

Biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de vulva

Selective sentinel ganglion biopsy in vulvar cancer

Claudia González Espinosa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2106-7701>

Omar Bosque Diego¹ <https://orcid.org/0000-0002-6833-3114>

Aldo Martínez Ramírez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1161-1571>

Carlos Calderón Marín¹ <https://orcid.org/0000-0003-2783-1261>

Waldo Quesada Cepero¹ <https://orcid.org/0000-0002-9773-8495>

Adlin López Díaz² <https://orcid.org/0000-0002-1020-8775>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

²Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas. La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: claudiage@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de vulva es una enfermedad rara, con una tasa de incidencia menor al 1,5 por cada 100 000 mujeres por año. El sitio de metastización más frecuente es a ganglios regionales, considerándose esto el factor pronóstico más importante. Del 75 % al 65 % de las mujeres con cáncer de vulva diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad se les realiza linfadenectomías inguinofemorales innecesarias.

Objetivo: Exponer la reciente introducción de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela en el país, aprovechando las evidencias fundamentadas que conducen al uso de la biopsia selectiva de ganglio centinela como opción a la linfadenectomías inguinofemorales.

Caso clínico: Mujer de 66 años con diagnóstico de cáncer de vulva localizado (\leq 4 cm), sin ganglios clínica, ni radiológicamente comprobados, que se realiza biopsia selectiva de ganglio centinela como primer paso a la validación de la

técnica en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, identificándose como negativo de células malignas.

Discusión: Es el primer caso realizado en Cuba que tuvo lugar en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el marco del II Curso y 5ta Edición del Taller de Cirugía radioguiada en nuevas indicaciones como parte del proyecto PNUOLU/1-2/13-2017 (CITMA-MINSAP) y CUB 6027 (CUBA-OIEA).

Conclusiones: La biopsia selectiva de ganglio centinela permite precisar la existencia o ausencia de células tumorales malignas en los ganglios que serían los primeros en recibirlas, pudiéndose evitar las linfadenectomías innecesarias, de ser negativos.

Palabras clave: cáncer de vulva; biopsia de ganglio centinela; linfadenectomías inguinofemorales.

ABSTRACT

Introduction: Vulvar cancer is a rare condition with an incidence rate below 1.5 per 100 000 women per year. The most common metastatic site is regional ganglia, a fact considered to be the most important prognostic factor. Of the total women diagnosed with vulvar cancer at early stages of the disease, 75% to 65% undergo unnecessary inguino-femoral lymphadenectomy.

Objective: Describe the recent introduction of selective sentinel ganglion biopsy in the country, based on substantiated evidence leading to the use of this technique as an alternative to inguino-femoral lymphadenectomy.

Case report: A 66-year-old female patient diagnosed with localized vulvar cancer (≤ 4 cm), without clinically or radiologically verified ganglia undergoes selective sentinel ganglion biopsy as a first step in the validation of the technique at the National Institute of Oncology and Radiobiology, testing negative for malignant cells.

Discussion: This is the first case performed in Cuba. It was conducted at the National Institute of Oncology and Radiobiology in the framework of the 2nd course and 5th edition of the workshop on radio-guided surgery in new indications as part of the project PNUOLU/1-2/13-2017 (CITMA-MINSAP) and CUB 6027 (CUBA-IAEA).

Conclusions: Selective sentinel ganglion biopsy makes it possible to determine the presence or absence of malignant tumor cells in the ganglia, which would be the first structures to receive them, and thus prevent unnecessary lymphadenectomies when results are negative.

Key words: vulvar cancer; sentinel ganglion biopsy; inguino-femoral lymphadenectomy.

