbral (se suele considerar GC aquel nodo que presenta una radioactividad 5 veces la normal), y que está ubicado en el área de drenaje visualizada en la gammagrafía previa.¹² Cualquier ganglio linfático que tenga una tasa de contaje de al menos el 20% del ganglio más caliente de la cadena se debe contar como ganglio centinela adicional. En la detección con colorante, se considera ganglio centinela cualquier ganglio que aparece teñido de azul, o al que fluye un conducto linfático azulado.³² Con la ayuda de una sonda manual conectada a un contador de radiación gamma es posible observar el incremento de la radiación en relación a su nivel basal e identificar el ganglio a extirpar. Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia y, de ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador y de la obtención de las imágenes gammagráficas. Si bien lo ideal sería obtener un único ganglio centinela, en la mayoría de las ocasiones se detectan dos, tres y a veces un número mayor. Posteriormente a que todos los ganglios centinela sean extirpados, la radioactividad residual debe ser <10% de la tasa de contaje del ganglio más caliente.^{25,26,33}

Para la detección del GC, la mayoría de los autores utilizan la técnica combinada, asociando un colorante a la linfogammagrafía obteniendo tasas de identificación del GC en el cáncer de vulva que alcanzan el 96-100% ; es decir, significativamente mejores que las obtenidas mediante el uso de solamente el colorante (82–88%).²⁵

2.2.5. Análisis histológico del ganglio centinela

Tras identificar el/los ganglio/s se extirpa para su posterior examen anatomopatológico y comprobar así si está afecto o no. Generalmente, la biopsia del ganglio linfático centinela se lleva a cabo al mismo tiempo que se extirpa el tumor primario. Sin embargo, el procedimiento puede hacerse también antes o después de la extirpación del tumor .

La exéresis del GC se realiza mediante una pequeña incisión inguinal en la zona previamente localizada (tejido cutáneo que cubre el ganglio).Tras extraer el ganglio centinela se procesa intraoperatoriamente para su estudio AP. El procesamiento del GC consiste en realizar múltiples cortes seriados por congelación de unos 2mm de espesor y se aplica la tinción de hematoxilina-eosina. Si el examen con H-E es negativo se realiza un análisis mediante secciones de 200 micras y se aplican técnicas de inmunohistoquímica para citoqueratina. La inmunohistoquímica intraoperatoria es una técnica óptima pero no disponible en todos los centros. Entre sus ventajas se encuentra la capacidad de detectar metástasis de hasta 0.2mm. Este método de estudio permite la detección de células tumorales en un 5-15% de los pacientes sin afectación ganglionar según las técnicas convencionales. Por lo tanto, 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.

La explicación radica en el análisis exhaustivo y minucioso de los ganglios centinela (incluido la inmunohistoquímica) que no es posible realizar a todos los ganglios linfáticos que se extirpan en una linfadenectomía completa, ya que es una técnica muy laboriosa y costosa (recursos humanos y técnicos).³²

Para minimizar el riesgo de falsos negativos se empiezan a utilizar técnicas moleculares de análisis avalia-t 20 histopatológico que identifican las metástasis ganglionares de acuerdo con los niveles de expresión de mRNA .²⁷

Se define ganglio positivo o afectado, aquel que presenta células de características histopatológicas o inmunohistoquímicas de malignidad. La afectación metastásica de los ganglios linfáticos puede dividirse en:

- Macrometástasis: tamaño superior a 2 mm.
- Micrometástasis: tamaño entre 0,2 y 2 mm.
- Células tumorales aisladas: células o acúmulos no mayores de 0,2 mm.

Actualmente el consenso científico recomienda realizar una linfadenectomía si el GC es positivo aunque solo sean micrometástasis detectadas mediante la ultraestadificación.¹

La linfadenectomía inguinal completa estará indicada en caso de alta sospecha clínica de afectación ganglionar, positividad ganglionar histológica demostrada, fallo en la detección del GC o ante la ausencia de disponibilidad y experiencia para la realización de la técnica de BSGC.

Si el ganglio centinela es positivo, se realiza una linfadenectomía inguino femoral completa seguida de radioterapia, pero si los GC son negativos no es necesario añadir otro tratamiento. Un resultado negativo de dicha biopsia sugiere que el cáncer no ha adquirido la capacidad para diseminarse a los ganglios linfáticos cercanos o a otros órganos.¹

1. Este procedimiento debería realizarse por un Ginecólogo Oncólogo en un centro de referencia para Ginecología Oncológica. Basado en el estudio de Van der Zee se deberían realizar al menos un mínimo de 10 procedimientos de estudio del ganglio centinela seguidos de linfadenectomía inguinal para garantizar un standard de calidad.
2. Se aconseja el uso de radiocoloide junto al colorante blue dye, por su mayor tasa de detección (86,9%, 95% CI 81,8%-91,9%).
3. El uso de blue dye sólo debería desaconsejarse por su baja tasa de detección (63%, 95% CI 49%-77%).
4. Se recomiendan inyecciones intradérmicas en los 4 cuadrantes alrededor del tumor, sobre tejido normal.
5. El radiocoloide puede inyectarse entre 30 minutos y 24 horas antes del procedimiento quirúrgico. El tiempo depende del tamaño del radiocoloide.
6. El blue dye debería inyectarse en la misma localización del radiocoloide después de la inducción de la anestesia.
7. Se considerará como ganglio centinela aquel nódulo con una radioactividad 5 veces la normal.
8. Se recomienda la ultraestadificación para evaluar la afectación tumoral del/los ganglios centinela. El ganglio centinela debería seccionarse de forma seriada en bloques de 3 mm. Al menos dos secciones de cada bloque, distanciadas 40 µm, deberían examinarse para determinar si contienen células tumorales. Si la tinción rutinaria con hematoxilina-eosina es negativa en la primera sección, una tinción inmunohistoquímica con citoqueratina debería realizarse en la segunda sección.

Figura 11. Recomendaciones para una adecuada aplicación de la técnica para el estudio del GC en el carcinoma escamoso de vulva.¹

3. OBJETIVOS

Como se ha explicado antes, el estado de los ganglios linfáticos inguinales constituye el principal papel pronóstico en la supervivencia del carcinoma escamoso de vulva.

Además, la biopsia selectiva del ganglio centinela puede mejorar la detección de la afectación ganglionar en estadios precoces del cáncer de vulva, y evita la morbilidad asociada a la linfadenectomía inguinal.

Por tanto, los objetivos de este trabajo son:

- Demostrar que la biopsia selectiva del ganglio centinela en estadios operables del cáncer de vulva es factible técnicamente.
- Determinar la tasa de detección del ganglio centinela.
- Determinar la tasa de falsos negativos del ganglios centinela.
- Conocer el estado del resto de los ganglios inguinales, cuando el/los ganglios centinela están afectados.

Resumiendo, revisar los resultados de esta técnica quirúrgica en el Hospital Universitario de Cruces.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este estudio se ha realizado en primer lugar una búsqueda bibliográfica acerca del tema. Se ha utilizado como buscador OVID MEDLINE y EMBASE, dentro de la biblioteca de Osakidetza del Hospital Universitario Cruces. También se han revisado las guías de práctica clínica del cáncer de vulva de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO) y de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dada su especial relevancia.

Para realizar esta búsqueda se han utilizado las palabras clave “sentinel lymph node”, “vulvar carcinoma”, “inguinal lymphadenectomy” y “global survival”, con múltiples combinaciones. Se hizo una selección de los resultados obtenidos en la búsqueda y se escogieron los artículos más relevantes, de acuerdo a fecha de publicación más reciente y con mayor índice de impacto, tanto en inglés como en castellano.

Posteriormente, se ha realizado un estudio retrospectivo con la base de datos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Cruces.

Se trata de un estudio que abarca desde Junio del 2004 hasta Diciembre del 2018, que incluye a 34 mujeres diagnosticadas de carcinoma epidermoide de vulva. Todas las pacientes tenían una biopsia previa de carcinoma epidermoide vulvar y un consentimiento informado firmado.

Nuestro estudio comprende 2 fases distintas. En primer lugar se realizó una fase de validación de la técnica, que acabó en Junio del 2009. En este tiempo, se llevó a cabo la BSGC y una linfadenectomía inguinofemoral uni o bilateral en todas las pacientes (14 mujeres) . Tras la fase de validación, y al no obtener ningún falso negativo, se decide realizar la Técnica del ganglio Centinela como tratamiento estándar en el hospital, lo que denominamos fase clínica.