Recibido: 13/05/2020

Aprobado: 13/06/2020

Introducción

El cáncer vulvar (CV) es una enfermedad rara, con una tasa de incidencia menor al 1,5 por cada 100 000 mujeres por año.⁽¹⁾ Dividido en dos grandes grupos, uno asociado a la infección por el virus papiloma humano (HPV, *por sus siglas en inglés*), que es más común en mujeres jóvenes, con inicio precoz de las relaciones sexuales, cambio frecuente de pareja, y bajo estado socioeconómico, que se caracteriza por tener lesiones multifocales, precedidas de lesión intraepitelial vulvar (VIN, *por sus siglas en inglés*) de alto grado, y con escasa presencia de queratina. El otro grupo afecta a mujeres de mayor edad, con pobre asociación al virus papiloma humano, que aparece dentro del territorio vulvar en zonas vecinas a un liquen escleroso. Estas, comúnmente, son lesiones unifocales, con formación generosa de queratina y no están precedidas de VIN.^(2,3) El carcinoma epidermoide constituye aproximadamente el 90 % del CV.⁽⁴⁾ La migración por vía linfática es principalmente a ganglios inguinales, en caso de compromiso del clítoris y los cánceres de perineo podrían extenderse directamente a la región pélvica. El factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis de los ganglios linfáticos (GL). De hecho, la tasa de supervivencia general a los 5 años disminuye del 95 % (en ausencia de metástasis en la ingle) al 62 %, cuando están presentes.⁽⁵⁾ De 25 % a 35 % de las mujeres con CV diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad, presentan

metástasis ganglionares, infiriendo esta cifra al resto de las pacientes, por lo que se les realiza linfadenectomías inguino-femorales (LIF) innecesarias, con todas las comorbilidades que esto acarrea.

Las LIF no solo están asociadas con un alto riesgo de morbilidad a corto plazo, sino a largo plazo, ya que puede afectar la calidad de vida de la paciente y retrasar el tratamiento de las radiaciones con intención adyuvante, cuando está indicada.⁽⁶⁾ La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es un enfoque quirúrgico mínimamente invasivo en la escalera de compromiso linfático. El fundamento de la técnica de detección y biopsia intraoperatoria del ganglio centinela es precisar la existencia o ausencia de células tumorales malignas en los ganglios que serían los primeros en recibirlas. A la vez, serían testigo del estado de los ganglios linfáticos no centinelas de la región. Por tanto, puede evitar una LIF innecesaria.

El estudio del ganglio centinela en el cáncer de vulva ha sido motivo de investigación por diferentes autores a partir de la segunda mitad de la década de los años 90 del siglo XX, pues las evidencias conducen a que el uso de esta técnica es una opción a la LIF, en el carcinoma de células escamosas y en el melanoma de vulva, si se practica adecuadamente en pacientes correctamente seleccionadas.⁽⁷⁾

Estudios prospectivos multicéntricos han evaluado la posibilidad, seguridad, validez y el riesgo de recurrencia inguinal con la BSGC en el CV temprano. Si el ganglio centinela (GC) es negativo se asocia con baja incidencia de recaída de la enfermedad locoregional,^(8,9) menos complicaciones postoperatorias,⁽⁸⁾ y buena supervivencia.⁽¹⁰⁾ Finalmente, la BSGC ofrece un tiempo de cirugía más corto; menor estadía hospitalaria, menores costos al sistema de salud, y un examen patológico superior a la LIF, al analizar menor número de ganglios.

Este reporte tiene como objetivo exponer el primer caso realizado en Cuba de BSGC en cáncer de vulva que tuvo lugar en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) en el marco del II Curso y 5ta Edición del Taller de Cirugía radioguiada en nuevas indicaciones como parte del proyecto PNUOLU/1-2/13-2017 (CITMA-MINSAP) y CUB 6027 (CUBA-OIEA): “Mejoramiento integral de la calidad en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer y otras

enfermedades, incorporando y fortaleciendo técnicas de cirugía radioguiada”, que tuvo lugar del 10 al 14 de febrero del 2020.

Presentación del caso

Se trata de una paciente femenina de color de piel blanca, de 66 años de edad, posmenopáusica, con antecedentes clínicos de sobrepeso, e hipertensión arterial (hace 10 años), controlada con dieta y tratamiento farmacológico (enalapril-20mg/día, y clortalidona-25mg/día). Tiene historia obstétrica de tres embarazos, dos partos, y un aborto provocado. Ofreció lactancia hasta los 6 meses a ambos hijos.

La mujer acude a consulta de clasificación del INOR, por presentar una lesión vulvar de 5 años de evolución, que no se atendía pensando que era una lesión dermatológica secundaria a un herpes simplex.

Al examen físico ginecológico, se observó, una lesión de tipo ulcerativa de aproximadamente 3,5 cm en su diámetro mayor, de bordes irregulares, fondo sucio, con gran fetidez en proyección de la línea paramedia (labio menor derecho de la vulva). Resto del examen físico ginecológico, general, regional y por aparatos sin alteraciones relevantes a señalar. Se remitió a consulta central de ginecología donde se realizó biopsia de la lesión informando un carcinoma epidermoide.