En el proceso de validación de la técnica se incluyeron pacientes con tumores mayores de 3-4 cm, pero a todas las pacientes se realizó el tratamiento correspondiente con su situación clínica . Tras el proceso de validación , se ha aplicado la técnica del GC en 20 pacientes.

Se han analizado también el número de ganglios centinela detectados y su afectación tumoral así como el resultado anatomopatológico de los ganglios disecados en la linfadenectomía inguinofemoral. Por otro lado, se ha analizado la tasa de detección del ganglio centinela y su tasa de falsos negativos, principal objetivo del trabajo.

Todos los procedimientos de BSGC tienen una curva de aprendizaje. Se trata del número mínimo de pacientes a los que debe realizarse la detección selectiva del ganglio centinela combinada con una linfadenectomía para obtener cierta experiencia, siendo en el caso del cáncer de vulva de 10 pacientes. En el caso del cáncer de vulva, al tratarse de un tumor infrecuente, esto requerirá a menudo la centralización del manejo de dichas lesiones.^{14,25,26}

En estas pacientes, la técnica del GC se realizó en nuestro hospital mediante la combinación del Tecnecio⁹⁹nanocoloide y el Azul de Metileno. El mismo día de la intervención se administraron 4 inyecciones intradérmicas peritumorales de tecnecio ⁹⁹ nanocoloide. Se realizó la linfogramagrafia prequirúrgica y se localizó el GC.

Posteriormente en el quirófano se inyectaron 4 ml de azul de metileno en la zona peritumoral. Por lo tanto, para identificar el GC se usó una sonda isotópica manual, y también el azul de metileno. Al extraer el GC, la radioactividad de la zona estará por debajo del 10% de la radioactividad inicial.

El GC se procesó en el servicio de anatomía patológica. De un modo intraoperatorio se realiza una citología por impronta. Si es positiva se realiza una linfadenectomía inguinal bilateral. Si es negativa, se procesa el GC en diferido. A nivel macroscópico, se secciona el GC en cortes de 2 mm de espesor y se fija 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 realizaba la ultraestadificación. Es decir, la ultraestadificación se realizó solo en los GC que fueron negativos en el examen histopatológico de rutina. Para ello 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).

Nº caso	Edad	TRATAMIENTO	GC	SEGUIMIENTO
1	76	VR + LI BI	-	Fallece
2	72	VR+ LI BI	Fracaso	Fallece
3	26	RA+LI BI	-	Fallece
4	69	RA+ LI UNI	-	Vive
5	43	RA+LI BI	-	Vive
6	75	VR+ LI BI	+	Fallece
7	61	RA +LI UNI	-	Vive
8	78	RA+LI BI	-	Vive
9	52	VR+LI BI	+	Pérdida seg.
10	39	RA+LI BI	+	Fallece
11	68	RA+ LI BI	-	Vive

12	72	HV+ LI BI	+	Fallece
13	72	HV+ LI BI	Fracaso	Fallece
14	77	HV+ LI BI	+	Vive
15	68	HV	-	Fallece
16	70	HV	-	Vive
17	80	VR+ LI BI	-	Vive
18	73	RA	-	Fallece
19	52	RA	-	Vive
20	76	RA	-	Vive
21	54	RA	-	Vive
22	35	RA	-	Vive
23	78	HV	-	Vive
24	49	RA	-	Vive
25	73	RA	-	Vive
26	82	RA+LI UNI	Fracaso	Pérdida seg.
27	67	RA	-	Vive
28	69	HV	-	Fallece
29	67	VR	-	Vive
30	69	HV+ LI UNI	-	Vive
31	55	RA+ LI BI	+	Vive
32	76	VR+ LI BI	-	Vive
33	58	HV	-	Vive
34	71	HV+LI UNI	-	Vive

LI: linfadenectomía inguinal; RA: resección amplia; VR: vulvectomía radical ; HV: Hemivulvectomía ; BI: bilateral; UNI: unilateral; Fracaso: fracaso de la detección de la técnica del GC; Pérdida seg.: pérdida de seguimiento de la paciente

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

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y TRATAMIENTOS REALIZADOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de una muestra de 34 mujeres registradas en el Hospital Universitario Cruces que fueron intervenidas entre junio del 2004 y diciembre del 2018 . Las 20 pacientes de la fase clínica presentaban estadios iniciales de carcinoma epidermoide de vulva (estadio IB). Por otro lado, las 14 mujeres incluidas en la fase de validación presentaban tumores en diferentes estadios (hasta estadio III de FIGO).

Como se ha comentado anteriormente, en cada paciente se llevó a cabo el tratamiento que correspondía según su situación clínica. En la tabla 1 se indican los datos clínicos de las pacientes y el tratamiento realizado en cada una de ellas. En la tabla 2 se muestra el tipo de cirugía vulvar realizada.

Resección amplia	Hemivulvectomía	Vulvectomía radical
17 pacientes (50%)	10 pacientes (29.4%)	7 pacientes (20.6%)

Tabla 2. Porcentaje de pacientes que recibió cada tratamiento

5.2. EDAD

La edad de las pacientes se refleja en la Tabla 1. La media de edad de las pacientes del estudio es de 64,76 años, la mediana de 69 años y la moda es de 76 años. La paciente más joven tenía 26 años y la mayor 82 años.

Se ha dividido a las pacientes en grupos según el rango de edad en el que se encontraban (estableciendo rangos de edad cada 10 años y agrupando a todas aquellas pacientes menores de 50 años en el mismo grupo) como se puede ver en la Figura 12. El grupo de edad de 50 años o menos representa un 14.7% de la muestra (5 pacientes) ; en el grupo de edad entre los 51-60 años se encuentra el 14.7% de los casos (5 mujeres); entre los 61-70 años el 26.47% de las pacientes (9 mujeres) , el grupo de edad entre los 71-80 años constituye un 41.16% de la muestra (14 pacientes) y , por último, el grupo de edad mayor de 80 años supone un 2.94% del total de pacientes (1 mujer).

El mayor porcentaje de pacientes se encuentra en el grupo de edad entre los 71 y 80 (41.16%) y la menor proporción de mujeres con cáncer de vulva se encuentra por debajo de los 50 (5 mujeres de 26, 35, 39, 43 y 49 años) o por encima de los 80 años (1 paciente).

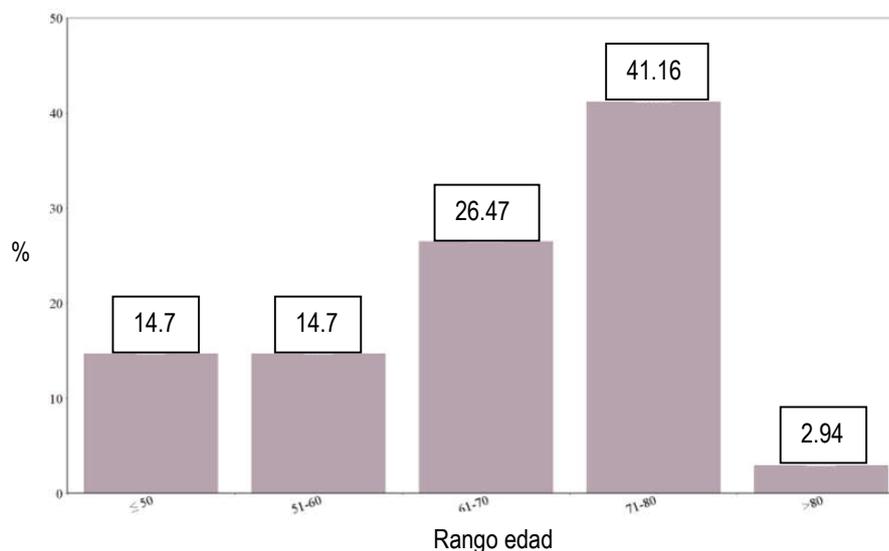


Figura 12. Distribución del carcinoma vulvar por rango de edad

5.3. TASA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Durante la fase de validación se detectó el ganglio centinela en 12 de las 14 pacientes. Por lo tanto, la tasa de detección fue del 85.71%.

Por otro lado, durante la fase clínica se ha detectado el GC en 19 de 20 pacientes, siendo la tasa de detección en este caso del 95%. En una de estas pacientes (caso número 34) solamente se detectó el GC en uno de los lados, por lo que se decidió realizar una linfadenectomía inguinal contralateral obteniendo un resultado negativo.

5.4. NÚMERO DE GC DISECADOS Y PORCENTAJE DE GC POSITIVOS

Durante la fase de validación en 4 pacientes se detectó un GC único mientras que en 6 pacientes se analizaron 2 GC y en 2 mujeres el número de GC identificados fue de 3 o más. En total se identificaron 24 ganglios centinela, con una media de 1.85 GC y mediana de 2 .