Se efectuó estudio de extensión: biometría hemática, radiología (tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis; ultrasonido ginecológico y de abdomen), sin alteraciones de significado oncológico.

Se decide cirugía vulvectomía parcial más BSGC. Se remitió al servicio de medicina nuclear para la localización selectiva de GC el mismo día de la cirugía, en horas tempranas de la mañana.

Primeramente, se aplica anestesia local con lidocaína al 2 % en suspensión, con un aplicador. A los cinco minutos, se procede a la inyección perilesional de la vulva en 4 puntos, de ^{99m}Tc - nanocoloide de albúmina, con una actividad total de 74 MBq en 0,2 mL por vía intradérmica (Figs. 1 y 2).

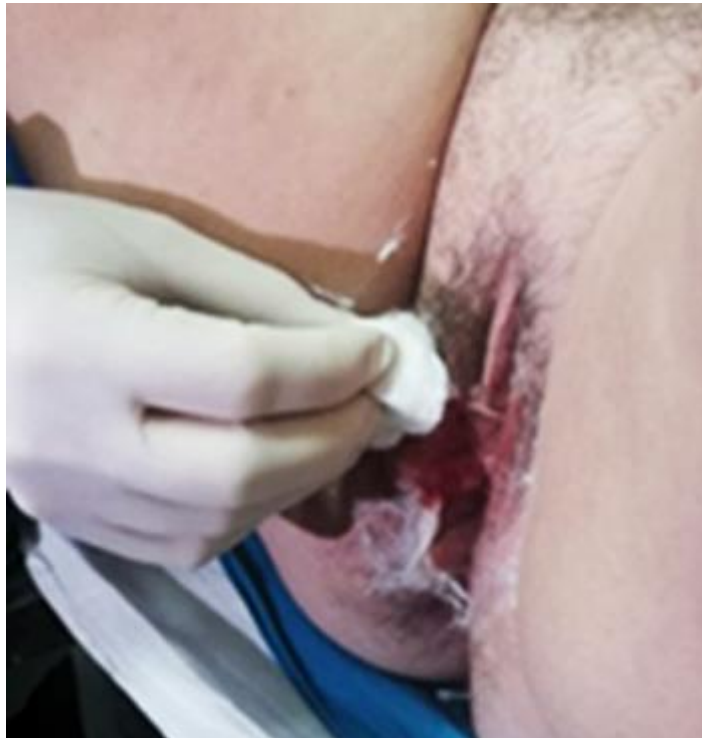


Foto del autor.

Fig. 1- Aplicación de lidocaína al 2 % a nivel de la lesión vulvar.



Foto del autor.

Fig. 2- Administración intradérmica perilesional del radiofármaco.

Se obtuvieron imágenes gammagráficas dinámicas inmediatamente después de la inyección de 30 segundos durante 10 minutos con una matriz de 256 x 256 y zoom 1, imágenes planares a los 10 y 50 minutos, en proyecciones anterior y posterior de la región pélvica, con una matriz de 256 x 256 y zoom 1, durante 3 minutos (Fig. 3). Finalmente, se realizó tomografía por emisión de fotón simple-tomografía computarizada (SPECT-CT, *por sus siglas en inglés*), a los 60 minutos de la administración del radiotrazador (RF), imágenes de 25 segundos por imagen, 3°, a 128 x 128 matriz y zoom 1.

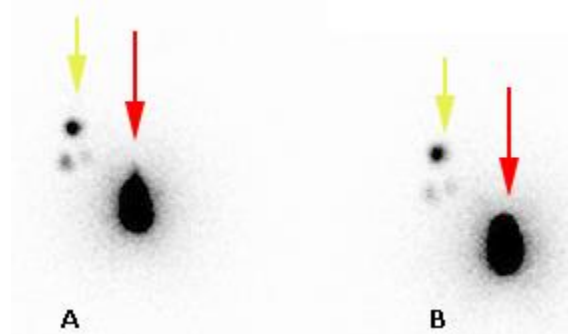


Foto del autor.

Fig. 3- Imagen planar anterior gammagráfica de la pelvis con ^{99}Tc -Nanocoloide. **A.** Imagen a los 10 minutos después de la inyección, y **B,** a los 50 minutos después de la inyección. La flecha roja muestra el sitio de inyección del radiofármaco en región vulvar, y la flecha amarilla, migración a GC en región inguinofemoral derecha.