En la fase clínica, en 9 mujeres se detectó solamente un GC , en 7 se detectaron 2 y en 3 los GC detectados fueron 3 o más. El número total de GC detectados fue de 34 , la media de 1.79 y mediana de 2 GC.

De las 31 pacientes en las que pudo llevarse a cabo la técnica de la BSGC, 22 fueron unilaterales (el 70.97%) mientras que en 9 mujeres (el 29%) la técnica se realizó de manera bilateral.

En cuanto al resultado del análisis histológico de los ganglios centinela en la fase de validación (como se muestra en la Figura 13) en 5 mujeres (41.66% de los GC estudiados) resultó ser positivo y en 7 pacientes (58.33% restante) negativo.

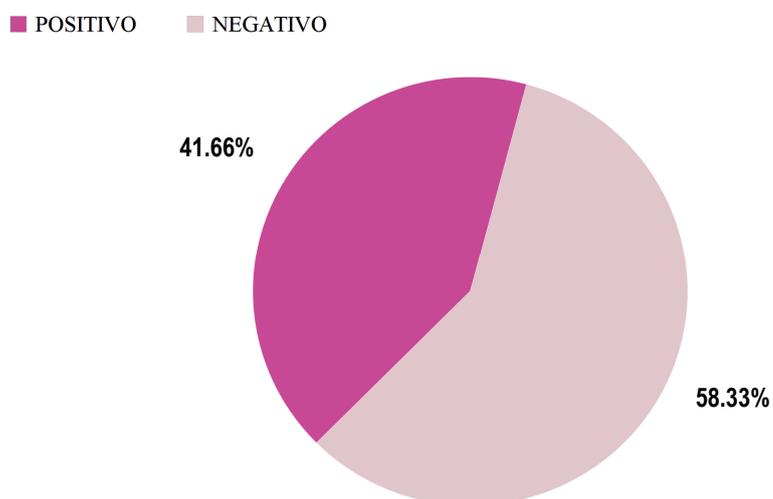


Figura 13. Resultado histológico del GC en fase de validación

Mientras que por otro lado, durante la fase postvalidación/ clínica se obtuvo un resultado positivo en el estudio del GC en 1 mujer (5.26% del total) mientras que en 18 casos (el 94.74%) resultó ser negativo.

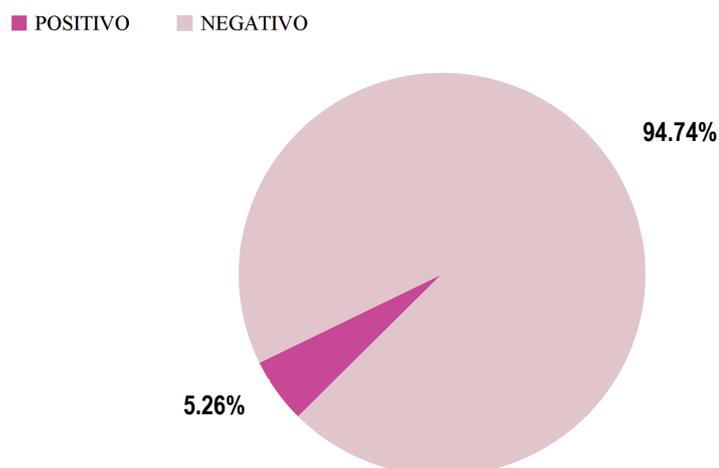


Figura 14. Resultado histológico del GC en la fase clínica.

Entre las pacientes con resultado positivo en la BSGC se han producido 3 fallecimientos (en un 50%) siendo estas mujeres pertenecientes a la fase de validación de la técnica. Se trata de los casos número 6 (tumor de 5 cm); número 10 (tumor de 6 cm) y el número 12 (tumor de 3 cm).

Entre las 25 pacientes que obtuvieron un resultado negativo en la BSGC se han producido 5 fallecimientos (en el 20%). Una de estas 5 fallecidas padecía anemia de Fanconi. Se trata de un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta en la infancia por un fallo progresivo de la médula ósea asociada a defectos congénitos. La edad media de supervivencia de estos pacientes es de 20 años. 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. Esta paciente fue detectada a los 26 años de carcinoma vulvar (caso número 3). 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.³⁷

5.5. TASA DE FALSOS NEGATIVOS DEL GANGLIO CENTINELA EN LA FASE DE VALIDACIÓN

En nuestra serie, durante la fase de validación no hubo ningún falso negativo. Considerando como falso negativo el obtener en el estudio del GC un resultado negativo (no patológico) que posteriormente resulte positivo en el análisis histológico

del resto de los ganglios inguinales obtenidos en la linfadenectomía. Por lo tanto, el valor predictivo negativo de la técnica resultó ser del 100%.

Por otro lado, en el grupo de pacientes durante la fase de validación hubo 3 casos en los que el GC mostró un resultado positivo, siendo el estudio histológico de los ganglios de la linfadenectomía inguinal negativos.

5.6. RESULTADOS DE LA LINFADENECTOMÍA

La linfadenectomía se realizó en aquellos casos en los que no se logró llevar a cabo la BSGC, en los casos en los que el resultado del GC resultó patológico y en todas las pacientes que fueron incluidas en la fase de validación. En total, se llevó a cabo en 20 pacientes, de las cuales 15 fueron linfadenectomías bilaterales (un 75%) y 5 unilaterales (25%).

Se confirmó afectación ganglionar en 2 mujeres de las 20 a las que se realizó la linfadenectomía inguinofemoral; es decir, en un 10 % de las pacientes. Mientras que 18 mujeres (90%) tuvieron un resultado negativo en el estudio ganglionar.

En las 2 mujeres que se demostró afectación inguinal se llevó a cabo una linfadenectomía bilateral.

Paciente	Localización	Grado	Tamaño tumoral	Afectación ganglionar	Estado final
Número 9 (52 años)	Labio mayor izquierdo	G2	4 cm	GC izq :+ G izq: +	Perdida de seguimiento
Número 31 (55 años)	Labio mayor izquierdo	G2	4.5 cm	GC izq:+ G izq: + G dcha: -	Viva

Tabla 3. Pacientes con linfadenectomía inguinofemoral positiva (excluyendo los GC)

6. DISCUSIÓN

La afectación ganglionar inguinal constituye el factor pronóstico independiente más importante en el carcinoma vulvar y además, es determinante en el manejo terapéutico.

Durante años y hasta hace relativamente poco tiempo, la linfadenectomía inguinofemoral sistemática se consideraba el estándar en el manejo del CV (incluso en pacientes con lesiones en estadios precoces con ganglios clínica y radiológicamente negativos). Es decir, se llevaba a cabo en numerosas pacientes que no se beneficiaban de ello debido a la ausencia de afectación ganglionar en muchas de ellas (aproximadamente en el 70-90% de pacientes con tumores estadio FIGO I-II).

Actualmente se dispone de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela, que consiste en analizar el primer ganglio potencialmente metastatizado. De manera que su análisis histopatológico informa sobre el estado del resto de ganglios linfáticos. Se trata de una técnica (actualmente estándar en el manejo de lesiones precoces) que permite evitar la morbilidad asociada a la linfadenectomía inguinofemoral con una tasa de detección de afectación ganglionar similar o incluso superior a la de la linfadenectomía.^{26,33}

Además, como hemos comentado anteriormente, la BSGC puede incluso detectar micrometástasis o células tumorales aisladas (afectación ganglionar de bajo volumen) que no se consigue mediante técnicas convencionales. Es decir, detecta afectación tumoral mediante el ultraestadiaje en ganglios que mediante la linfadenectomía se definen como libres de afectación ganglionar.^{14,35}

Otra de las ventajas de esta técnica es la posibilidad de detectar zonas de drenaje diferentes a las que habitualmente presenta el tumor y que por lo tanto no suelen disecarse en la linfadenectomía.