En la imagen dinámica se muestra el conducto linfático con migración unilateral directa del sitio de inyección, a región inguinofemoral derecha ipsilateral a la lesión vulvar, con 3 focos “calientes” en relación con GC, con segundo escalón. En la imagen tardía, no se visualizan nuevos puntos de captación. En la imagen SPECT/CT, se ubicó el primer ganglio centinela (área I de Daseler) y segundo GC (área IV de Daseler) (Fig. 4), donde no se identificaron ganglios linfáticos adicionales, ni otras alteraciones en la tomografía de baja dosis.

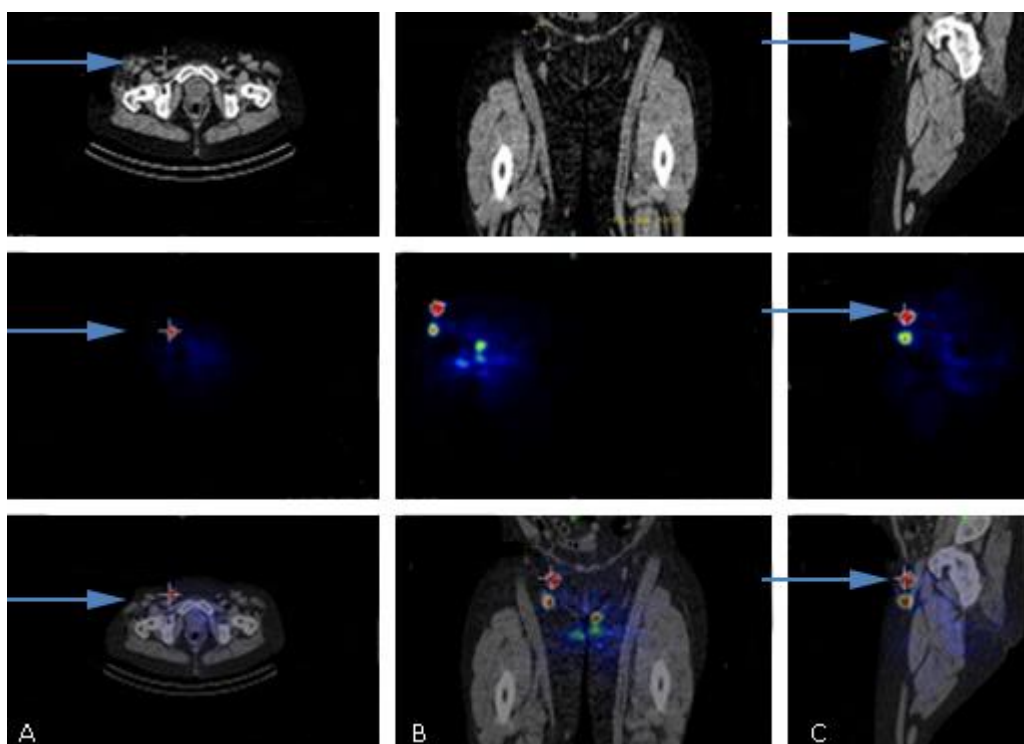


Foto del autor.

Fig. 4- SPECT/CT de pelvis con ^{99m}Tc -Nanocoloide en cortes axial A, coronal B, y sagital C. La línea número 1 muestra el estudio tomográfico simple de baja dosis; La número 2, el SPECT, y la número 3, la fusión de ambas imágenes (SPETC/CT) mostrando la flecha roja, la migración a GC (primer ganglio centinela área I de Daseler y segundo GC en área IV de Daseler). La flecha azul muestra el sitio de inyección del radiofármaco.

Se procedió al marcaje de la piel con marcador dermográfico guiados por la gammasonda *CrystalProbe*. Los contajes externos, fueron de 850 c.p.s. (fondo 10 c.p.s.), luego de colocar la sonda detectora sobre la piel del área afectada. Se trasladó a la paciente al quirófano, y se procedió a la cirugía planificada, iniciándose con la biopsia selectiva de los 3 ganglios centinelas identificados (Fig. 5), y luego, se procedió a completar la linfadenectomía bilateral, teniendo en cuenta que la paciente forma parte de esta primera etapa de validación de la técnica. La biopsia intraoperatoria de los ganglios centinelas confirma que son negativos de malignidad.