Por lo tanto, se trata de conseguir una técnica precisa que permita evitar el sobretratamiento en aquellas mujeres de bajo riesgo pero que además, no presente falsos negativos que puedan llevar a resultados fatales. Esta técnica es la BSGC. La

BSGC se está extendiendo en el campo de la oncología y es estándar en el manejo del carcinoma vulvar, de mama y en melanomas de piel.^{26,28,33}

Para la detección del GC, se ha conseguido alcanzar tasas de identificación del 96-100% mediante la combinación del colorante junto con la linfogammagrafia (con Tecnecio 99 radiocoloide) mientras que con el uso únicamente del colorante son significativamente menores (del 82-88%).²⁵

En el estudio multicéntrico de Van der Zee²⁸ se refleja una baja tasa de recurrencia inguinal en pacientes con GC negativo (del 0 al 5.8%) con una supervivencia excelente. Además, presentó una tasa de falsos negativos tendiendo a cero, por lo que el valor predictivo negativo fue cercano al 100%. En este estudio se concluyó que la BSCG llevada a cabo por un equipo multidisciplinario de calidad controlada reducía la morbilidad sin comprometer la recurrencia inguinal o supervivencia de las pacientes. La disminución de la morbilidad fue tanto a corto como a largo plazo en aquellas pacientes sometidas únicamente a la BSGC en comparación con aquellas a las que se realizó la linfadenectomía inguinofemoral. Por lo tanto, dedujeron que la BSGC es un método seguro y altamente preciso para identificar las metástasis en los ganglios linfáticos .

En otro metanálisis de 49 estudios²⁹ se obtuvieron tasas de detección del 84.6-94.4% con una sensibilidad cercana al 97% y un valor predictivo negativo del 97-98%. La conclusión de este estudio también consistió en que la BSGC es un método preciso en la estadificación ganglionar en el carcinoma escamoso vulvar. Además, también informaron de que la localización tumoral debe tenerse en cuenta por su influencia sobre la precisión de la técnica, siendo más difícil en los tumores de línea media (al presentar ,en un alto porcentaje, drenaje linfático bilateral).

La tasa de recurrencia inguinal obtenida en múltiples estudios en pacientes con GC negativo es similar a la obtenida mediante linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Por otro lado, los datos proporcionados por un gran estudio multicéntrico alemán sobre la precisión y seguridad de la BSGC en el carcinoma vulvar temprano indican que la BSGC se trata de una alternativa segura a la linfadenectomía inguinofemoral.

¹⁴ 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 .

Por ese motivo, en el año 2004 se planteó en el Servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Cruces llevar a cabo una fase de validación de esta técnica con el objeto de estudiar su tasa de detección y falsos negativos. En esta fase se incluyeron 14 mujeres con lesiones en diferentes estadios (siendo el mínimo aceptado por todos los autores de 10 casos ^{1,28}). A todas se les realizó la BSGC junto con una linfadenectomía inguinofemoral. El GC se detectó en 12 de las 14 mujeres de esta fase obteniendo una tasa de detección del 85.71% . Posteriormente la BSGC se ha llevado a cabo en 20 mujeres con lesiones en estadio IB clínico. Durante la fase clínica, el GC se detecto en 19 de las 20 mujeres, siendo la tasa de detección en esta segunda fase del 95 %.

De los casos en los que se detectó el GC, el resultado fue positivo (patológico) en 6 pacientes; es decir, en un 19.35% del total. Y por lo tanto, negativo en el 80.65% restante.

La media de edad de las mujeres incluidas en el estudio es de 64.76 años y al dividir las por grupos de edad, el mayor grupo corresponde a aquellas con edades comprendidas entre los 71-80 años. Estos datos ponen de manifiesto que la mayor incidencia de CV se encuentra en la séptima década, en concordancia con lo publicado en la literatura científica. ¹

En cuanto a la linfadenectomía, esta se llevo a cabo en 20 pacientes. 2 mujeres obtuvieron un resultado positivo (10 %) mientras que en 18 mujeres fue negativo (90%).

Es destacable que en 3 casos se detectó afectación tumoral en el GC y en cambio, la linfadenectomía fue negativa. Es decir, en estos 3 casos la BSGC demuestra que es muy sensible, y que el ganglio centinela es el primer ganglio al que drena un tumor. Por eso, el resto de la linfadenectomía es negativa. Además, el estudio de los ganglios centinela mediante múltiples cortes y técnicas de inmunohistoquímica con tinción para citoqueratinas (ultraestadiaje) puede detectar micrometástasis o incluso

células tumorales aisladas. Por otra parte, la BSGC permite detectar ganglios en áreas anómalas que habitualmente no son exploradas por la linfadenectomía.