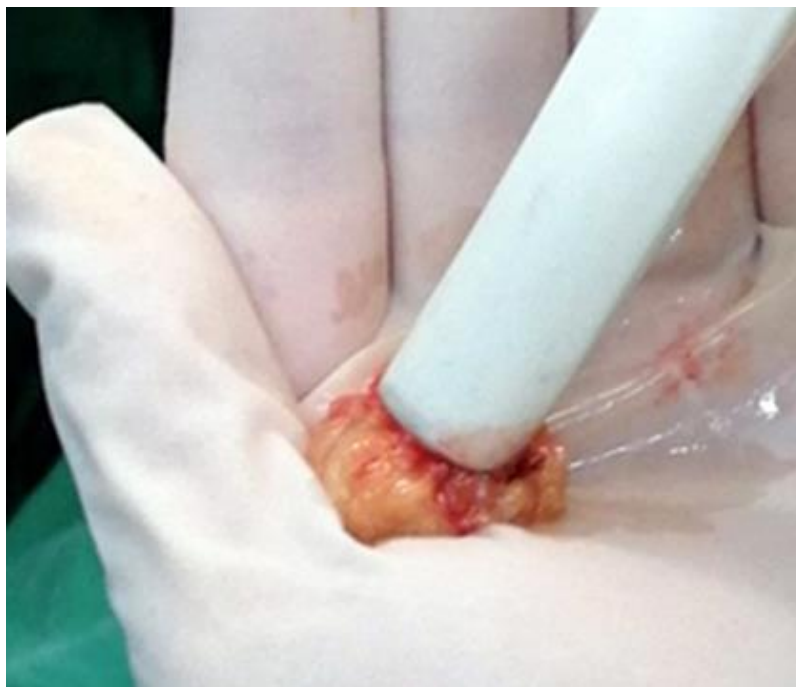


Foto del autor.

Fig. 5- Medición ex vivo de uno de los GC identificados.

En la actualidad, la paciente está en estado convaleciente, recuperada del proceder quirúrgico, y en seguimiento estrecho por los médicos tratantes. No existieron complicaciones inmediatas, mediatas, ni tardías vinculadas a la técnica.

Discusión

En los últimos 30 años, la intención del tratamiento en el cáncer de vulva ha conjugado un enfoque multidisciplinario, basado en una cirugía personalizada preservadora de función, con la práctica de linfadenectomía inguinal según criterios y el uso selectivo de la radioquimioterapia, intentando lograr supervivencia con calidad de vida.^(2,3,7)

El manejo de la enfermedad regional es el aspecto más importante para controlar esta afección, y disminuir su mortalidad en estadios iniciales, ya que el estado de los ganglios linfáticos inguinales es el principal factor pronóstico para el cáncer de vulva.⁽²⁾

Numerosos trabajos han demostrado la aplicación clínica con seguridad de la BSGC en el cáncer de vulva, recogidos en múltiples ensayos clínicos multicéntricos como GOG 173, que estimó la sensibilidad de la biopsia del GC en 452 casos;⁽¹⁰⁾ el GROINSS-V, un estudio prospectivo multicéntrico que consideró la eficacia de la evaluación del GC en 402 casos;⁽¹¹⁾ el GROINSS-VI, que hizo extensivo el estudio de seguridad y exactitud del GC en 403 pacientes, y el GROINSS-VII-GOG 270, aún en curso, que compara la radioterapia inguinal con la linfadenectomía inguinal en pacientes con metástasis del ganglio centinela.

Robison y otros,⁽⁸⁾ evaluaron las recurrencias en 57 pacientes con ganglios centinelas negativos, demostrando la seguridad de la técnica. De forma general, todos los trabajos demuestran que la tasa de recurrencias en pacientes con ganglios centinelas negativos a los 5 años es menor de 2,5 %. Además, informaron tasas de supervivencia a los tres y cinco años, superiores a 90 %.

Costo-efectividad y costo-utilidad: La BSGC constituye una estrategia de tratamiento rentable comparada a la LIF en mujeres en etapa temprana de la enfermedad. Sutton y colaboradores, mostró que la BSGC usando 99 mTc-nano y colorante azul, es el enfoque más rentable para la supervivencia libre de morbilidad en los próximos dos años poscirugía.⁽¹²⁾

Publicaciones más recientes ya no solo justifican la práctica de la técnica en las indicaciones previamente descritas, sino, que recomiendan, la sustitución razonable de la disección inguinal en pacientes con enfermedad micrometastásica del ganglio centinela unilateral, excluyendo estrictamente a pacientes con tumores mayores de 4 cm, donde sí se identifican mayores tasas de recurrencias en menor brevedad.⁽¹³⁾

En conclusión, la BSGC es el procedimiento estándar en mujeres bien seleccionadas con ganglios clínicamente negativos, y está asociada con baja recaída de la enfermedad, y buenas tasas de supervivencia a los 5 años, en pacientes con GC negativos. En la actualidad, la BSGC es una estrategia de tratamiento más rentable que la LIF en mujeres con CV en el escenario temprano. Aunque la combinación de radiotrazador y agente óptico es ampliamente utilizada en la rutina clínica, existe un interés creciente, en el uso

de nuevos trazadores como ICG-99 mTc-Nanocoloide, pero estos son más costosos. Finalmente, creemos firmemente que es fundamental estandarizar el protocolo y ponerlo en marcha en el trabajo clínico cotidiano, y centralizar este procedimiento en centros experimentados, hacia un enfoque individualizado. Actualmente, nuestro centro se encuentra en el proceso de validación de la técnica, donde pretendemos estudiar una muestra entre 30 y 35 pacientes. Una vez concluido el mismo, y esperando resultados positivos, se estandarizará para su uso en la práctica clínica habitual.

Referencias bibliográficas

1. Bayne L, Butler J, Colombo N, Geissler J, Green J, Kesic VI, et al. Gynaecological cancers in Europe: facts and figures 2015. ASACO website. 2015 [acceso 17/11/2019]. Disponible en:
<http://www.sociacionasaco.es/wp-content/uploads/2015/10/Facts-datos-y-figures-estadisticas-2015-imprimible.pdf>.
2. Klopp A, Eifel PJ, Berek JS, Konstantinopoulos PA. Cancer of the cervix, Vagina and Vulva. De Vita, Hellman and Rosenberg's. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10ed. Wolters Kluwer. 2015 [acceso 17/11/2019];72:1018-24. Disponible en:
<https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/cancer-of-the-cervix-vagina-and-vulva>
3. Eifel PJ, Klopp A, Berek JS, Konstantinopoulos PA. Cancer of the cervix, Vagina and Vulva. De Vita, Hellman and Rosenberg's. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11ed. Wolters Kluwer. 2019 [acceso 10/10/2019];74:1171-210. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65801/>
4. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2012 [acceso 17/11/2019];119(2):S90-6. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999509>
5. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J, et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval

carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* 1995 [acceso 21/11/2019];57(3):327-34.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7774836>

6. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos 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 [acceso];13(4):522-27. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911732>

7. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines), Vulvar cancer (squamous

cell carcinoma): version 2. 2019 [acceso 21/11/2019]. Disponible en:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf.

8. Robison K, Roque D, McCourt C, Stuckey A, DiSilvestro PA, Sung CJ, et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol.* 2014 [acceso 21/11/2019];133(3):416-20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631445>

9. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J and Vergote I. Sentinel nodes in vulvar cancer: long-term follow-up of the GROningen INternational study on sentinel nodes in vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol.* 2016 [acceso 17/11/2019];140(1):8-14. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428940>

10. McCann GA, Cohn DE, Jewell EL, Havrilesky LJ. Lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection compared to complete lymphadenectomy in the management of early-stage vulvar cancer: a cost-utility analysis. *Gynecol Oncol.* 2015 [acceso 04/12/2019];136(2):300-4. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25478927>

11. 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 [acceso 04/12/2019];26(6):884-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281661>

12. Sutton AJ, Barton P, Sundar S, Meads C, Rosenthal AN, Baldwin P, et al. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy vs inguinofemoral

lymphadenectomy in women with vulval cancer. Br J Cancer. 2013 [acceso 05/12/2019];109(10):2533-47. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129233>

13. Nica A, Covens A, Vicus D, Kupets R, Osborne R, Cesari M, et al. Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: Management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors. Gynecol Oncol. 2019 [acceso 05/12/2019];152(1):94-100. Disponible en: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(18\)31362-3/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(18)31362-3/pdf)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Claudia González Espinosa: Conceptualización, trabajo asistencial, selección bibliográfica, y redacción del artículo. Revisión crítica y aprobación del artículo.

Omar Bosque Diego: Trabajo asistencial, diseño y corrección del artículo.

Aldo Martínez Ramírez: Conceptualización, trabajo asistencial y revisión crítica del artículo.

Carlos Calderón Marín: Selección bibliográfica y revisión crítica.

Waldo Quesada Cepero: Trabajo asistencial, revisión crítica.

Adlin López Díaz: Trabajo asistencial, revisión crítica y aprobación del artículo.