Debido a los resultados obtenidos en este estudio y en aquellos encontrados en la literatura científica, nuestra impresión es que la técnica de la BSGC en estadios precoces del CV es una técnica de gran exactitud y una alternativa segura a la linfadenectomía inguinofemoral. Es un procedimiento técnicamente posible y con una alta tasa de detección junto con una baja tasa de falsos negativos (cercana al 0%) para evaluar la afectación ganglionar que permite evitar la morbilidad de la linfadenectomía inguinofemoral. Además, la técnica de la BSGC no aumenta la tasa de recidiva inguinal de las pacientes.

7. CONCLUSIONES

1. La biopsia selectiva del ganglio centinela en estadios precoces del cáncer de vulva es técnicamente factible.
2. Se debe utilizar la terapia combinada con azul de metileno y el Tecnecio 99 Nanocoloide.
3. En nuestra serie, la tasa de detección del ganglio centinela es del 85.71% en la fase de validación y del 95% en la fase clínica.
4. En nuestra serie, la tasa de falsos negativos es del 0%. Por lo que el Valor Predictivo Negativo de la prueba es del 100%.
5. El ultraestadiaje del ganglio centinela detectó 3 pacientes con afectación ganglionar en los que la linfadenectomía inguinofemoral resultó negativa.
6. A la vista de estos resultados tan favorables, la biopsia selectiva del ganglio centinela representa una alternativa segura y de gran precisión en el manejo de los carcinomas de vulva en estadios precoces.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía SEGO: Cáncer escamoso invasor de vulva 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016.

2. Atienza Merino G. Aplicabilidad de la técnica de detección y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Avalia-t, Octubre 2009.
3. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high- income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017;141:2174–2186.
4. AEPPC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Publicaciones AEPPC, noviembre 2015.
5. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kholer B et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels *J Natl Cancer Inst* . 2013; 105:175–201.
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *ObstetGynecol*. 2016;127:264–268.
7. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140:1998–2002.
8. Rogers LJ., Cuello MA. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2018; 143: 4-13.
9. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Gunther V. Vulvarcancer: epidemiology, clinicalpresentation, and managementoptions. *Int J WomensHealth*. 2015;7:305–313.
10. Nogueira MC, Guedes Neto Ede P, Rosa MW, Zettler E, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and p53 in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva. *PatholOncol Res*. 2006; 12(3): 153-157.
11. Turner ML, Marinoff SC. Vulvar manifestations of systemic diseases. *DermatolClin*. 1992;10:1-472.
12. Herr D, Juhasz-Boess I, Solomayer EF. Therapy for Primary Vulvar Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(3):271–275.

13. Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Ratnavelu NDG, Naik R, Ralte A. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulval cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 6: 1465-1858.
14. 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(2): 282-288.
15. Sznurkowski JJ, Milczek T, Emerich J. Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;287(6):1211–1218.
16. Weikel W, Hoffman M, Steiner E, Knapstein PG, Koelbl H. Reconstructive surgery following resection of primary vulvar cancers. *GynecolOncol*. 2005;99(1):92–100.
17. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*. 2003;196(3):442–450.
18. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*. 2002; 95:2331–2338.
19. Rogers, L. J. and Cuello, M. A. (2018), Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*, 143: 4-13.
20. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Vulvar cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl ComprCancNetw*. 2017;15:92–120.
21. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymphnode-positive vulvar cancer: The AGO-CaRE-1 study. *J Natl CancerInst*. 2015;107(3).
22. Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: Results from a multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22: 1258-1263.

23. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus- 16/18 AS04- adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Posthoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139:2812–2826.
24. Hansen BT, Campbell S, Nygard M. Long-term incidence trends of HPV- related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: A registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(2):2-8.
25. Díez J.,Ríos G., Moreno J., Mallabiarrena G., Aia N.,Abanto E.,Cobos P., Martínez-Astorquiza T. Primeros resultados de la disección del ganglio centinela en los carcinomas epidermoides vulvares. Sentinel lymph node procedure could avoid inguinal lymphadenectomy in early stages of vulvar squamous cell carcinoma. *Prog Obstet Ginecol*. 2009; 52(12): 675-726.
26. El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(7):675–685.
27. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:522–7.
28. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):884-889.
29. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G et al. 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: 237–245.
30. Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *GynecolOncol* 2005;97:151–4
31. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol* 1983;16:179–89.
32. 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. *GynecolOncol.* 2006;103:865-70.

33. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dubé V, et al. Lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: Is it time to change the gold standard?. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):28–32.

34. 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.

35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.